



КОНЦЕНТРАЦІЯ ГІПОФІЗАРНИХ ГОРМОНІВ У КРОВІ ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ

О.В. Бакун, О.М. Юзько
Буковинський державний медичний університет

Резюме

Робота присвячена вивченню концентрації гіпофізарних гормонів у крові жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, на 2-3-й день менструального циклу та в день пункції яєчника в циклі стимуляції суперовуляції. У хворих з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, виявлені значні порушення нормального ритму секреції та вмісту в крові гонадотропних гормонів, які є пропорційними щодо ступеня тяжкості захворювання.

Ключові слова

Гіпофізарні гормони, лютропін, фолітропін, безпліддя, ендометріоз.

Збереження репродуктивного здоров'я нації є важливим медичним і державним завданням. Значне зменшення народжуваності призвело до того, що Україна входить у вісімку країн Європи з найнижчим рівнем дітородної активності. У структурі репродуктивних втрат важливе місце відводиться безпліддю, частота якого, за даними різних авторів, складає від 10-15% до 18-20% [4, 7]. Частою причиною порушення репродуктивної функції є генітальний ендометріоз. Тому впродовж останніх 20 років однією з найважливіших наукових проблем гінекології є питання етіології, патогенезу, діагностики та лікування генітального ендометріозу (ГЕ) [1-3, 6]. Незважаючи на значне число наукових публікацій у даному напрямку, не можна вважати проблему репродуктивного здоров'я жінок, хворих на генітальний ендометріоз, повністю вирішеною.

© О.В. Бакун, О.М. Юзько

Гормональна теорія посідає особливе місце в патогенезі ендометріозу. Спостерігаються зміни нейроендокринної ланки репродуктивної системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники. Простежується взаємний зв'язок таких захворювань, як синдром полікістозних яєчників (із хронічною ановуляцією) та ендометріоз. Це вказує на наявність змін ритму секреції ГнРГ, який є ключовим нейроендокринним регулятором осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади [7]. Автори відзначають частий розвиток ендометріозу на тлі високого індексу перенесених бактеріальних і вірусних інфекцій, порушень менструальної функції в пубертатному періоді, ускладнених пологів, абортів, стресових ситуацій. Патологія періоду пубертату гальмує становлення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, яка регулює розвиток репродуктивної системи, внаслідок чого всі несприятливі чинники підсилюють нейроендо-

кринні розлади. Тому порушення секреції гонадотропних гормонів і стероїдогенезу в яєчниках (хаотичні пікові викиди ФСГ і ЛГ, зменшення базального рівня прогестерону, гіперестрогенія) створюють умови для розвитку ендометріюїдних імплантатів і підтримки їх активного стану. Незважаючи на те, що всіма науковцями визнається гормональна залежність ендометріозу, в численних дослідженнях вмісту гормонів у крові хворих яких-небудь закономірностей не виявлено [2, 6, 7]. Автори відзначали лише деяке зниження стероїдогенної функції яєчників, що виявляється не різко вираженою неповноцінністю жовтого тіла. У значної частини хворих на ендометріоз (20-45%) існує нормальний двофазний менструальний цикл, немає суттєвих змін з боку концентрації гіпофізарних, яєчникових, наднирникових гормонів. Водночас спостерігається взаємозв'язок таких захворювань, як синдром полікістозних яєчників (із хронічною ановуляцією) і ендометріоз. Це говорить на користь наявності змін у ритмічності секреції гонадотропін-релізинг-гормонів у хворих на ендометріоз [1, 7].

Вважають, що естрогени сприяють розвитку і розповсюдженню вогнищ ендометріозу. Про це свідчить і те, що на ендометріоз частіше хворіють жінки репродуктивного віку. Відомо, що клітини ендометріюїдних гетеротопій реагують на ріст, тобто відбуваються проліферативні, в меншому ступені секреторні, зміни, десквамація, внаслідок чого виникають крововиливи, аж до утворення кіст. Також визначено, що величина індукції рецепторів у функціональному шарі ендометрія значно більше, ніж у базальному і в міометрії, у зв'язку з чим ендометрій більше реагує на гормональний вплив змінами своєї маси, ніж міометрій. Рівень пролактину (ПРЛ) у сироватці периферичної крові частіше підвищений у жінок з ендометріюїдними кістами [3]. У пацієнток з ендометріюїдними кістами виявлений високий рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ), кортизолу і Т. При ендометріюїдних кістах рівень ФСГ, за даними [1], відповідає верхній межі норми.

Більшість авторів вважає, що продукція лютропину (ЛГ) та фолітропину (ФСГ) здійснюється різними видами клітин, функціональна активність яких контролюється загальним релізинг-гормоном [2].

Незважаючи на існування загального гіпоталамічного стимулятора продукції гонадотропнів, ступінь відповідної реакції гіпофіза на дію неоднорідний для ЛГ і ФСГ [4, 6]. Ці відмінності виявляються і при аналізі динаміки секреції гонадотро-

пнів протягом менструального циклу. Секреція ФСГ, як відомо, активно зростає на початку менструального циклу, так що значення базальної секреції гормону в ранню фолікулінову фазу циклу в декілька разів перевищують таку в лютеїновій фазі [5]. У преовуляторному періоді під впливом підвищеного вмісту естрадіолу концентрація ФСГ падає, після чого відбувається овуляторний викид гормону. На відміну від ФСГ, секреція ЛГ незначно збільшується на початку циклу і практично не відрізняється в лютеїновій фазі [3].

Однією з причин порушень індукуючого фолікулогенезу в програмах екстракорпорального запліднення є спонтанна «паразитарна» пікова секреція ЛГ, що супроводжується прискореним дозріванням ооцитів і, як наслідок, початком їх лютеїнізації до настання розрахункового часу овуляції [2, 4]. Це може супроводжуватись відміною лікувального циклу через неможливість запліднення таких ооцитів чи відмови від переносу ембріонів унаслідок їх можливих морфологічних дефектів [1, 3, 7].

Метою нашого дослідження було вивчення концентрації гіпофізарних гормонів у крові жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям.

Матеріали та методи

Відповідно до мети дослідження нами було проведено спеціальне дослідження рівня білкових (лютропін — ЛГ, фолітропін — ФСГ) гормонів у плазмі крові жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, які склали основну групу в кількості 20 осіб. Такі ж дослідження рівня білкових гормонів були проведені і в контрольній групі, яку склали соматично здорові жінки із збереженою репродуктивною функцією, вік яких відповідав віку пацієнток основної групи.

В основній (жінки з безпліддям трубного походження) та контрольній групах проводилось спеціальне дослідження рівня білкових (лютропін — ЛГ, фолітропін — ФСГ) гормонів у плазмі крові на 2-3-й день менструального циклу — базовий рівень та в день пункції яєчника в циклі стимуляції суперовуляції. Рівень гормонів визначали ІФА шляхом використання набору реагентів для кількісного імуоферментного визначення вмісту гормонів у сироватці крові:

- Гонадотропін ІФА-ФСГ;
- Гонадотропін ІФА-ЛГ.

Величину p (вірогідність різниці) визначали за таблицею Стьюдента-Фішера. Різниці між порівнюваними середніми величинами вважалися вірогідними при $p < 0,05$.



Результати та їх обговорення

Результати, що отримані нами при дослідженні базового рівня гормонів, представлені в табл. 1.

Проаналізувавши результати проведених нами досліджень, які наведені в таблиці 1, констатовано, що у жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, на 2-3-й день менструального циклу ендокринна функція гонадотропоцитів передньої частки гіпофіза не відрізнялась від показників у контрольній групі. Цей факт виступав для нас додатковим критерієм для формування основної групи.

Рівень ЛГ на 2-3-й день менструального циклу у пацієток із безпліддям відрізнявся від показників у контрольній групі незначно. Співвідношення ЛГ до ФСГ в основній та контрольній групах було в межах 0,58-0,63.

Заданими літератури [1, 7], коефіцієнт ЛГ/ФСГ коливається у здорових жінок у межах 1,5-2,0. У наших пацієток як контрольної, так і основної групи даний коефіцієнт дещо нижчий, що можна пояснити особливостями методики визначення рівня гормонів у плазмі крові. Нами використовувалась методика визначення кількості гормону (пкг/мл), тоді як у низці лабораторій визначали активність у міжнародних одиницях (МО/л).

Зміни гормонального профілю в жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, та в контрольній групі при дослідженні в день пункції яєчника в циклі стимуляції суперовуляції відображені в табл. 2

Звертає на себе увагу той факт, що у наших пацієток на висоті стимуляції суперовуляції констатовано статистично значуще зниження рівня лютеїнізуючого гормону з $16,2 \pm 5,27$ до $1,08 \pm 0,06$ пкг/мл.

Таке зниження рівня лютропіну в крові можна пояснити реципрокною залежністю між синтезом естрадіолу та активністю вертикалі люліберин-лютропін-прогестерон.

Паралельно в обстежених жінок виявлено деяке підвищення рівня фолітропіну з $7,05 \pm 0,8$ до $10,7 \pm 1,16$, найімовірніше, в результаті циркуляції в крові екзогенно введеного даного гормону. Співвідношення ЛГ/ФСГ склало відповідно: 0,1 — у стимульованому циклі; 2,2 — у контрольній групі. Це досить важливо, оскільки нормальне функціонування яєчників можливе лише при співвідношенні ЛГ/ФСГ 1-1,5.

Знижена секреція ЛГ у пацієток із безпліддям послаблює синтез попередників стероїдних гормонів. Внаслідок цього знижується продукція андрогенів в яєчнику.

Відомо [5], що овуляторному піку відповідало майже 6-кратне збільшення концентрації естрадіолу. Збільшення концентрації естрогенів могло розглядатись і як стимул до різкого збільшення секреції ЛГ та ФСГ, який з'являється напередодні овуляції.

Але у наших дослідженнях рівень ЛГ, навпаки, знижений, а ФСГ підвищений, що говорить про недостатню відповідь яєчників на стимуляцію, а також про можливість пошкодження фолікулярного апарату за рахунок хронічного запального процесу та аутоімунного процесу.

Зниження концентрації ЛГ у пацієток із безпліддям трубного походження у фолікулінову фазу менструального циклу та недостатня концентрація ФСГ призводять до порушення фолікулогенезу, овуляції та наступних секреторних перебудов ендометрія. Це, у свою чергу, може бути ще однією з причин безпліддя.

Зниження рівня ЛГ можна пояснити ще й тим, що необхідними для секреції ФСГ та ЛГ є пульсуючі викиди гонадотропін-релізинг-гормонів гіпоталамуса, при цьому не всі гонадотропні рецептори аденогіпофіза зв'язуються одним імпульсом гонадотропін-релізинг-гормонів і клітини аденогіпофіза у змозі відповідати на подальший викид гонадотропін-релізинг-гормонів. Внаслідок зниження рівня ЛГ у крові виникає блокада функціональної активності яєчників, що може супроводжуватись у подальшому зниженням концентрацій естрадіолу в крові.

Таблиця 1

Концентрація гіпофізарних гормонів у крові жінок на 2-3-й день менструального циклу ($M \pm m$)

Показник	Основна група (n=20)	Контрольна група (n=20)	p
ЛГ, пкг/мл	$5,8 \pm 1,70$	$6,22 \pm 1,21$	>0,05
ФСГ, пкг/мл	$10,0 \pm 1,10$	$9,92 \pm 1,03$	>0,05
ЛГ/ФСГ	0,58	0,63	

Таблиця 2

Концентрація гіпофізарних гормонів у крові жінок у день пункції яєчника в циклі стимуляції суперовуляції ($M \pm m$)

Показник	Основна група в стимульованому циклі (n=20)	Контрольна група (n=20)	p
ЛГ, пкг/мл	$1,08 \pm 0,06$	$16,2 \pm 5,27$	<0,001
ФСГ, пкг/мл	$10,7 \pm 1,16$	$7,05 \pm 0,8$	<0,05
ЛГ/ФСГ	0,1	2,2	

Висновки

Таким чином, у хворих з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, виявлені значні порушення нормального ритму секреції та вмісту в крові гонадотропних гормонів, які є пропорційними щодо ступеня тяжкості захворювання. Так, базальні рівні ЛГ та ФСГ майже не відрізнялись від контрольних показників, а у фолікулінову

фазу менструального циклу спостерігалось зниження концентрації ЛГ на тлі нормального рівня ФСГ. Однак, незважаючи на наявність відхилень у секреції гонадотропних гормонів, компенсаторні реакції організму при цьому захворюванні забезпечують стан гомеостазу, тому овуляція в 2/3 хворих зберігається, тоді як репродуктивна функція виявляється значно порушеною.

Надійшла до редакції 03.06.2016 р.

Список використаної літератури

1. Вдовиченко Ю.П. Лікування ановуляторного безпліддя за наявності гормонально-імунологічних порушень / Ю.П. Вдовиченко, А.Д. Вітюк // Здоровье женщины. — 2011. — № 8 (64). — С. 180-183.
2. Воробій В.Д. Репродуктивне здоров'я жінок із генітальним ендометріозом / В.Д. Воробій // Здоровье женщины. — 2011. — № 6 (62). — С. 161-162.
3. Боженко О.Ю. Ангіогенез при доброякісних та злоякісних пухлинах яєчників: особливості передопераційної діагностики [Текст] / О.Ю. Боженко // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2013. — Т. 3, № 2. — С. 88-93.
4. Endometrial and endometriotic concentrations of estrone and estradiol are determined by local metabolism rather than circulating levels [Текст] / K. Huhtinen, R. Desai, M. Stahle [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 97, № 11. — P. 4228-4235.
5. Синдром хронической тазовой боли: взгляд гинеколога [Текст] / А.Г. Корнацкая, О.А. Ревенько, Е.Г. Даниленко [и др.] // Здоровье женщины. — 2012. — № 6. — С. 35-40.
6. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация [Текст]: Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. — М., 2013. — 65 с.
7. The association between circulating levels of antimullerian hormone and follicle number, androgens, and menstrual cycle characteristics in young women [Текст] / S.L. Kristensen, C.H. Ramlau-Hansen, C.Y. Andersen [et al.] // Fertil. Steril. — 2012. — Vol. 97, № 3. — P. 779-785. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.017.

Concentration of hypophysial hormones in the blood of women with endometriosis associated with infertility

O.V. Bakun, O.M. Yuzko

Summary

The study has been devoted to the concentration of hypophysial hormones in endometriosis associated infertility women's blood on the second-third days of menstrual cycle and on the day of paracentesis of the ovary in the cycle of stimulating superovulation. Significant disturbances in normal rhythm of the secretion and gonadotrophic hormones contents proportional to the degree of illness gravity were determined in women with endometriosis associated with infertility.

Keywords: hypophysial hormones, luteotropin, follitropin, infertility, endometriosis.