

Український державний інститут репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ДИНАМІКА ГОРМОНІВ СИРОВАТКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЗАЛЕЖНО ВІД СХЕМИ ПІДГОТОВКИ ДО ОВАРІАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ КЛОМІФЕН-ЦИТРАТОМ У ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНОЮ ГІПЕРАНДРОГЕННОЮ АНОВУЛЯЦІЄЮ

ДИНАМІКА ГОРМОНІВ СИРОВАТКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЗАЛЕЖНО ВІД СХЕМИ ПІДГОТОВКИ ДО ОВАРІАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ КЛОМІФЕН-ЦИТРАТОМ У ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНОЮ ГІПЕРАНДРОГЕННОЮ АНОВУЛЯЦІЄЮ – У статті наведено результати вивчення динаміки гормонів сироватки периферичної крові залежно від схеми підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у жінок із хронічною гіперандрогенною ановуляцією. Зроблено висновок, що у пацієнок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією є доцільним застосування флютафарму в дозі 0,25 г тричі на добу, а в пацієнок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією – флютафарму в дозі 0,25 г тричі на добу і 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинилестрадіолу один раз на добу.

ДИНАМІКА ГОРМОНОВ СЫВОРОТКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СХЕМЫ ПОДГОТОВКИ К ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ КЛОМИФЕН-ЦИТРАТОМ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРАНДРОГЕННОЙ АНОВУЛЯЦИЕЙ – В статье приведены результаты изучения динамики гормонов сыворотки периферической крови в зависимости от схемы подготовки к овариальной стимуляции кломифен-цитратом у женщин с хронической гиперандрогенной ановуляцией. Сделан вывод, что у пациенток с нормогонадотропной гиперандрогенной ановуляцией целесообразно применение флютафарма в дозе 0,25 г трижды в день, а у пациенток с гипергонадотропной гиперандрогенной ановуляцией – флютафарма в дозе 0,25 г трижды в день и 2 мг ципротерона ацетата+35 мкг этинилэстрадиола один раз в сутки.

DYNAMICS OF HORMONES IN THE BLOOD SERUM DEPENDING ON CIRCUIT TRAINING TO OVARIAN STIMULATION CLOMIPHENE CITRATE IN WOMEN WITH CHRONIC HYPERANDROGENIC ANOVULATION – The article adduces the results of study of the dynamics of hormones in the blood serum, depending on training schemes to ovarian stimulation clomiphene citrate in women with hyperandrogenic chronic anovulation. It is concluded that in patients with normahonadotrophic hyperandrogenic anovulation is appropriate application of flyutafarm in a dose of 0,25 g three times a day, and in patients with hyperhonadotrophic hyperandrogenic anovulation – use of flyutafarm in a dose of 0,25 g three times a day and 2 mg cyproterone acetate+35 ethynilestradiol mg once a day.

Ключові слова: хронічна гіперандрогенна ановуляція, оваріальна стимуляція, гонадотропіни, андрогени, флютафарм, ципротерону ацетат+ етинилестрадіол.

Ключевые слова: хроническая гиперандрогенная ановуляция, овариальная стимуляция, гонадотропины, андрогены, флютафарм, ципротерона ацетат+этинилэстрадиол.

Key words: chronic hyperandrogenic anovulation, ovarian stimulation, gonadotropins, androgens, flyutafarm, cyproterone acetate + ethynilestradiol.

ВСТУП Функціональна гіперандрогенія досить широко поширена в жіночій популяції і призводить до низки патологічних змін – від косметичних вад (гірсутизм, андрогенна алопеція, себорея) до синдрому полікістозних яєчників із притаманними йому ускладненнями, зокрема порушенням менструальних циклів, ановуляторним безпліддям, метаболічним синдромом тощо [3–5, 8, 10–12].

Для реалізації жіночої репродуктивної функції застосовують хірургічні втручання (кліноподібна резекція та дринг) або стимуляцію кломіфеном, інгібіторами ароматази, препаратами гонадотропних гормонів, при невдачах призначають допоміжні репродуктивні технології [1, 6, 7, 13].

Хронічна гіперандрогенна ановуляція (ХГА) зменшує ймовірність успіху контрольованої оваріальної стимуляції. Тому продовжуються пошуки шляхів її вдосконалення. У комплексному лікуванні хронічної гіперандрогенної ановуляції застосовують, зокрема, комбіновані оральні контрацептиви, особливо такі, до складу яких входять синтетичні прогестини з антиандрогенними властивостями – ципротерону ацетат, дієногест. У відділі ендокринології репродукції та адаптації ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України” під керівництвом чл.-кор. НАН і НАМН України, проф. О. Г. Резнікова було експериментально обґрунтовано доцільність використання нестероїдного антиандрогенного засобу флютаміду (флютафарму) для подолання андрогенної блокади яєчників [2, 9]. Після проведення клінічних випробувань під керівництвом професорів Т. Ф. Татарчук (ДУ “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМНУ”) і В. Я. Голоти (Національний медичний університет імені О. О. Богомольця) розширено терапевтичні показання до застосування флютафарму, а саме для нормалізації менструальної функції у жінок з ХГА. Ми припустили, що подолання андрогенної блокади овуляції за допомогою нестероїдних антиандрогенів, наприклад флютаміду, якому не притаманна супутня гормональна дія, дасть можливість підвищити ефективність контрольованої оваріальної стимуляції при ановуляторному безплідді гіперандрогенного походження.

Метою дослідження стало вивчення динаміки гормонів сироватки периферичної крові залежно від схеми підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у жінок із хронічною гіперандрогенною ановуляцією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 565 безплідних жінок із хронічною гіперандрогенною ановуляцією (група ХГА), які були рандомізовані у дві групи: група Г (“гіпергонадотропна”) – 354 жінки з рівнем лютеїнізуючого гормону (ЛГ) понад референсну межу – 11,6 мМО/л, група Н (“нормогонадотропна”) – 211 жінок з рівнем ЛГ менше 11,6 мМО/л. У групах Н і Г виділені групи Н1, Н2, Н3 і Г1, Г2, Г3. Перед стимуляцією кломіфен-цитратом жінки групи Н1 отримували 3 місяці флютафарм по 0,25 г тричі на добу; групи Г1 – флютафарм по 0,25 г тричі на добу в поєднанні з 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинилестрадіолу 1 раз на добу; груп Г2 і Н2 – 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинилестрадіолу 1 раз на добу; Г3 і Н3 – отримувалися дієти й не одержували антиандрогенів.

Контрольну групу К склали 50 умовно гінекологічно та соматично здорових жінок з рівнями гонадотропних гормонів і тестостерону в межах референсних значень, без наявності гірсутизму.

Кров для визначення гормонів забирали на 2–3 день менструального циклу, центрифугували при 3000 обертів. Сироватку крові заморожували та зберігали при -20 °С. Гормони сироватки крові визначали методом імуноферментного твердофазного аналізу за допомогою стандартних наборів “DRG Diagnostics” і “Bioserv” (Німеччина).

Одержані результати обробляли на EOM типу IBM PC з застосуванням електронної таблиці “Microsoft Excel” і методів аналітичної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Усі пацієнтки груп із хронічною гіперандрогенною ановуляцією були обстежені через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом (табл. 1–3).

Як видно з таблиці 1, серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень ЛГ зни-

звився, хоча й невірогідно: у групі Н1 – в 1,10 раза ($p_d > 0,05$, $p_{H1-K} < 0,0001$), Н2 – у 1,31 ($p_d > 0,05$, $p_{H2-K} < 0,0001$), Н3 – в 1,04 ($p_d > 0,05$, $p_{H3-K} < 0,0001$), тобто найбільше у пацієнок, які отримували 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст ЛГ у пацієнок групи Н2 був меншим за такий у групі Н1 в 1,17 ($p_{H1H2} < 0,009$) і за такий у групі Н3 – в 1,30 раза ($p_{H2H3} < 0,0001$), у групі Н1, порівняно з Н3, – в 1,11 ($p_{H1H3} < 0,02$). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень ЛГ у групі Г1 знизився в 2,21 раза ($p_r < 0,0001$, $p_{G1-K} < 0,0001$), Г2 – у 1,28 ($p_r < 0,0001$, $p_{G2-K} < 0,0001$), Г3 – в 1,01 ($p_d > 0,05$, $p_{G3-K} < 0,0001$), тобто найбільше у пацієнок, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст ЛГ через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок групи Г1 був меншим за такий у групі Г2 у 1,67 ($p_{G1G2} < 0,0001$) і за такий у групі Г3 – у 2,28 раза ($p_{G1G3} < 0,0001$), у групі Г2, порівняно з Г3 – в 1,30 ($p_{G2G3} < 0,0001$).

Вірогідного зростання рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ) серед жінок з нормогонадотроп-

Таблиця 1. Динаміка рівнів сироваткових гонадотропнів у обстежених пацієнок на 2–3 день менструального циклу залежно від схеми підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом (M ± m)

Група	Час обстеження відносно лікування	ЛГ, мМО/л	ФСГ, мМО/л	ЛГ/ФСГ
Н1, n=72	до	8,24±0,23 ^{к,Г1}	3,84±0,16 ^{Г1}	2,59±0,21 ^к
	після	7,52±0,30 ^{к,Н2,Н3,Г1}	4,05±0,12 ^{Н2,Г1}	1,96±0,09 ^{к,Н2,Н3,Г1,д}
Н2, n=72	до	8,43±0,06 ^{к,Г2}	3,61±0,11 ^{Г2}	2,51±0,08 ^к
	після	6,44±0,26 ^{к,Н1,Н3,Г2}	4,92±0,18 ^{к,Н1,Н3}	1,44±0,09 ^{Н3,Г2,д}
Н3, n=67	до	8,70±0,17 ^{к,Г3}	3,71±0,14 ^{Г3}	2,62±0,13 ^к
	після	8,38±0,14 ^{к,Н1,Н2,Г3}	3,81±0,11 ^{Н2,Г3}	2,32±0,08 ^{к,Н1,Н2,Г3,д}
Г1, n=120	до	13,57±0,17 ^{к,Н1}	4,68±0,14 ^{к,Н1}	3,22±0,10 ^к
	після	6,14±0,28 ^{к,Г2,Г3,Н1,д}	5,91±0,17 ^{к,Г2,Г3,Н1,д}	1,13±0,06 ^{к,Г2,Г3,Н1,д}
Г2, n=124	до	13,76±0,10 ^{к,Г1,Г3,Н2}	4,52±0,08 ^{к,Н2}	3,19±0,07 ^к
	після	10,77±0,22 ^{к,Н2,д}	4,92±0,14 ^{к,Г1,д}	2,44±0,09 ^{к,Г1,Г3,Н2,д}
Г3, n=110	до	14,08±0,28 ^{к,Н3}	4,57±0,13 ^{к,Н3}	3,20±0,09 ^к
	після	13,99±0,33 ^{к,Г1,Г2,Н3}	4,84±0,12 ^{к,Г1,Г2,Н3}	3,04±0,09 ^{к,Г1,Г2,Н3}
К, n=50		4,84±0,15	3,70±0,15	1,47±0,03

Примітки: 1. ^{к, н1, н2, н3, г1, г2, г3, к} – вірогідна статистична різниця з показниками груп Н, Н1, Н2, Н3, Г1, Г2, Г3, К ($p < 0,05$);

2. ^д – вірогідна статистична різниця з показниками груп Н1, Н2, Н3, Г1, Г2, Г3 до лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Рівні сироваткових андрогенів на 2–3 день менструального циклу залежно від схеми підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом (M ± m)

Група	Час обстеження відносно лікування	T _{заг} , нмоль/л	T _в , пмоль/л	АС, нмоль/л	ДГТ, нмоль/л
Н1, n=72	до	2,75±0,22 ^к	14,79±0,70 ^к	11,60±0,63 ^{к,Г1}	1,40±0,08 ^{к,Г1}
	після	2,07±0,16 ^{к,Н3,д}	8,88±0,70 ^{к,Н3,д}	8,97±0,37 ^{Н3,д}	0,73±0,04 ^{к,Н2,Н3,д}
Н2, n=72	до	2,81±0,11 ^к	14,97±0,46 ^{к,Н3}	11,48±0,67 ^{к,Г2}	1,38±0,08 ^{к,Г2}
	після	2,03±0,15 ^{к,Н3}	8,66±0,46 ^к	7,87±0,34 ^{Н3}	1,06±0,06 ^{к,Н1,Н3,Г2}
Н3, n=67	до	2,93±0,11 ^к	14,30±0,62 ^{к,Н1,Н2}	11,31±0,57 ^{к,Г3}	1,36±0,07 ^{к,Г}
	після	2,88±0,11 ^{к,Н1,Н2}	13,62±0,62 ^к	12,51±0,57 ^{к,Н1,Н2,Г3}	1,41±0,07 ^{к,Н2,Г3}
Г1, n=120	до	3,25±0,27 ^к	15,63±0,83 ^к	14,58±0,69 ^{к,Н1}	1,76±0,081 ^{к,Н}
	після	1,82±0,08 ^{к,Г2,Г3,д}	8,31±0,83 ^{к,Г3,д}	7,93±0,28 ^{Г3,д}	0,82±0,04 ^{к,Г2,Г3,д}
Г2, n=124	до	3,23±0,17 ^к	15,62±0,46 ^к	13,19±0,49 ^{к,Н2,д}	1,62±0,062 ^{к,Н2}
	після	2,32±0,11 ^{к,Г1,Г3,д}	9,50±0,46 ^{к,Г3,д}	8,60±0,24 ^{Г3}	1,29±0,05 ^{к,Г1,Г3,Н2,д}
Г3, n=110	до	3,22±0,18 ^к	15,37±0,52 ^к	13,25±0,21 ^{к,Н3,д}	1,68±0,04 ^{к,Н3}
	після	3,18±0,18 ^{к,Г1,Г2}	14,35±0,52 ^{к,Г1,Г2}	14,30±0,21 ^{к,Г1,Г2,Н3}	1,64±0,04 ^{к,Г1,Г2,Н3}
К, n=50		1,53±0,10	6,57±0,44	7,98±0,49	0,43±0,02

Примітки: 1. ^{к, н1, н2, н3, г1, г2, г3, к} – вірогідна статистична різниця з показниками груп Н, Н1, Н2, Н3, Г1, Г2, Г3, К ($p < 0,05$);

2. ^д – вірогідна статистична різниця з показниками груп Н1, Н2, Н3, Г1, Г2, Г3 до лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Рівні сироваткових андрогенів та стероїдзв'язувального протеїну на 2–3 день менструального циклу залежно від схеми підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом ($M \pm m$)

Група	Час обстеження відносно лікування	3 α -ДГАС, мкг/л	ДГЕАС, мкмоль/л	СЗП, нмоль/л
Н1, n=72	до	4,90 \pm 0,20 ^{к,Г1}	8,54 \pm 0,43 ^{к,Г1}	30,13 \pm 0,74 ^к
	після	2,66 \pm 0,11 ^{н2,н3,Г1,д}	4,74 \pm 0,24 ^{к,н3,Г1,д}	33,63 \pm 0,74 ^{к,н2,н3,Г1,д}
Н2, n=72	до	4,58 \pm 0,18 ^{к,Г2}	9,07 \pm 0,50 ^{к,Г2}	30,95 \pm 0,78 ^к
	після	3,47 \pm 0,13 ^{к,н1,н3}	5,30 \pm 0,29 ^{к,н3,Г2}	76,55 \pm 2,44
Н3, n=67	до	4,60 \pm 0,19 ^{к,Г3}	8,44 \pm 0,49 ^{к,Г3}	29,55 \pm 0,75 ^{к,Г2}
	після	4,63 \pm 0,19 ^{к,н1,н2}	7,64 \pm 0,49 ^{к,н1,н2,Г3}	29,70 \pm 0,75 ^{к,н1,н2}
Г1, n=120	до	3,87 \pm 0,24 ^{к,н}	7,22 \pm 0,27 ^{к,н1}	30,34 \pm 0,55 ^к
	після	1,82 \pm 0,11 ^{к,Г2,н1,д}	3,61 \pm 0,14 ^{к,Г3,н1,д}	78,61 \pm 1,78 ^{Г2,Г3,н1,д}
Г2, n=124	до	4,07 \pm 0,17 ^{к,н2}	7,35 \pm 0,27 ^{к,н2}	29,67 \pm 0,46 ^к
	після	3,15 \pm 3,15 ^{Г1,д}	4,08 \pm 0,15 ^{к,Г3,н2,д}	69,30 \pm 1,39 ^{к,Г1,Г2,н2,д}
Г3, n=110	до	4,11 \pm 0,20 ^{к,н3}	7,27 \pm 0,283 ^{к,н3}	29,62 \pm 0,52 ^к
	після	4,16 \pm 0,20 ^{к,Г1,Г2}	6,17 \pm 0,28 ^{Г1,Г2,н3}	29,74 \pm 0,52 ^{к,Г1,Г3}
К, n=50		2,91 \pm 0,07	6,26 \pm 0,30	85,50 \pm 5,82

Примітки: 1.^{к, н, н1, н2, н3, Г, Г1, Г2, Г3, К} – вірогідна статистична різниця з показниками груп Н, Н1, Н2, Н3, Г1, Г2, Г3, К ($p < 0,05$); 2.^д – вірогідна статистична різниця з показниками груп Н1, Н2, Н3, Г1, Г2, Г3 до лікування ($p < 0,05$).

ною гіперандрогенною ановуляцією через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом не відбулося, але вміст ФСГ у пацієнток групи Н2 перевищував такий у групі Н1 у 1,21 раза ($p_{н1-н2} < 0,0001$) й у групі Н3 – у 1,29 раза ($p_{н2-н3} < 0,0001$), у групі Н1, порівняно з Н3, – в 1,06 ($p_{н1-н3} > 0,05$). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень ФСГ у групі Г1 зріс в 1,26 раза ($p_{д} < 0,0001$, $p_{Г1-К} < 0,0001$), Г2 – в 1,09 ($p_{д} < 0,02$, $p_{Г2-К} < 0,0001$), Г3 – в 1,03 ($p_{д} > 0,05$, $p_{Г3-К} < 0,0001$), тобто найбільше у пацієнток, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст ФСГ через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнток групи Г1 був більшим за такий у групі Г2 в 1,20 ($p_{Г1-Г2} < 0,0001$) і за такий у групі Г3 – в 1,22 раза ($p_{Г1-Г3} < 0,0001$), у групі Г2, порівняно з Г3, – не відрізнявся ($p_{Г2-Г3} > 0,05$).

Проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією призвело до зниження коефіцієнта ЛГ/ФСГ у групі Н1 в 1,32 раза ($p_{д} < 0,007$, $p_{н1-К} < 0,0006$), Н2 – в 1,74 ($p_{д} < 0,05$, $p_{н2-К} < 0,05$), Н3 – коефіцієнт ЛГ/ФСГ не змінився ($p_{д} < 0,05$, $p_{н3-К} < 0,0001$), тобто був найменшим у пацієнток, які отримували 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Коефіцієнт ЛГ/ФСГ у пацієнток групи Н2 був нижчим за такий у групі Н1 в 1,36 ($p_{н1-н2} < 0,0001$) і за такий у групі Н3 – в 1,61 раза ($p_{н2-н3} < 0,0001$), у групі Н1, порівняно з Н3, – в 1,21 ($p_{н1-н3} < 0,003$). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією коефіцієнт ЛГ/ФСГ у групі Г1 зменшився в 2,85 раза ($p_{д} < 0,0001$, $p_{Г1-К} < 0,007$), Г2 – в 1,31 ($p_{д} < 0,0001$, $p_{Г2-К} < 0,0001$), Г3 – в 1,05 ($p_{д} > 0,05$, $p_{Г3-К} < 0,0001$), тобто найбільше у пацієнток, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Коефіцієнт ЛГ/ФСГ через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнток групи Г1 був нижчим за такий у групі Г2 у 2,16 ($p_{Г1-Г2} < 0,0001$) і за такий у групі Г3 – у 2,69 раза ($p_{Г1-Г3} < 0,0001$), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,25 ($p_{Г1-Г3} < 0,0001$).

Як видно з таблиці 2, серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень загального тестостерону ($T_{заг}$) знизився у групі Н1 в 1,33 раза ($p_{д} < 0,02$, $p_{н1-К} < 0,006$), Н2 – в 1,38 ($p_{д} > 0,05$, $p_{н2-К} < 0,008$), Н3 – в 1,02 ($p_{д} > 0,05$, $p_{н3-К} < 0,0001$), тобто найбільше у пацієнток, які отримували 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст $T_{заг}$ у пацієнток групи Н2 не відрізнявся від такого у групі Н1 ($p_{н1-н2} > 0,05$) і був меншим за такий у групі Н3 – в 1,30 раза ($p_{н2-н3} < 0,0001$), у групі Н1, порівняно з Н3, – меншим в 1,39 ($p_{н1-н3} < 0,0001$). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень $T_{заг}$ у групі Г1 знизився в 1,79 раза ($p_{д} < 0,0001$, $p_{Г1-К} < 0,03$), Г2 – в 1,39 ($p_{д} < 0,0001$, $p_{Г2-К} < 0,0001$), Г3 – в 1,01 ($p_{д} > 0,05$, $p_{Г3-К} < 0,0001$), тобто найбільше у пацієнток, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст $T_{заг}$ через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнток групи Г1 був меншим за такий у групі Г2 в 1,27 ($p_{Г1-Г2} < 0,0003$) і за такий у групі Г3 – в 1,75 раза ($p_{Г1-Г3} < 0,0001$), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,37 ($p_{Г1-Г3} < 0,0001$).

Рівень вільного тестостерону ($T_{в}$) серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією знизився у групі Н1 в 1,67 раза ($p_{д} < 0,0001$, $p_{н1-К} < 0,005$), Н2 – в 1,73 ($p_{д} > 0,05$, $p_{н2-К} < 0,0007$), Н3 – в 1,05 ($p_{д} > 0,05$, $p_{н3-К} < 0,0001$), тобто найбільше у пацієнток, які отримували 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу.

Вміст $T_{в}$ у пацієнток групи Н2 не відрізнявся від такого у групі Н1 ($p_{н1-н2} > 0,05$) і був меншим за такий у групі Н3 в 1,57 раза ($p_{н2-н3} < 0,0001$), у групі Н1, порівняно з Н3, – в 1,53 ($p_{н1-н3} < 0,02$). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень $T_{в}$ у групі Г1 знизився в 1,88 раза ($p_{д} < 0,0001$, $p_{Г1-К} > 0,05$), Г2 – в 1,64 ($p_{д} < 0,0001$, $p_{Г2-К} < 0,0001$), Г3 – в 1,07 ($p_{д} > 0,05$, $p_{Г3-К} < 0,0001$), тобто найбільше у пацієнток, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст $T_{в}$ через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнток групи Г1 був меншим за такий у групі Г2 в 1,14 ($p_{Г1-Г2} > 0,05$) і за

такий у групі Г3 – в 1,73 раза ($p_{r1-r3} < 0,0001$), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,51 ($p_{r1-r3} < 0,0001$).

Рівень андростендіону (АС) серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією знизився у групі Н1 в 1,29 раза ($p_{r1-r2} < 0,0005$, $p_{r1-r3} > 0,05$), Н2 – в 1,46 ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} > 0,05$), у групі Н3 – підвищився в 1,11 раза ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), тобто найбільше зменшився у пацієнок, які отримували 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст АС у пацієнок групи Н2 був нижчим за такий у групі Н1 в 1,14 ($p_{r1-r2} < 0,04$) і за такий в групі Н3 – у 1,59 раза ($p_{r1-r3} < 0,0001$), у групі Н1, порівняно з Н3, – в 1,39 ($p_{r1-r3} < 0,02$). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень АС у групі Г1 знизився в 1,84 раза ($p_{r1-r2} < 0,0001$, $p_{r1-r3} > 0,05$), Г2 – в 1,53 ($p_{r1-r2} < 0,0001$, $p_{r1-r3} > 0,05$), у групі Г3 – підвищився в 1,08 раза ($p_{r1-r2} < 0,0006$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), тобто був найменшим у пацієнок, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст АС через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок групи Г1 був нижчим за такий у групі Г2 в 1,14 ($p_{r1-r2} > 0,05$) і за такий у групі Г3 – в 1,80 раза ($p_{r1-r3} < 0,0001$), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,66 ($p_{r1-r3} < 0,0001$).

Рівень дигідротестостерону (ДГТ) серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією знизився у групі Н1 в 1,92 раза ($p_{r1-r2} < 0,0001$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), Н2 – в 1,30 ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), Н3 – в 1,04 ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), тобто найбільше у пацієнок, які отримували флютафарм. Вміст ДГТ у пацієнок групи Н1 був меншим за такий у групі Н2 в 1,45 ($p_{r1-r2} < 0,009$) і за такий у групі Н3 – в 1,93 раза ($p_{r1-r3} < 0,0001$), у групі Н2, порівняно з Н3, – в 1,33 ($p_{r1-r3} < 0,0003$). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень ДГТ у групі Г1 знизився у 2,15 раза ($p_{r1-r2} < 0,0001$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), Г2 – в 1,26 ($p_{r1-r2} < 0,0001$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), Г3 – в 1,02 ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), тобто найбільше у пацієнок, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст ДГТ через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок групи Г1 був меншим за такий у групі Г2 в 1,57 ($p_{r1-r2} < 0,0001$) і за такий у групі Г3 – у 2,00 рази ($p_{r1-r3} < 0,0001$), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,27 ($p_{r1-r3} < 0,0001$).

Як видно з таблиці 3, серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень 3α -діол глюкороніду андростендіолу (3α -ДГАС) знизився у групі Н1 в 2,32 раза ($p_{r1-r2} < 0,0001$, $p_{r1-r3} > 0,05$), Н2 – в 1,32 ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} < 0,0004$), у групі Н3 – не змінився ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), тобто був найменшим у пацієнок, які отримували флютафарм. Вміст 3α -ДГАС у пацієнок групи Н1 був нижчим за такий у групі Н2 в 1,30 ($p_{r1-r2} < 0,0001$) і за такий у групі Н3 – в 1,74 раза ($p_{r1-r3} < 0,0001$), у групі Н2, порівняно з Н3, – в 1,33 ($p_{r1-r3} < 0,0001$). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень 3α -ДГАС у групі Г1 знизився у 2,13 раза ($p_{r1-r2} < 0,0001$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), Г2 – в 1,29 ($p_{r1-r2} < 0,0001$, $p_{r1-r3} > 0,05$), Г3 – не змінився ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), тобто був мінімальним у пацієнок, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст 3α -ДГАС через 3

місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок групи Г1 був меншим за такий у групі Г2 в 1,73 ($p_{r1-r2} < 0,0001$) і за такий у групі Г3 – у 2,29 раза ($p_{r1-r3} < 0,0001$), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,32 ($p_{r1-r3} < 0,0001$).

Рівень дегідроепіандростерону (ДГЕАС) серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією знизився у групі Н1 в 1,80 раза ($p_{r1-r2} < 0,0001$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), Н2 – в 1,71 ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} < 0,03$), Н3 – не змінився ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} < 0,02$), тобто став найменшим у пацієнок, які отримували флютафарм.

Вміст ДГЕАС у пацієнок групи Н1 був меншим за такий у групі Н2 в 1,12 ($p_{r1-r2} > 0,05$) і за такий у групі Н3 – в 1,61 раза ($p_{r1-r3} < 0,0001$), у групі Н2, порівняно з Н3, – в 1,44 ($p_{r1-r3} < 0,0001$). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень ДГЕАС у групі Г1 знизився у 2,00 рази ($p_{r1-r2} < 0,0001$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), Г2 – в 1,80 ($p_{r1-r2} < 0,0001$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), Г3 – в 1,18 ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} > 0,05$), тобто найбільше у пацієнок, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст ДГЕАС через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок групи Г1 був меншим за такий у групі Г2 в 1,13 ($p_{r1-r2} < 0,03$) і за такий у групі Г3 – в 1,71 раза ($p_{r1-r3} < 0,0001$), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,51 ($p_{r1-r3} < 0,0001$).

Рівень СЗП серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією підвищився у групі Н1 в 1,12 раза ($p_{r1-r2} < 0,002$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), Н2 – у 2,47 ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} > 0,05$), Н3 – не змінився ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), тобто був найбільшим у пацієнок, які отримували 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст СЗП у пацієнок групи Н2 був більшим за такий у групі Н1 у 2,28 ($p_{r1-r2} < 0,0001$) і за такий у групі Н3 – у 2,58 раза ($p_{r1-r3} < 0,0001$), у групі Н1, порівняно з Н3, – в 1,11 ($p_{r1-r3} < 0,0003$). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень СЗП у групі Г1 став вищим у 2,59 раза ($p_{r1-r2} < 0,0001$, $p_{r1-r3} > 0,05$), Г2 – у 2,34 ($p_{r1-r2} < 0,0001$, $p_{r1-r3} < 0,007$), Г3 – не змінився ($p_{r1-r2} > 0,05$, $p_{r1-r3} < 0,0001$), тобто став найбільшим у пацієнок, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст СЗП через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок групи Г1 був вищим за такий у групі Г2 в 1,13 ($p_{r1-r2} < 0,0001$) і за такий у групі Г3 – у 2,64 раза ($p_{r1-r3} < 0,0001$), у групі Г2, порівняно з Г3, – у 2,33 ($p_{r1-r3} < 0,0001$).

ВИСНОВКИ Проведенні підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією є доцільним застосування флютафарму в дозі 0,25 г тричі на добу, яке призводить до зниження коефіцієнта ЛГ/ФСГ в 1,32 раза ($p < 0,007$), $T_{зар}$ – в 1,33 ($p < 0,02$), T_b – в 1,67 ($p < 0,0001$), АС – в 1,29 ($p < 0,0005$), ДГТ – в 1,92 ($p < 0,0001$), 3β -ДГАС – у 2,32 ($p < 0,0001$), ДГЕАС – в 1,80 ($p < 0,0001$), підвищення рівня СЗП в 1,12 раза ($p < 0,002$), а в пацієнок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією – флютафарму в дозі 0,25 г тричі на добу і 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу один раз на добу, яке призводить до зниження рівня ЛГ у 2,21 раза ($p < 0,0001$),

підвищення вмісту ФСГ у 1,26 ($p < 0,0001$), зменшення коефіцієнта ЛГ/ФСГ у 2,85 ($p < 0,0001$), концентрації $T_{\text{заг}}$ – в 1,79 ($p < 0,0001$), $T_{\text{в}}$ – в 1,88 ($p < 0,0001$), АС – в 1,84 ($p < 0,0001$), ДГТ – у 2,15 ($p < 0,0001$), ЗБ-ДГАС – у 2,13 ($p < 0,0001$), ДГЕАС – в 2,00 ($p < 0,0001$), підвищення вмісту СЗПу у 2,59 разів ($p < 0,0001$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Допоміжні репродуктивні технології в лікуванні безпліддя в Україні / О. М. Юзько, Т. А. Юзько, Н. Г. Руденко [та ін.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 3 (39). – С. 219.
2. Експериментальна терапія порушень статеві циклічності у щурів з гіперандрогенією / [Тарасенко Л. В., Носенко Н. Д., Сініцин П. В., Резніков О. Г.] // Клін. експ. патологія. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 140–142.
3. Калугина Л. В. Опыт лечения СПКЯ / Л. В. Калугина, О. А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2 (4). – С. 74–78.
4. Козуб М. І. Вплив супутньої гінекологічної патології на ефективність лапароскопічного лікування пацієнок з СПКЯ / М. І. Козуб, М. П. Сокол, М. М. Козуб // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 2. – С. 58.
5. Лечение гиперандрогении как причины нарушения репродуктивного здоровья женщины / [Татарчук Т. Ф., Ганжий И. Ю., Березовская Е. И., Шевчук Т. В.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 6. – С. 147–151.
6. Нейроэндокринные механизмы развития экспериментальной ановуляции гиперандрогенного происхождения / [Резніков А. Г., Сініцин П. В., Тарасенко Л. В., Полякова Л. І.] // Пробл. эндокринол. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 50–53.
7. Носенко О. М. Оцінка ефективності відновлення репродуктивної функції при призначенні кломіфен-цитрату після хірургічної стимуляції овуляції у пацієнок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ / О. М. Носенко, Г. М. Яковець // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2010. – Т. 15, № 4. – С. 24–32.
8. Пищулин А. А. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза [Текст] / А. А. Пищулин, А. В. Бутов, О. В. Удовиченко // Гинеколог : Научно-практический журнал. – 2005. – № 5. – С. 17–27.
9. Пат. 29025 А, А61К31/165 Спосіб лікування ендокринного безпліддя / Резніков О. Г., Сініцин П. В.; Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, UA). – 16.10.00.
10. Alterations of folliculogenesis in women with polycystic ovary syndrome / V. A. Sander, M. B. Hapon, L. Sncaro [et al.] // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2011. – № 124 (1-2). – P. 58–64.
11. Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome / O. Gluszk, U. Stopinska-Gluszk, P. Glinicki [et al.] // ISRN Endocrinol. – 2012. – 2012. – P. 569–862.
12. Prevalence of the metabolic syndrome in women with a previous diagnosis of polycystic ovary syndrome: long-term follow-up / M. Hudcová, J. Holte, M. Olovsson [et al.] // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 96, № 5. – P. 1271–1274.
13. Women with oligo-/amenorrhoea and polycystic ovaries have identical responses to GnRH stimulation regardless of their androgen status: comparison of the Rotterdam and Androgen Excess Society diagnostic criteria / K. C. Lewandowski, A. Cajdler-Luba, M. Bienkiewicz, A. Lewinski // Neuro Endocrinol. Lett. – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 847–856.

Отримано 07.08.12