

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

ВСТУП

Лейоміома матки (ЛМ) є однією з найпоширеніших доброякісних пухлин жіночих статевих органів, частота розповсюдження якої серед гінекологічних хворих сягає від 20 до 77% [1–6]. У жінок репродуктивного віку частота виявлення ЛМ сягає майже третини випадків [7–12].

Безпліддя, як первинне, так і вторинне є нерідким явищем при даному захворюванні. Проблема набуває все більшої актуальності у зв'язку з омолодженням контингенту хворих на ЛМ з одного боку і пізнім плануванням вагітності – з іншого, коли значно підвищується ризик виникнення міоми, ендометріозу і запальних захворювань органів малого таза як основних причин невдач у реалізації репродуктивної функції [13–16]. Разом із тим, за наявності ЛМ відзначається ускладнений перебіг вагітності, високий ризик репродуктивних втрат, аномалій пологової діяльності та післяпологових ускладнень [5, 10, 17].

Таким чином, уточнення патофізіологічних механізмів розвитку ЛМ та розробка ефективних методів лікування пухлинного процесу в міометрії є актуальним напрямком сучасної гінекології, спрямованим на збереження репродуктивного потенціалу жінок [18–25].

Мета дослідження – визначити особливості гормонального гомеостазу в жінок репродуктивного віку з ЛМ в динаміці лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено гормональне обстеження 60 жінок із ЛМ віком 26–45 років, які були розподілені в залежності від лікування на дві рівні групи по 30 пацієнток. У першу групу увійшли жінки, які отримували гормональне лікування антагоністом рецепторів прогестерону міфепристоном у дозі 50 мг/добу протягом 3 місяців. Друга група – пацієнтки, які отримували гормонотерапію агоністом гонадотропного рилізінг-гормону (аГнРГ) гозереліном у дозі 3,6 мг/добу протягом 3 менструальних циклів (МЦ). Контрольну групу склали 20 здорових жінок репродуктивного віку. Середній вік жінок у першій групі склав $34,6 \pm 3,1$ року, в другій – $32,7 \pm 2,8$ року, що відповідало показнику контрольної групи – $28,9 \pm 2,7$ року.

Оцінка функції гіпофізу проводилася за визначенням концентрації гонадотропних гормонів: лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікуло-

стимулюючого гормону (ФСГ) та пролактину імуноферментним методом із використанням стандартних тест-систем виробництва ХЕМА (Росія). Функціональний стан яєчників та наднирників оцінювався за концентрацією стероїдних статевих гормонів: естрадіолу, прогестерону, тестостерону, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-с), 17-оксипрогестерону (17-ОПГ) та кортизолу. З метою оцінки функціонального стану щитоподібної залози проведено визначення сироваткових концентрацій тиреотропного гормону (ТТГ). Визначення рівня гормонів у сироватці крові здійснювалось імуноферментним методом з використанням тест-системи ХЕМА. Оптична щільність вимірювалася на фотометрі MSR-1000.

Отримані цифрові дані обробляли за допомогою статистичних програм Microsoft Excel 2003 із застосуванням методів варіаційної статистики. Для порівняння показників з нормальним характером розподілу використовували t-критерій Ст'юдента з поправкою Бонферроні. Статистично значущими вважали відмінності на рівні, не нижчому від 95% ($p < 0,05$).

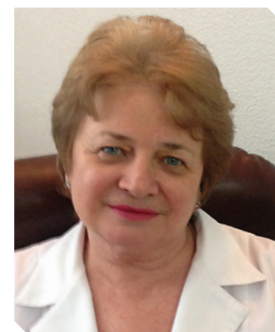
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз результатів дослідження концентрацій гормонів сироватки крові в жінок із ЛМ виявив наявність порушень функціонування гіпофізарно-яєчничкової системи.

При дослідженні концентрації ФСГ в динаміці МЦ було встановлено, що у фолікулінову фазу циклу (7-й день) середні значення ФСГ в жінок із ЛМ обох досліджуваних груп не відрізнялись від показника контрольної групи. Цифрові дані наведені у таблиці 1.

У середині МЦ (14-й день) у жінок із ЛМ не відзначалось суттєвого зростання концентрації ФСГ, яке є характерним для фізіологічного преовуляторного періоду. Так, у пацієнток першої та другої груп середні значення ФСГ залишались на рівні фолікулінової фази МЦ та склали відповідно $8,4 \pm 1,2$ МО/л та $8,6 \pm 1,3$ МО/л, що було достовірно нижче порівняно з показником контрольної групи – $14,2 \pm 1,8$ МО/л ($p < 0,05$).

При дослідженні концентрацій ЛГ в динаміці МЦ в обстежених жінок було встановлено, що на 7-й день циклу його середні показники в жінок із ЛМ відповідали рівню здорових жінок. У періовуляторний період (14-й день)



А.Г. КОРНАЦЬКА

д. мед. н., професор, керівник відділення оперативної реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-6638-6426

О.В. ТРОХИМОВИЧ

д. мед. н., головний науковий співробітник відділення планування сім'ї ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7423-5281

М.А. ФЛАКСЕМБЕРГ

к. мед. н., лікар-гінеколог відділення гінекології Хмельницького обласного перинатального центру, м. Хмельницький
ORCID: 0000-0002-7419-0180

Контакти:

Трохимович Ольга Віталіївна
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення планування сім'ї
04050, Київ, Майбороди 8
Тел.: +38 (099) 411 22 00
email: o.trohimovych@gmail.com

Таблиця 1. Концентрація гонадотропних гормонів у сироватці крові обстежених жінок у динаміці МЦ

Групи	ФСГ, МО/л		ЛГ, МО/л		
	7-й день МЦ	14-й день МЦ	7-й день МЦ	14-й день МЦ	21-й день МЦ
Перша (n = 30)	7,3 ± 0,6	8,4 ± 1,2*	6,8 ± 1,7	11,9 ± 2,1*	6,8 ± 0,9
Друга (n = 30)	7,5 ± 0,8	8,6 ± 1,3*	7,1 ± 1,4	12,3 ± 1,5*	7,3 ± 1,1
Контрольна (n = 20)	6,3 ± 0,7	14,2 ± 1,8	7,3 ± 0,9	16,7 ± 1,1	7,1 ± 0,4

* різниця достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$

відзначалось підвищення секреції ЛГ у жінок обох досліджуваних груп. В першій групі середній рівень ЛГ зріс до $11,9 \pm 2,1$ МО/л, в другій групі – до $12,3 \pm 1,5$ МО/л. Проте показника групи контролю, який становив $16,7 \pm 1,1$ МО/л ($p < 0,05$), він не досягав, що свідчить про можливе порушення процесу овуляції.

В лютеїнову фазу МЦ (21-й день) концентрація ЛГ у жінок із ЛМ в обох досліджуваних групах відповідала показнику контролю (табл. 1).

Дослідження концентрацій пролактину проводилось у фолікулінову фазу МЦ. Встановлено, що середні значення вмісту пролактину в усіх жінок із ЛМ не відрізнялись від показника контрольної групи (табл. 2). Проте аналіз індивідуальних концентрацій пролактину в жінок із ЛМ засвідчив, що у 8 (13,3%) пацієнток відзначалась гіперпролактинемія із підвищенням рівня пролактину понад 25 нг/мг.

Аналіз концентрацій статевих гормонів у сироватці крові жінок із ЛМ виявив певні особливості по відношенню до жінок контрольної групи. Так, у фолікулінову фазу МЦ (7-й день) середні значення естрадіолу в жінок першої групи складали $0,41 \pm 0,05$ нмоль/л, другої – $0,43 \pm 0,05$ нмоль/л, що достовірно перевищувало показник здорових жінок – $0,24 \pm 0,07$ нмоль/л ($p < 0,05$). На 14-й день МЦ та в середині лютеїнової фази (21-й день) не відзначалось достовірної різниці у концентраціях естрадіолу в жінок усіх трьох груп (табл. 2).

Дослідження рівня прогестерону на 7-й день МЦ показало, що середнє значення цього гормону в пацієнток обох досліджуваних груп суттєво не відрізнялося. Цифрові дані наведені у таблиці 3.

Разом із тим, на 14-й день МЦ у жінок із ЛМ відзначалось достовірне зростання концентрації прогестерону: в першій групі – до $4,4 \pm 0,9$ нмоль/л,

у другій – до $4,1 \pm 0,8$ нмоль/л проти $2,5 \pm 0,6$ нмоль/л у здорових жінок ($p < 0,05$).

В лютеїнову фазу МЦ (21-й день) в обстежених жінок відбувалося подальше зростання концентрації прогестерону, проте середні його показники суттєво не відрізнялися. Слід зазначити, що в жінок контрольної групи в лютеїнову фазу МЦ відзначалось 6-разове зростання концентрації прогестерону, тоді як у жінок із ЛМ його рівень збільшувався лише в 3 рази.

Середня концентрація тестостерону в жінок із ЛМ відповідала показнику здорових жінок (табл. 3). Аналіз індивідуальних значень тестостерону в пацієнток із ЛМ показав, що у 8 (13,3%) жінок відзначалось абсолютне збільшення сироваткового рівня тестостерону, що мало місце у пацієнток із супутнім синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ).

Дослідження концентрації ДГЕА-с встановило відсутність достовірної різниці між його середнім значенням

у жінок першої, другої та контрольної групи (табл. 4). Паралельно проведений аналіз індивідуальних сироваткових концентрацій ДГЕА-с у пацієнток із ЛМ засвідчив, що у 8 (13,3%) з них відзначалось його абсолютне збільшення, що мало місце у жінок із супутнім СПКЯ та свідчило про змішану гіперандрогенію як яєчникового, так і наднирничкового генезу (табл. 4).

Дослідження сироваткових концентрацій 17-ОПГ та кортизолу проводилось у фолікулінову фазу МЦ, при цьому було встановлено відсутність достовірної різниці між показниками по групах (табл. 4). Аналіз його індивідуального рівня виявив, що в 13 (21,7%) жінок мало місце відносно перевищення середньої концентрації кортизолу, що може свідчити про роль хронічного стресу як одного з пускових механізмів патогенезу гормональних порушень за умов ЛМ.

Оцінку функціонального стану щитоподібної залози проводили з урахуванням результатів дослідження концентрацій ТТГ. В жінок із ЛМ середній рівень ТТГ суттєво не відрізнявся від показника контрольної групи. Проте аналіз індивідуальних сироваткових концентрацій ТТГ виявив, що в 14 (23,3%) жінок концентрації ТТГ перевищували середні значення ($2,8-6,7$ МО/л), що могло свідчити про наявність гіпотиреозу та потребувало консульта-

Таблиця 2. Концентрації пролактину та естрадіолу в сироватці крові обстежених жінок у динаміці МЦ

Групи	Пролактин, нг/мл		Естрадіол, нмоль/л	
	7-й день МЦ	7-й день МЦ	14-й день МЦ	21-й день МЦ
Перша (n = 30)	15,9 ± 3,7	0,41 ± 0,05*	0,53 ± 0,08	0,46 ± 0,04
Друга (n = 30)	16,2 ± 3,9	0,43 ± 0,05*	0,56 ± 0,09	0,44 ± 0,03
Контрольна (n = 20)	13,6 ± 3,2	0,24 ± 0,07	0,57 ± 0,1	0,40 ± 0,02

* різниця достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$

Таблиця 3. Концентрації прогестерону та тестостерону в сироватці крові обстежених жінок у динаміці МЦ

Групи	Тестостерон, нг/мл		Прогестерон, нмоль/л	
	7-й день МЦ	7-й день МЦ	14-й день МЦ	21-й день МЦ
Перша (n = 30)	2,43 ± 0,9	2,3 ± 0,7	4,4 ± 0,9*	13,3 ± 1,6
Друга (n = 30)	2,1 ± 0,7	2,5 ± 0,6	4,1 ± 0,8*	13,5 ± 1,4
Контрольна (n = 20)	1,3 ± 0,3	2,7 ± 0,7	2,5 ± 0,6	15,2 ± 1,5

* різниця достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$

Таблиця 4. Концентрації ДГЕА-с, 17-ОПГ, кортизолу та ТТГ у сироватці крові обстежених жінок

Групи	Кортизол, нг/мл	ДГЕА-с, нмоль/л	17-ОПГ, нмоль/л	ТТГ, МО/л
Перша (n = 30)	160 ± 33,4	2,5 ± 0,8	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,7
Друга (n = 30)	158 ± 32,5	2,1 ± 0,6	1,8 ± 0,6	1,6 ± 0,5
Контрольна (n = 20)	108 ± 18,2	1,9 ± 0,8	1,1 ± 0,4	1,3 ± 0,4

ції суміжного спеціаліста (ендокринолога) з метою додаткового обстеження та визначення лікувальної тактики.

Дослідження концентрацій гонадотропних і статевих гормонів проводили в динаміці лікування і через 1–3 місяці після його завершення. В результаті виявлено, що застосування аГнРГ суттєво не впливало на концентрації статевих гормонів, що могло свідчити про дію препарату виключно на локальному рівні. Після лікування міфепристоном рівні гонадотропнів ФСГ та ЛГ в динаміці МЦ суттєво не змінювалися в порівнянні з показником до лікування (табл. 5).

Вивчення рівнів статевих гормонів (естрадіолу та прогестерону) в динаміці лікування із застосуванням антагоніста рецепторів прогестерону міфепристоном не показало достовірних змін у їхній секреції протягом МЦ (табл. 6, 7).

Дослідження гормонального гомеостазу через 1 місяць після застосування аГнРГ встановило наявність гіпоестрогенемії і гіпопрогестеронемії на фоні достовірного зниження рівня гонадотропних гормонів протягом МЦ. Так, у жінок другої групи після лікування середнє значення ФСГ на 7-й день МЦ достовірно знижувалося до $4,3 \pm 0,6$ МО/л в порівнянні з показником до лікування ($7,5 \pm 0,8$ МО/л) та залишалося стабільно низьким у середині МЦ ($4,4 \pm 0,5$ МО/л) ($p < 0,05$).

Крім того, після лікування аГнРГ спостерігалось достовірне зниження концентрації ЛГ на 14-й день МЦ. Середні показники ЛГ на 7-й, 14-й дні МЦ становили відповідно $5,4 \pm 1,4$ та $6,5 \pm 1,8$ МО/л, що відповідало показнику фолікулінової фази в жінок контрольної групи – $6,3 \pm 0,7$ МО/л (табл. 5).

Дослідження концентрації естрадіолу в динаміці МЦ після лікування аГнРГ засвідчило достовірне зниження його рівня

на 14-й день та в середині лютеїнової фази МЦ, який склав відповідно $0,32 \pm 0,05$ та $0,25 \pm 0,02$ нмоль/л проти $0,57 \pm 0,1$ та $0,40 \pm 0,02$ нмоль/л у контрольній групі ($p < 0,05$).

Паралельно з цим у жінок другої групи через 1 місяць після лікування встановлено достовірне зниження середнього показника прогестерону на 14-й та 21-й день МЦ, який склав відповідно $2,7 \pm 0,7$ і $3,1 \pm 0,9$ нмоль/л проти $4,1 \pm 0,8$ та $13,5 \pm 1,4$ нмоль/л до лікування ($p < 0,05$).

Однак вищезазначені зміни мали тимчасовий характер, оскільки дослідження концентрацій статевих гормонів та гонадотропнів через 3 місяці після завершення лікування показало відновлення їх концентрацій, які значуще не відрізнялися від показників до початку лікування (табл. 8).

ВИСНОВКИ

У хворих на ЛМ розвиток пухлини може відбуватись на незміненому гормональному фоні. Після проведення аналізу порушень секреції гонадотропних і стероїдних гормонів у пацієнок із ЛМ ми дійшли висновку, що виявлені зміни визначаються особливостями поєднання супутньої ендокринної патології та функціонального стану репродуктивної системи, а гіперпроліферативний процес виникає як наслідок дисфункції ендокринної системи в цілому.

Наявність ЛМ асоціюється з відсутністю преовуляторного піку ЛГ та ФСГ на фоні відносного зростання концентрації естрадіолу у фолікулінову фазу МЦ, а також зростання рівня прогестерону в періовуляторний період, що підтверджує дані про роль прогестерону в розвитку ЛМ та можливі порушення процесів овуляції.

Таблиця 5. Концентрація гонадотропних гормонів у сироватці крові обстежених жінок у динаміці лікування

Групи	ФСГ, МО/л				ЛГ, МО/л			
	7-й день МЦ		14-й день МЦ		7-й день МЦ		14-й день МЦ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Перша (n = 30)	$7,3 \pm 0,6$	$7,2 \pm 0,7$	$(8,4 \pm 1,2)^*$	$(8,6 \pm 1,3)^*$	$6,8 \pm 1,7$	$6,7 \pm 1,8$	$(11,9 \pm 2,1)^*$	$(12,2 \pm 2,4)^*$
Друга (n = 30)	$7,5 \pm 0,8$	$(4,3 \pm 0,6)^*$	$(8,6 \pm 1,3)^*$	$(4,4 \pm 0,5)^{**}$	$7,1 \pm 1,4$	$5,4 \pm 1,4$	$(12,3 \pm 1,5)^*$	$(6,5 \pm 1,8)^{**}$
Контрольна (n = 20)	$6,3 \pm 0,7$		$14,2 \pm 1,8$		$7,3 \pm 0,9$		$16,7 \pm 1,1$	

* різниця достовірна відносно показника контрольної групи, $p < 0,05$;

• різниця достовірна відносно показника до лікування, $p < 0,05$

Таблиця 6. Концентрації естрадіолу в сироватці крові обстежених жінок у динаміці МЦ, нмоль/л

Групи	7-й день МЦ		14-й день МЦ		21-й день МЦ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Перша (n = 30)	$(0,41 \pm 0,05)^*$	$(0,38 \pm 0,03)^*$	$0,53 \pm 0,08$	$0,54 \pm 0,06$	$0,46 \pm 0,04$	$0,44 \pm 0,05$
Друга (n = 30)	$(0,43 \pm 0,05)^*$	$(0,26 \pm 0,05)^*$	$0,56 \pm 0,09$	$(0,32 \pm 0,05)^{**}$	$0,44 \pm 0,03$	$(0,25 \pm 0,02)^{**}$
Контрольна (n = 20)	$0,24 \pm 0,07$		$0,57 \pm 0,1$		$0,40 \pm 0,02$	

* різниця достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$;

• різниця достовірна порівняно з показником до лікування, $p < 0,05$

Таблиця 7. Концентрації прогестерону в сироватці крові обстежених жінок у динаміці МЦ та під час лікування, нмоль/л

Групи	7-й день МЦ		14-й день МЦ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Перша (n = 30)	$(4,4 \pm 0,9)^*$	$(3,8 \pm 0,7)^*$	$13,3 \pm 1,6$	$14,2 \pm 1,5$
Друга (n = 30)	$(4,1 \pm 0,8)^*$	$(2,7 \pm 0,7)^*$	$13,5 \pm 1,4$	$(3,1 \pm 0,9)^*$
Контрольна (n = 20)	$2,5 \pm 0,6$		$15,2 \pm 1,5$	

* різниця достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$;

• різниця достовірна порівняно з показником до лікування, $p < 0,05$

Таблиця 8. Концентрації ЛГ, ФСГ, естрадіолу та прогестерону в сироватці крові обстежених жінок другої групи в динаміці лікування

Групи	ФСГ, МО/л		ЛГ, МО/л		Естрадіол, нмоль/мл		Прогестерон, нмоль/мл	
	7-й день МЦ	14-й день МЦ	7-й день МЦ	14-й день МЦ	7-й день МЦ	14-й день МЦ	14-й день МЦ	21-й день МЦ
Друга група до лікування	7,3 ± 0,6	8,4 ± 1,2*	6,8 ± 1,7	11,9 ± 2,1*	0,43 ± 0,05*	0,56 ± 0,09	4,1 ± 0,8*	13,5 ± 1,4
Друга група через 3 міс. після лікування	6,9 ± 0,7	8,4 ± 1,5*	6,7 ± 1,3	12,3 ± 1,5*	0,37 ± 0,05	0,53 ± 0,08	3,4 ± 0,9	14,1 ± 1,3
Контрольна група	6,3 ± 0,7	14,2 ± 1,8	7,3 ± 0,9	16,7 ± 1,1	0,24 ± 0,07	0,57 ± 0,1	2,5 ± 0,6	15,2 ± 1,5

* різниця достовірна порівняно з показниками контрольної групи, $p < 0,05$

Наявність субклінічного гіпотиреозу встановлено у 23,3% жінок із ЛМ, а гіперандрогенії змішаного генезу – у 13,3% пацієнток. Відносно підвищення концентрації кортизолу відзначено в 21,7% хворих із ЛМ, що свідчить про наявність хронічного стресу як одного з пускових механізмів патогенезу гормональних порушень за умови наявності ЛМ.

Застосування антагоніста рецепторів прогестерону міфепристону суттєво не впливало на концентрації статевих гормонів та гонадотропінів, що свідчить про дію даного препарату виключно на локальному рівні.

Гормональні зміни при застосуванні аГНРГ включають в себе тимчасовий стан гіпоестрогенії і гіпопрогестеронемії на фоні достовірного зниження рівня гонадотропінів. Через 3 місяці після лікування рівні статевих гормонів не відрізнялися від показників до початку терапії. Гальмування функції осі гіпофіз-яєчники при застосуванні аГНРГ має тимчасовий характер, що дозволяє використовувати їх з метою відновлення репродуктивної функції в жінок із ЛМ.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Веропотвелян, П.Н. Современное представление о миоме матки и ее лечении / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, А.А. Бондаренко // *Здоровье женщины*. – 2016. – №7 (113). – С. 16–22.
- Veropotvelyan, P.N., Veropotvelyan, N.P., Tsekhmistrenko, I.S., Bondarenko, A.A. "Modern understanding of uterine fibroids and its treatment." *Women's health* 7.113 (2016): 16–22.
- Доброхотова, Ю.Э. Миома матки. Безоперационное лечение / Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, И.Ю. Гончаров // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2018. – №2. – С. 3–6.
- Dobrokhotova, Y.E., Ilyina, I.Y., Goncharov, I.Y. "Uterine myoma. Non-surgical treatment." *RMJ* 2 (2018): 3–6.
- Каминский, В.В. Клинический опыт применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении лейомиомы матки с сопутствующей гинекологической патологией / В.В. Каминский, Е.В. Прокопович // *Здоровье женщины*. – 2018. – №10 (136). – С. 22–25.
- Kaminskiy, V.V., Prokopovich, E.V. "Clinical experience of using gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of uterine leiomyoma with concomitant gynecological pathology." *Women's health* 10.136 (2018): 22–25.
- Ferenczy, A. "Pathophysiology of uterine pathology." *Hum Reprod Update* 4 (2018): 312–22. DOI: 10.1093/humupd/4.4.312
- Радзинский, В.Е. Миома матки: от дискуссий к инновациям. Практические рекомендации / В.Е. Радзинский, И.Ф. Фаткуллин, А.Р. Баканова, Т.А. Добрецова. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. – 16 с.
- Radzinskiy, V.E., Fatkullin, I.F., Bakanova, A.R., Dobretsova, T.A. *Uterine fibroids: from debate to innovation. Practical recommendations*. Editorial board of StatusPraesens journal. Moscow (2014): 16 p.
- Татарчук, Т.Ф. Органосохраняющее лечение симптомной лейомиомы матки у пациенток репродуктивного возраста / Т.Ф. Татарчук // *Репродуктивная эндокринология*. – 2016. – №2 (28). – С. 94–99.
- Tatarchuk, T.F. "Organ-preserving treatment of symptomatic uterine leiomyoma in patients of reproductive age." *Reproductive endocrinology* 2.28 (2016): 94–9.
- Литвак, Е.О. Влияние медикаментозной коррекции на морфологические изменения лейомиомы матки / Е.О. Литвак // *Здоровье женщины*. – 2019. – №1 (137). – С. 101–104.
- Litvak, E.O. "Influence of drug correction on morphological changes in uterine leiomyoma." *Women's health* 1.137 (2019): 101–4.
- Запорожченко, М.Б. Лейомиома матки – алгоритмы лечения женщин репродуктивного возраста / М.Б. Запорожченко // *Здоровье женщины*. – 2015. – №5 (101). – С. 55–58.
- Zaporozhchenko, M.B. "Uterine leiomyoma – treatment algorithms for women of reproductive age." *Women's health* 5.101 (2015): 55–8.
- Панфамиров, Ю.Н. Органосохраняющий подход в лечении миомы матки / Ю.Н. Панфамиров, В.А. Заболотнов, О.В. Карапетян // *Здоровье женщины*. – 2013. – №1 (77). – С. 162–164.
- Panfamirov, Y.K., Zabolotnov, V.A., Karapetian, O.V., et al. "The organ-preserving treatment of uterine myoma." *Women's health* 1.77 (2013): 162–4.
- Вдовиченко, Ю.П. Лейомиома матки: етіопатогенез, профілактика, діагностика та лікування / Ю.П. Вдовиченко, О.В. Голановський, В.І. Лепушин // *Здоровье женщины*. – 2012. – №3 (69). – С. 52–61.
- Vdovychenko, Y.P., Holianovskiy, O.V., Lopushyn, V.I. "Leiomyoma: etiopathogenesis, prophylaxis, diagnostic and treatment." *Women's health* 3.69 (2012): 52–61.
- Zhang, Y., Gu, X., Meng, Y., et al. "Analysis of the effect of laparoscopy and hysteroscopy on ovarian function, immune function and quality of sexual life of patients with hysteromyoma at different ages." *Oncol Lett* 15.3 (2018): 2929–34.
- Макаренко, М.В. Особливості гормонального гомеостазу у хворих з доброякісними гіперпластичними процесами грудних залоз / М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, О.Л. Громова, Л.І. Мартинова, О.В. Тянь // *Здоровье женщины*. – 2016. – №9. – С. 72–74.
- Makarenko, M.V., Govseev, D.A., Gromova, O.L., et al. "Features of the course of pregnancy, childbirth and the post-late period in pregnant women with uterine leiomyoma." *Women's health* 6.102 (2015): 111–3.
- Корнацька, А.Г. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейомиоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури) / А.Г. Корнацька, І.І. Ракша, І.С. Колесниченко, Г.В. Чубей // *Здоровье женщины*. – 2015. – №1 (97). – С. 10–13.
- Kornatska, A.G., Raksha, I.I., Kolesnichenko, I.S., Chubei, G.V. "Modern views on the etiology, pathogenesis and treatment of uterine leiomyoma in women of reproductive age (literature review)." *Women's health* 1.97 (2015): 10–3.
- Vilos, G.A., Allaire, C., Laberge, P.-Y., Leyland, N. "The management of uterine leiomyomas." *Reproductive endocrinology* 24 (2015): 59–73.
- Jacobsen, B.M., Horvitz, K.B. "Progesterone receptors, their isoforms and progesterone regulated transcription." *Mol Cell Endocrinol* 357.1–2 (2012): 18–29.
- Stewart, E.A., Cookson, C.L., Gandolfo, R.A., Schulze-Rath, R. "Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review." *BJOG* 124 (2017): 1501–12.
- Wise, L.A., Laughlin-Tommaso, S.K. "Epidemiology of uterine fibroids: From menarche to menopause." *Clin Obstet Gynecol* 59 (2016): 2–24.
- Pron, G., Mocarski, E., Bennett, J., et al. "Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial." *Obstet Gynecol* 105 (2015): 67–76.
- Baranov, V.S., Ivaschenko, T.E., Yarmolinskaya, M.I. "Comparative systems genetics view of endometriosis and uterine leiomyoma: Two sides of the same coin?" *Syst Biol Reprod Med* 62 (2016): 93–105.
- Giebler, M., Ali, M., Prince, L., et al. "The Evolving Role of Natural Compounds in the Medical Treatment of Uterine Fibroids." *J Clin Med* 9.5 (2020): 1479.
- Lagana, A.S., Vergara, D., Favilli, A., et al. "Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease." *Arch Gynecol Obstet* 296.5 (2017): 855–67.
- Yu, O., Scholes, D., Schulze-Rath, R., et al. "A US population-based study of uterine fibroid diagnosis incidence, trends, and prevalence: 2005 through 2014." *Am J Obstet Gynecol* 219.6 (2018): 591–4.
- Tonoyan, N.M., Kozachenko, I.F., Frankevich, V.E., et al. "Recurrences of uterine fibroids. The modern view on the problems of diagnosis, treatment, and prognosis." *Obstet Gynecol* 3 (2019): 32–8.
- Resta, L. "Uterine myomas and histopathology." In: Tinelli, A., Malvasi, A. *Uterine myoma, myomectomy and minimally invasive treatments*. Springer, Berlin (2015): 27–38.
- Fernandez, H., et al. "Impact of uterine fibroids on quality of life: A national cross-sectional survey." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 229 (2018): 32–7.

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

А.Г. Корнацька, д. мед. н., професор, керівник відділення оперативної реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
 О.В. Трохимович, д. мед. н., головний науковий співробітник відділення планування сім'ї ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
 М.А. Флаксемберг, к. мед. н., лікар-гінеколог відділення гінекології Хмельницького обласного перинатального центру, м. Хмельницький

Мета дослідження – визначити особливості гормонального гомеостазу в жінок із лейоміомою матки в динаміці лікування.

Матеріали та методи. Досліджено гормональний статус 60 жінок віком 26–45 років із лейоміомою матки. 30 жінок отримували лікування антагоністом рецепторів прогестерону – міфепристоном у дозі 50 мг/добу протягом 3 місяців, 30 жінок – терапію агоністом гонадотропного релізинг-гормону гозереліном у дозі 3,6 мг/добу протягом 3 менструальних циклів. Контрольну групу склали 20 здорових жінок репродуктивного віку.

Результати. Наявність лейоміоми матки асоціювалась із відсутністю преовуляторного піку лютенізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів на фоні відносного зростання концентрації естрадіолу у фолікулінову фазу менструального циклу та збільшення рівня прогестерону в періовуляторний період. Субклінічний гіпотиреоз встановлено у 23,3% жінок із лейоміомою матки, а гіперандрогенії змішаного генезу – у 13,3% жінок із міомою. У 21,7% пацієнок з лейоміомою матки відзначено відносно підвищення концентрації кортизолу, що свідчить про наявність хронічного стресу як одного з пускових механізмів патогенезу гормональних порушень за умов лейоміоми матки. Призначення міфепристону не впливало на сироваткові концентрації статевих гормонів і гонадотропінів, що свідчить про дію препарату виключно на локальному рівні. Застосування агоністів гонадотропного релізинг-гормону призводить до гальмування функції осі гіпофіз-яєчники, проявляючись змінами гормонального гомеостазу у вигляді тимчасової гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії на фоні достовірного зниження рівня гонадотропінів, що має оборотний характер та дозволяє використовувати їх з метою відновлення репродуктивної функції в жінок із лейоміомою матки.

Висновки. Встановлені зміни гормонального гомеостазу визначаються особливостями поєднання супутньої ендокринної патології та функціональним станом репродуктивної системи, а гіперпроліферативний процес виникає як наслідок дисфункції ендокринної системи в цілому. Міфепристон не викликає змін гормонального гомеостазу, а гозерелін призводить до стану гіпоестрогенії і гіпопрогестеронемії, що має тимчасовий оборотний характер.

Ключові слова: лейоміома матки, гормональний гомеостаз, лікування, агоністи гонадотропного релізинг-гормону, антагоністи рецепторів прогестерону, міфепристон, гозерелін, репродуктивний вік.

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

А.Г. Корнацкая, д. мед. н., профессор, руководитель отделения оперативной реабилитации репродуктивной функции женщин ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
 О.В. Трохимович, д. мед. н., главный научный сотрудник отделения планирования семьи ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
 М.А. Флаксемберг, к. мед. н., врач-гинеколог отделения гинекологии Хмельницкого областного перинатального центра, г. Хмельницкий

Цель исследования – определить особенности гормонального гомеостазу у женщин с лейомиомой матки в динамике лечения.

Материалы и методы. Исследован гормональный статус 60 женщин в возрасте 26–45 лет с лейомиомой матки. 30 женщин получали лечение антагонистом рецепторов прогестерона – мифепристоном в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев, 30 женщин – терапию агонистом гонадотропного рилизинг-гормона гозерелином в дозе 3,6 мг/сут в течение 3 менструальных циклов. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Результаты. Наличие лейомиомы матки ассоциировалось с отсутствием преовуляторного пика лутенизирующего и фолликулостимулирующего гормонов на фоне относительного роста концентрации эстрадиола в фолликулиновую фазу менструального цикла и увеличения уровня прогестерона в періовуляторный период. Субклинический гипотиреоз установлен у 23,3% женщин с лейомиомой матки, гиперандрогении смешанного генеза – у 13,3% женщин с миомой. У 21,7% пациенток с лейомиомой матки отмечено относительное повышение концентрации кортизола, что свидетельствует о наличии хронического стресса как одного из пусковых механизмов патогенеза гормональных нарушений в условиях лейомиомы матки. Назначение мифепристона не влияло на сывороточные концентрации половых гормонов и гонадотропинов, что свидетельствует о действии препарата исключительно на локальном уровне. Применение агонистов гонадотропного рилизинг-гормона приводит к торможению функции оси гипофиз-яичники, проявляясь изменениями гормонального гомеостазу в виде временной гипострогении и гипопрогестеронемии на фоне достоверного снижения уровня гонадотропинов, что имеет обратимый характер и позволяет использовать их для восстановления репродуктивной функции у женщин с лейомиомой матки.

Выводы. Отмеченные изменения гормонального гомеостазу определяются особенностями сочетания сопутствующей эндокринной патологии и функционального состояния репродуктивной системы, а гиперпролиферативный процесс возникает как следствие дисфункции эндокринной системы в целом. Мифепристон не вызывает изменений гормонального гомеостазу, а гозерелин приводит к состоянию гипострогении и гипопрогестеронемии, что имеет временный обратимый характер.

Ключевые слова: лейомиома матки, гормональный гомеостаз, лечение, агонисты гонадотропного рилизинг-гормона, антагонисты рецепторов прогестерона, мифепристон, гозерелин, репродуктивный возраст.

FEATURES OF HORMONAL HOMEOSTASIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH UTERINE LEIOMIOMA IN THE DYNAMICS OF TREATMENT

A.G. Kornatska, MD, professor, head of the Department of Operative Rehabilitation of the Reproductive Function of Women, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 O.V. Trokhymovych, MD, chief researcher, Department of Family Planning, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 M.A. Flakseberg, PhD, gynecologist, Department of Gynecology, Khmelnytskyi Regional Perinatal Center, Khmelnytskyi

Objective of the study was to determine the characteristics of hormonal homeostasis in women with uterine leiomyoma in the course of treatment.

Materials and methods. The hormonal status of 60 women with uterine leiomyoma at the age of 26–45 years was studied. 30 women received treatment with a progesterone receptor antagonist – mifepristone 50 mg per day for 3 months, 30 women received therapy with a gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin 3.6 mg per day for 3 menstrual cycles. The control group consisted of 20 healthy women of reproductive age.

Results. Uterine leiomyoma was associated with the absence of a preovulatory peak of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone against the background of relative increase of estradiol in the follicular phase of menstrual cycle and progesterone increase in the periovulatory period. Subclinical hypothyroidism was established in 23.3% of women with uterine leiomyoma, and hyperandrogenism of mixed genesis in 13.3% of women with uterine leiomyoma. A relative increase of cortisol was noted in 21.7% of patients with uterine leiomyoma, that is indicates on the chronic stress as one of the triggers for pathogenesis of hormonal disorders due to uterine leiomyoma. Mifepristone did not affect the serum concentrations of sex hormones and gonadotropins, that is indicates the drug effect is at the local level only. Gonadotropin-releasing hormone agonists leads to inhibition of the pituitary-ovarian axis, manifested by changes in hormonal homeostasis in the form of temporary hypoestrogenia and hypoprogesteronemia against the background of a significant decrease of gonadotropins, which is reversible and allows to use these drugs to restore reproductive function in women with uterine leiomyoma.

Conclusions. The established changes in hormonal homeostasis are determined by the peculiarities of the combination of concomitant endocrine pathology and functional state of the reproductive system, and hyperproliferative process arises as a result of the endocrine system dysfunction. Mifepristone does not change hormonal homeostasis, and goserelin leads to a hypoestrogenism and hypoprogesteronemia, which is temporary and reversible.

Keywords: uterine leiomyoma, hormonal homeostasis, treatment, gonadotropin-releasing hormone agonists, progesterone receptor antagonists, mifepristone, goserelin, reproductive age.