

DOI: 10.26693/jmbs03.04.057

УДК 618.177+ 616-08+616-036.87+616.36+612.071

*Авраменко Н. В., Барковський Д. Є., Лецин Д. В.*

### ОСОБЛИВОСТІ ФОЛІКУЛОГЕНЕЗУ І СТАНУ ЕНДОМЕТРІЮ У ПАЦІЄНТОК З ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

Запорізький державний медичний університет, Україна

zocrrfs@meta.ua, elena.bogomaz1009@gmail.com

Мета дослідження – виявити особливості фолікулогенезу і стану ендометрію у пацієнток з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією і оптимізувати тактику спостереження цього контингенту гінекологічних хворих.

Нами обстежено 180 жінок, які страждають на безпліддя. Виділено 3 клінічних групи: 1-а група – 111 пацієнток з дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарної системи (ГГС), яким індукція овуляції не проводилася; 2-а група – 36 пацієнток з дисфункцією ГГС, у яких індукція овуляції проводилася раз і більше кlostильбегітом в індивідуально підібраній дозі з 5-го по 9-й день менструального циклу, підтримка 2-ої фази менструального циклу здійснювалася прогестероном або його аналогами; 3-я група «контрольна» – 33 пацієнтки, у яких за результатами клініко-лабораторних досліджень (включаючи оцінку гормонального профілю) дисфункції ГГС не встановлено. Оцінку стану зростання і дозрівання фолікула, наявність овуляції, зміни ендометрію проводили з 9-го дня менструального циклу ультразвуковим (УЗ) методом в масштабі реального часу секторним трансдюсером 3,5 МГц на апараті «Sonoline SL-1» (Німеччина). Для аналізу враховували: товщину і структуру ендометрію, його відповідність фазі циклу; діаметр, кількість фолікулів; наявність овуляції і день її виникнення; наявність персистенції або атрезії фолікула; частоту зачаття в досліджуваному менструальному циклі протягом 1-го року після спостереження. Статистична обробка виконана за допомогою пакета статистичних програм Excel 7.0 з використанням параметричних і непараметричних методів аналізу.

*Висновки.* Виявлені особливості фолікулогенезу і стану ендометрію як у пацієнток з дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарної системи, так і у жінок без

ендокринних розладів, необхідно враховувати при проведенні ультразвукового моніторингу фолікулогенезу і при аналізі ефективності індукції овуляції.

**Ключові слова:** гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція, безпліддя, фолікулогенез, ендометрій.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету НДР та № її держреєстрації, від якої йде стаття: «Нейро-імунно-ендокринна регуляція репродуктивного здоров'я сім'ї в залежності від ступеню фертильності в умовах крупного промислового центру», № держ. реєстрації 0114U001395.

**Вступ.** Основою регуляції репродуктивної системи жінки є взаємозв'язок нейроендокринних органів – гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, правильне функціонування якої забезпечує дозрівання повноцінної яйцеклітини, зміна структури ендометрію, необхідне для нормалізації імплантації ембріона, правильне функціонування епітелію маткових труб для просування заплідненої яйцеклітини в матку, імплантацію і збереження ранньої вагітності [2, 3].

Найвищим органом регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи є центральна нервова система, шляхом цілого комплексу прямих і зворотних взаємодій забезпечує стабільну роботу системи репродукції [2, 6].

Причинами дисфункції гіпоталамо-гіпофізарної системи можуть бути фізичний або психоемоційний стрес, інфекційні захворювання (менінгіт, енцефаліт), захворювання носоглотки (тонзиліт, гайморит), черепно-мозкові травми, порушення сну, голодування. В результаті порушується кількість і

циклічність синтезу статевих гормонів [8, 11]. Клінічні прояви гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції з розладами менструального циклу: недостатність лютеїнової фази, ановуляторні цикли (відсутність овуляції) або аменорея (відсутність менструації). Відзначається підвищена секреція естрогенів і високий рівень пролактину і гонадотропіну в крові (гормонів, що синтезуються в гіпоталамусі) [2, 5, 7, 9].

Недостатня кількість ФСГ призводить до відсутності зростання фолікулів, ановуляції, і, як наслідок, до ановуляторного безпліддя. При ановуляторному безплідді завжди страждає зростання і дозрівання ендометрію, тобто приєднується матковий фактор безпліддя [3, 10].

Основу складних механізмів регуляції репродуктивної системи представляє строго послідовний взаємозв'язок між рівнем та ритмом секреції гіпоталамічних, гіпофізарних і яєчникових гормонів, постійно контролювана рилізінг-гормонами гіпоталамуса [1, 6].

Етіологічні чинники органічного і функціонального характеру викликають зміну синтезу нейротрансмітерів, закономірно призводять до порушення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, наслідком якого є патологія дозрівання фолікула і хронічна ановуляція, з розвитком гіперестрогенемії гіперпластичних процесів ендометрію [2, 4, 11].

**Мета роботи** – виявити особливості фолікулогенезу і стану ендометрію у пацієток з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією і оптимізувати тактику спостереження цього контингенту гінекологічних хворих.

**Матеріали і методи дослідження.** Було обстежено 180 жінок, які страждають на безпліддя. Виділено 3 клінічних групи: 1-а група – 111 пацієток з дисфункцією ГГС, яким індукція овуляції не проводилася; 2-а група – 36 пацієток з дисфункцією ГГС, у яких індукція овуляції проводилася раз і більше клостильбегітом в індивідуально підібраній дозі з 5-го по 9-й день менструального циклу, підтримка 2-ої фази менструального циклу здійснювалася прогестероном або його аналогами; 3-я група «контрольна» – 33 пацієтки, у яких за результатами клініко-лабораторних досліджень (включаючи оцінку гормонального профілю) дисфункції ГГС не встановлено.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожна пацієтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні.

Оцінку стану зростання і дозрівання фолікула, наявність овуляції, зміни ендометрію проводили з 9-го дня менструального циклу ультразвуковим (УЗ) методом в масштабі реального часу секторним трансдюсером 3,5 МГц на апараті «Sonoline SL-1» (Німеччина). Для аналізу враховували: товщину і структуру ендометрію, його відповідність фазі циклу; діаметр, кількість фолікулів; наявність овуляції і день її виникнення; наявність персистенції або атрезії фолікула; частоту зачаття в досліджуваному менструальному циклі протягом 1-го року після спостереження. Статистична обробка виконана за допомогою пакета статистичних програм Excel 7.0 з використанням параметричних і непараметричних методів аналізу.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Результати УЗ моніторингу фолікулогенезу у пацієток контрольної групи свідчать, що овуляція спостерігалася у 81,82% жінок на  $15,33 \pm 0,32$  день менструального циклу. Діаметр преовуляторного фолікула сягав  $20,86 \pm 1,42$  мм, товщина ендометрію –  $11,48 \pm 0,16$  мм. У 27,27% пацієток контрольної групи спостерігали 2 і більше фолікулів, а персистенцію та атрезію фолікула – у 9,09% відповідно. У досліджуваному менструальному циклі вагітність наступила у 9,09% жінок, інша частина пацієток контрольної групи завагітніла протягом 1 року після клінічного спостереження.

У першій групі овуляцію діагностували у 67,57% жінок на  $15,44 \pm 0,21$  день менструального циклу ( $p > 0,05$  у порівнянні з контролем). Розміри преовуляторного фолікула в даній групі менше контролю і склали  $17,75 \pm 0,54$  мм ( $p < 0,02$ ), при порівнянні з контролем товщини ендометрію –  $12,12 \pm 0,9$  мм. Ці дані корелюють зі зниженою частотою овуляції в 1-ій групі (67,57%,  $p > 0,05$ ) і значною частотою атрезії фолікула (29,73%,  $p < 0,05$ ).

Персистенція фолікула в досліджуваній групі зустрічалася рідше, ніж в контролі (2,7% і 9,09% відповідно,  $p < 0,05$ ). Розвиток 2-х і більше фолікулів відзначено у 35,14 / жінок 1-ої групи ( $p > 0,05$ ). У кінцевому підсумку, виявлені порушення овуляції відбилися на частоті виникнення вагітності: в досліджуваному менструальному циклі – 5,41 / о ( $p > 0,05$ ), протягом року після спостереження – 81,08% ( $p < 0,01$  в порівнянні з контролем).

Провівши аналіз товщини ендометрію і діаметра фолікула по днях менструального циклу, встановлено переважання над контролем товщини ендометрію в 1-ій групі на 15 день циклу ( $12,2 \pm 0,23$  мм і  $10,95 \pm 0,24$  мм відповідно,  $p < 0,02$ ) при зворотній картині величини домінуючого фолікула в групах порівняння на 10, 11, 12, 13, 16 дні менструального циклу. Найбільші розміри фолікула у контрольній групі діагностовані у періовуляторний

період: 13 день циклу –  $19,5 \pm 1,0$  мм, 16 день циклу –  $25,0 \pm 2,18$  мм. У жінок 1-ої групи діаметр фолікула в ці дні склав: 13 день циклу –  $15,86 \pm 0,49$  мм ( $p < 0,001$ ), 16 день циклу –  $17,71 \pm 0,85$  мм ( $p < 0,001$ ).

Виявлені зміни фолікулогенезу і товщини ендометрію у пацієток з дисфункцією ГГС свідчать про порушення процесів дозрівання фолікула (у вигляді зниженої величини домінуючого і преовуляторного фолікула), патології овуляції (по типу атрезії фолікула), розвитку гіперпластичних процесів ендометрію (превалювання товщини ендометрію в преовуляторному періоді).

При медикаментозній індукції овуляторний менструальний цикл констатовано у 66,67% пацієток 2-ої клінічної групи. Овуляція відбулася на  $15,88 \pm 0,4$  день циклу, діаметр преовуляторного фолікула склав  $19,4 \pm 1,05$  мм при товщині ендометрію  $11,6 \pm 10,19$  мм. У половини жінок при індукції овуляції виникали 2 і більше домінуючих фолікула, що практично в 2 рази перевищує показники контрольної групи. Достовірних відмінностей з контролем за вказаними показниками не встановлено.

Частота овуляції в 2-ій групі (66,67%) не відрізнялася від її частоти в 1-ій (67,57%), що може вказувати на мінімальний вплив на цей показник стимулюючої дози клостильбегіта. У другій групі, як і в 1-ій, відзначено зростання частоти атрезії фолікула (до 33,33%,  $p < 0,05$ ) при відсутності його персистенції.

Антиестрогенний ефект клостильбегіта проявляється достовірним зниженням товщини ендометрію в 2-ій групі як в фазу проліферації, так і фазу ранньої секреції: 10 день циклу –  $7,64 \pm 0,18$  мм ( $p < 0,001$ ), 11 день циклу –  $8,27 \pm 0,32$  мм ( $p < 0,001$ ), 13 день циклу –  $9,91 \pm 0,19$  мм ( $p < 0,01$ ), 17 день циклу –  $11,1 \pm 0,29$  мм ( $p < 0,001$ ). У контрольній групі ендометрій на 17 день менструального циклу досягав  $12,5 \pm 0,15$  мм. Це положення підтверджується і при порівняльному аналізі товщини ендометрію 2-ї та 1-ої клінічних груп ( $p < 0,01$ ).

Необхідно відзначити, що при індукції овуляції відзначені низькі темпи зростання фолікула до 13 дня менструального циклу включно: на 12 день діаметр фолікула склав  $12,56 \pm 0,46$  мм (при  $18,11 \pm 0,87$  мм в контролі,  $p < 0,001$ ), а на

13 день –  $14,33 \pm 0,71$  мм (при  $19,5 \pm 1,0$  мм в контролі,  $p < 0,001$ ). З 14 дня циклу і до настання овуляції (в середньому  $15,88 \pm 0,4$  день) темпи зростання фолікула в 2-ій групі максимальні. В кінцевому підсумку, при індукції овуляції діаметр преовуляторного фолікула не відрізнявся від контролю. Порівняльний аналіз темпів зростання фолікула в 2-ій та 1-ї групи також вказує на ці характерні особливості. Так, якщо на 12 день циклу діаметр фолікула в 2-ій групі склав  $12,56 \pm 0,46$  мм при  $15,45 \pm 0,49$  мм в 1-ій групі ( $p < 0,001$ ), то на 16 день циклу –  $21,4 \pm 1,39$  мм і  $17,71 \pm 0,85$  мм відповідно ( $p < 0,05$ ).

Разом з цим, позитивний вплив індукції овуляції реалізується через збільшення частоти настання вагітності в досліджуваному менструальному циклі в порівнянні з 1-ою групою: 16,67% і 5,41% відповідно ( $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція виявлена по відношенню до контрольної групи (9,09%), однак відмінності не достовірні. Протягом 1 року спостереження тільки у 66,67% жінок 2-ї групи наступила вагітність ( $p < 0,05$ ), що може бути обумовлено вираженими патологічними змінами в ГГС, корекція яких вимагала проведення індукції овуляції.

**Висновки.** У пацієток з дисфункцією ГГС мають місце порушення процесів дозрівання фолікула у вигляді зниженої величини домінуючого і преовуляторного фолікула, патологія овуляції по типу атрезії фолікула та розвиток гіперпластичних процесів ендометрію зі збільшенням товщини ендометрію в преовуляторному періоді.

У пацієток з дисфункцією ГГС при застосуванні клостильбегіту для стимуляції овуляції встановлено антиестрогенний ефект цього препарату, що проявляється зниженням товщини ендометрію як в фазу проліферації, так і фазу ранньої секреції.

При індукції овуляції клостильбегітом у пацієток з дисфункцією ГГС відбулося 3-х кратне збільшення частоти настання вагітності в порівнянні з неіндукованим циклом у пацієток з цією патологією.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується дослідити стан рецепторного апарату ендометрію в залежності від ступеня тяжкості порушень гіпоталамо-гіпофізарної системи та застосування різних схем індукції овуляції.

## References

1. Varchenko LM. Zamisna terapiya levotyroksynom u vidnovlenni reproduktyvnoho zdorov'ya i pokrashchenni yakosti zhyttya zhinok reproduktyvnoho viku z subklinichnym hipotyreozyom. *Zdorove zhenshchyny*. 2017; 10: 39-42. [Ukrainian].
2. Hafiychuk NV. Optymizatsiya diahnostryky ta likuvannya hipotalamo-hipofizarnoi dysfunktsiyi u zhinok iz anovulyatornym bezplidnyam. *Zdorove zhenshchyny*. 2013; 10: 163-8. [Ukrainian].
3. Hafiychuk NV. Optymizatsiya diahnostryky ta likuvannya hipotalamo-hipofizarnoi dysfunktsiyi u zhinok iz anovulyatornym bezplidnyam. *Akusherstvo ta hinekolohiya*. 2013; 2013: 19. [Ukrainian].

4. Humenetskyi IYe. Stan porozhnyyny matky ta endometriyu u zhinok z nevdalymy sprobamy zastosuvannya dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohiy. *Aktualni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi*. 2016; 1: 57-9. [Ukrainian].
5. Hyulmamedova ID. Suchasni pohlyady na diahnozyku ta korektsiyu implantatsiynoi retseptyvnosti endometriyu. *Tavrycheskyi medyko-byolohycheskyi vestnyk*. 2013; 2: 169–75. [Ukrainian].
6. Dubchak AYe. Morfolohichni ta imunohistokhimichni osoblyvosti endometriyu v period "vikna implantatsiyi" u zhinok z bezplidnyam na tli khronichnykh zapalnykh zakhvoryuvan vnutrishnykh statevykh orhaniv. *Zdorove zhenshchyny*. 2015; 6: 178-81. [Ukrainian].
7. Kotsabyn NV. Rezultaty imunohistokhimichnoho doslidzhennya zapalnykh protsesiv endometriyu u zhinok z povtornymy nevdachamy implantatsiyi. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2016; 2: 26-7. [Ukrainian].
8. Kotsabyn NV. Rol morfofunktsionalnoho stanu endometriyu yak providnoho faktoru uspishnoi implantatsiyi zaplidnenoii yaytseklytyny. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2014; 2: 8-11. [Ukrainian].
9. Romanenko TH. Osoblyvosti folikulohenezu, oohenezu ta embriohenezu u zhinok v tsyklakh DRT na tli patolohiyi shchytovydnoi zalozy. *Neonatolohiya, khirurhiya ta perynatalna medytsyna*. 2016; 6 (4): 49-54. [Ukrainian].
10. Pyrohova VI, Vernikovskyy IV, Veresnyuk NS, Kozak KhV. Using of hysteroscopy in the determination of state of the endometrium in patients suffering from hyperprolactinaemia. *Одес мед журн*. 2012; 6: 30-1.
11. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D'Hooghe TM. Treating suspected uterine cavity abnormalities by hysteroscopy to improve reproductive outcome in women with unexplained infertility or prior to IUI, IVF, or ICSI. *Gynecological Surgery*. 2013; 10: 165-7. PMID: 23894233. doi: 10.1007/s10397-013-0798-0.

УДК 618.177+ 616-08+616-036.87+616.36+612.071

### **ОСОБЕННОСТИ Фолликулогенеза и состояния Эндометрия в Пациенток с Гипоталамо-Гипофизарной Дисфункцией**

**Авраменко Н. В., Барковский Д. Е., Лецин Д. В.**

**Резюме.** Цель исследования – выявить особенности фолликулогенеза и состояния эндометрия у пациенток с гипоталамо-гипофизарной дисфункцией и оптимизировать тактику наблюдения этого контингента гинекологических больных.

**Результаты и их обсуждение.** Нами обследовано 180 женщин, страдающих бесплодием. Выделено 3 клинических группы: 1-я группа – 111 пациенток с дисфункцией ГГС, которым индукция овуляции не проводилась; Второй группа – 36 пациенток с дисфункцией ГГС, в которых индукция овуляции проводилась раз и более клостильбегитом в индивидуально подобранной дозе с 5-го по 9-й день менструального цикла, поддержка второй фазы менструального цикла осуществлялась прогестероном или его аналогами; Третья группа «контрольная» – 33 пациентки, у которых по результатам клинико-лабораторных исследований (включая оценку гормонального профиля) дисфункции ГГС не восстановлено. Оценка состояния роста и созревания фолликула, наличие овуляции, изменения эндометрия проводили с 9-го дня менструального цикла ультразвуковым (УЗ) методом в масштабе реального времени секторным трансдюссером 3,5 МГц на аппарате «Sonoline SL-1» (Германия). Для анализа учитывали: толщину и структуру эндометрия, его соответствие фазе цикла; диаметр, количество фолликулов; наличие овуляции и день ее возникновения; наличие персистенции или атрезии фолликула; частоту зачатия в исследуемом менструальном цикле в течение 1-го года после наблюдения. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета статистических программ Excel 7.0 с использованием параметрических и непараметрических методов анализа.

**Выводы.** Выявлены особенности фолликулогенеза и состояния эндометрия как у пациенток с дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы, так и у женщин без эндокринных расстройств, необходимо учитывать при проведении ультразвукового мониторинга фолликулогенеза и при анализе эффективности индукции овуляции.

**Ключевые слова:** гипоталамо-гипофизарная дисфункция, бесплодие, фолликулогенез, эндометрий.

UDC 618.177+ 616-08+616-036.87+616.36+612.071

### **Features of Folliculogenesis and Endometrium Condition in Patients with Hypothalamo-Hypophyseal Dysfunction**

**Avramenko N. V., Barkovsky D. Ye., Letsin D. V.**

**Abstract.** The paper aims at identifying the features of folliculogenesis and endometrium condition in patients with hypothalamo-hypophyseal dysfunction and optimizing the surveillance tactics of this contingent of gynecologic patients.

**Material and methods.** We examined 180 women who suffered from infertility. They were divided into three clinical groups: Group I – 111 patients with hypothalamo-hypophyseal dysfunction without ovulation induction

performed; Group II – 36 patients with hypothalamo-hypophyseal dysfunction with ovulation induction performed once or more using Clostelbegyt in an individually determined dose from the 5<sup>th</sup> to 9<sup>th</sup> day of the menstrual cycle, the 2<sup>nd</sup> phase of the menstrual cycle was supported by Progesterone or its analogues; Group III – “control” group – 33 patients with no hypothalamo-hypophyseal dysfunction diagnosed according to the results of clinical and laboratory studies (including assessment of the hormonal profile).

*Results and discussion.* The condition of follicular growth and maturation, occurrence of ovulation, changes in the endometrium were assessed from the 9<sup>th</sup> day of the menstrual cycle applying real-time ultrasonic method by sector 3.5 MHz transducer with Sonoline SL-1 (Germany). The following factors were taken into account for the analysis: the thickness and structure of the endometrium, its conformity with the phase of the cycle; diameter, number of follicles; occurrence of ovulation and the day it occurs; persistence or atresia of the follicle; frequency of conception in the studied menstrual cycle during the 1<sup>st</sup> year after surveillance. Statistical processing is performed using the package of statistical software Excel 7.0 using parametric and nonparametric methods of analysis.

*Conclusions.* The revealed features of folliculogenesis and endometrium condition both in patients with hypothalamo-hypophyseal dysfunction, and in women without endocrine disorders, should be taken into account when conducting ultrasonic monitoring of folliculogenesis and in the analysis of the ovulation induction effectiveness.

**Keywords:** hypothalamo-hypophyseal dysfunction, infertility, folliculogenesis, endometrium.

Стаття надійшла 30.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування