

Функція ендотелію та товщина комплексу інтима – медіа у жінок з метаболічним синдромом на тлі полікістозу яєчників

О.І. Мітченко, А.Г. Корнацька, В.Ю. Романов, О.В. Сопко

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вазорегулювальна функція ендотелію, комплекс інтима – медіа, інсулінорезистентність, синдром полікістозу яєчників, метаболічний синдром

Синдром полікістозу яєчників (СПКЯ) – найпоширеніше ендокринне захворювання жінок репродуктивного віку, частота якого в популяції досягає 18 % [27]. Основну роль у патогенезі СПКЯ відіграють інсулінорезистентність (ІР) та гіперандрогенія, що призводять не лише до гінекологічних порушень, а й до раннього розвитку та прогресування серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань і цукрового діабету (ЦД).

Окрім того, при СПКЯ майже в 10 разів частіше, ніж у популяції жінок зіставного віку, спостерігають метаболічний синдром (МС), наявність якого пов'язана з підвищенням частоти виникнення серцево-судинних захворювань та смерті [7].

У 1992 р. E. Dahlgren та співавтори розрахували за допомогою моделі аналізу ризиків, що в пацієнтів із СПКЯ, з огляду на наявність багатьох чинників ризику виникнення серцево-судинних захворювань, відносний ризик розвитку інфаркту міокарда в 7,4 рази більший, ніж у жінок без такої ендокринопатії [6], що вперше змусило лікарів-кардіологів звернути особливу увагу на цей контингент хворих.

У проспективному дослідженні Nurses' Health Study, в яке увійшло 82 439 жінок, спостереження за якими тривало 14 років, порушення менструального циклу, характерне для СПКЯ, асоціювалося зі зростанням ризику розвитку фатального та нефатального інфаркту міокарда на 50 %, незалежно від віку, індексу маси тіла (ІМТ), паління, спадковості, часу настання менопаузи та рівня фізичної активності [5].

У Women's Ischemia Syndrome Evaluation, в яке увійшло 855 жінок, у 104 осіб було діагностовано СПКЯ. У цьому дослідженні серцево-судинну смерть або гострий коронарний синдром протягом 1 року спостерігали в 3,3 рази частіше у групі жінок із СПКЯ порівняно з жінками без цієї патології [14].

H. Mani та співавтори за даними 20-річного спостереження за 2301 жінкою із СПКЯ визначили, що показник відношення шансів розвитку інфаркту міокарда та/або стенокардії у віці понад 45 років становив 12,9 (95 % довірчий інтервал 3,4–48,6) порівняно із загальною популяцією жінок [18].

Проте досліджень, що демонструють підвищену частоту виникнення серцево-судинних захворювань та смерті у жінок із СПКЯ, все ж бракує, що пов'язано з низькою частотою серцево-судинних подій до настання менопаузи та труднощами в діагностиці цієї ендокринопатії після менопаузи.

Мета роботи – оцінити ранні маркери атеросклерозу, а саме ендотелійзалежну вазодилатацію плечової артерії та товщину комплексу інтима – медіа сонних артерій, у жінок із синдромом полікістозу яєчників.

Матеріал і методи

На базі відділення дисліпідемій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» обстежено 90 пацієнток із СПКЯ. Верифікацію діагнозу СПКЯ проводили в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН

України» за наявності двох із трьох критеріїв: оліго- та/або ановуляції, клінічних (гірсутизм, акне) та/або біохімічних ознак гіперандрогенії, полікістозних яєчників за даними ультразвукового дослідження органів малого таза, при запереченні іншої можливої етіології.

Згідно з консенсусом 2009 р. МС діагностували за наявності 3 із 5 чинників: окружності талії (ОТ) > 80 см, підвищеного рівня тригліцеридів (ТГ): > 1,7 ммоль/л, зниженого рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ): < 1,29 ммоль/л, артеріальної гіпертензії (АГ), підвищеного рівня глюкози у плазмі крові натще > 5,6 ммоль/л, або раніше діагнованого ЦД 2-го типу.

Усіх пацієнок із СПКЯ було розділено на дві групи залежно від наявності МС: жінки із СПКЯ та МС (n=22; 24,4 %) і жінки із СПКЯ без МС (n=68; 75,6 %). Також хворих із СПКЯ розділили на три групи залежно від ІМТ: 30 (33,3 %) жінок з нормальною масою тіла (ІМТ 18,5–24,9 кг/м²), 20 (22,2 %) жінок з надлишковою масою тіла (ІМТ 25,0–29,9 кг/м²), 40 (44,5 %) жінок з ожирінням (ІМТ > 30 кг/м²).

У дослідження також введено дві групи порівняння: група жінок з МС без СПКЯ зі збереженим менструальним циклом (n=15) і група практично здорових жінок з регулярним менструальним циклом (n=30).

Усім обстеженим проводили комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень. Ультразвукове обстеження загальних сонних артерій та екстракраніальних відділів зовнішньої і внутрішньої сонних артерій проводили лінійним датчиком з використанням уніфікованої методики. Товщину комплексу інтима – медіа (КІМ) загальної сонної артерії (ЗСА) вимірювали згідно з Консенсусом Американського товариства ехокардіографії 2008 р. [24]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії 2007 р. наявність атеросклеротичної бляшки діагностували у разі товщини КІМ понад 1,3 мм або, якщо товщина КІМ ЗСА більш ніж на 0,5 мм чи 50 % перевищувала товщину прилеглих ділянок. Нормальним вважали показник товщини КІМ до 0,9 мм [17]. Також товщину КІМ оцінювали відповідно до Консенсусу Американського товариства ехокардіографії, згідно з яким показник має бути меншим за 75-й віковий та статевий процентиль. У цій роботі показник товщини КІМ порівнювали з результатами європейського

дослідження CAPS [24]. Функцію ендотелію плечової артерії оцінювали згідно з рекомендаціями з ультразвукової оцінки ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД), розробленими М. Corretti та співавторами. Збільшення діаметра плечової артерії більш як на 10 % від вихідного рівня вважали ознакою нормальної ЕЗВД [4].

Клінічну характеристику обстежених представлено в табл. 1, у табл. 2 наведено показники гормонального обміну жінок із СПКЯ.

Математичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням таблиць Excel 2003 та програми статистичної обробки SPSS v.20.0. При порівнянні даних використовували t-критерій Стьюдента. Кореляційний аналіз виконували за методом Пірсона. Для визначення незалежних предикторів застосовували лінійний регресійний аналіз. Різницю вважали статистично значущою при P<0,05.

Результати та їх обговорення

При дослідженні вазорегулювальної функції ендотелію встановлено, що середні показники ЕЗВД були достовірно меншими у групі пацієнок із СПКЯ порівняно не лише зі здоровими, а і з жінками з МС без СПКЯ. Зниження показника ЕЗВД плечової артерії спостерігали більш ніж у 70 % жінок із СПКЯ незалежно від ІМТ (табл. 3). Найнижчим показник ЕЗВД виявився у групі жінок із СПКЯ та МС (6,27±0,89) % (табл. 4).

Більшість даних літератури щодо особливостей ендотеліальної функції в жінок із СПКЯ також свідчать про її зниження порівняно з контрольними групами [2, 18, 20, 26], проте єдиної концепції щодо механізмів її розвитку в цього контингенту хворих не існує. Добре відомо, що такі чинники серцево-судинного ризику, як гіперхолестеринемія, АГ, ЦД та ожиріння, виявлені при СПКЯ і в нашому дослідженні (див. табл. 1), призводять до ендотеліальної дисфункції, проте, ймовірно, це не єдині механізми впливу на функцію ендотелію в таких хворих. У нашому дослідженні пацієнтки з СПКЯ мали гірші показники ЕЗВД плечової артерії, ніж жінки з МС, а отже, і вищеперерахованими чинниками серцево-судинного ризику.

У дослідженні М. Sorensen хворі з СПКЯ мали нижчі показники ЕЗВД, ніж група контролю, і у них частіше виявляли чинники серцево-судин-

Таблиця 1
Клінічна характеристика обстежених

Показник	Величина показника (M±m) у групах			
	здорових (n=30)	пацієнок з МС без СПКЯ (n=15)	пацієнок з СПКЯ без МС (n=68)	пацієнок із СПКЯ та МС (n=22)
Вік, роки	29,8±1,0	38,1±1,3	28,6±0,7°	30,2±1,3°
ІМТ, кг/м ²	28,5±1,0	38,90±0,38	28,0±0,9°	34,40±1,85*□
ОТ, см	78,0±2,4	105,0±5,4	84,0±1,9*°	99,4±3,6*°□
Глюкоза натще, ммоль/л	4,60±0,07	5,40±0,16	5,00±0,07*°	5,84±0,13*°□
Інсулін натще, мОд/мл	9,5±0,5	13,9±0,3	19,00±0,26*°	22,0±0,5*°□
Індекс НОМА	1,77±0,10	3,0±0,3	4,30±0,26*°	5,8±0,5*°□
САТ, мм рт. ст	115,9±9,2	135,5±6,2	125,2±15,4*°	136,9±9,2*°□
ДАТ, мм рт. ст	70,0±9,1	85,2±4,5	72,50±12,05°	84,0±9,1*°□
ЗХС, ммоль/л	4,70±0,14	5,10±0,26	5,50±0,14*°	5,90±0,26*°□
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,90±0,15	3,20±0,26	3,50±0,13*°	3,70±0,24*°□
ТГ, ммоль/л	0,83±0,04	1,70±0,13	1,06±0,05*°	1,95±0,19*°□
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,40±0,03	1,32±0,13	1,40±0,17°	1,30±0,06*°□
		Частота виявлення показника		
ПТГ	–	4 (26,6 %)	8 (11,7 %)	12 (54,5 %) [□]
ЦД 2-го типу	–	1 (6,6 %)	–	2 (9,0 %)
Індекс НОМА > 2,77	–	7 (46,6 %)	46 (67,6 %)	22 (100 %) [□]
АГ	–	7 (46,6 %)	6 (8,8 %)	14 (63,6 %) [□]
Дисліпідемія	8 (26,6 %)	10 (66,6 %)	53 (78,0 %)*	22 (100,0 %)* [□]
Гіперхолестеринемія	8 (26,6 %)	6 (40,0 %)	46 (67,6 %)*	17 (77,3 %)*°
↑ ХС ЛПНЩ	8 (26,6 %)	6 (40,0 %)	46 (67,6 %)*	17 (77,3 %)*°
Гіпертригліцеридемія	–	7 (46,6 %)	9 (13,2 %)	12 (54,5 %) [□]
↓ ХС ЛПВЩ	–	6 (40,0 %)	10 (14,7 %)	10 (45,0 %) [□]

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: * – у здорових (P<0,05); ° – у пацієнок з МС без СПКЯ (P<0,05); □ – у пацієнок з СПКЯ без МС (P<0,05). Те саме в табл. 4, 6. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЗХС – загальний холестерин; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ПТГ – порушення толерантності до глюкози.

Таблиця 2
Показники гормонального обміну в жінок із СПКЯ*

Показник	Величина показника (M±m)
ЛГ, МО/л (норма 0,8–27,1)	9,61±2,5
ФГ, МО/л (норма 2,2–15)	5,24±2,35
Тестостерон, нмоль/л (норма < 5)	4,80±1,34
ДЕАС, мкг/мл (норма 0,1–3,8)	3,73±1,4
Естрадіол, нмоль/л (норма < 0,5)	0,21±0,22
	Частота виявлення показника
ЛГ/ФГ > 2	34 (37,7 %)
↑ Тестостерон	43 (47,7 %)
↑ ДЕАС	39 (43,3 %)
↓ Естрадіол	20 (22,2 %)

Примітка. * Показники визначали на 7-й день менструального циклу. ЛГ – лютеїнізувальний гормон; ФГ – фолікулостимулювальний гормон; ДЕАС – дегідроепіандростерон-сульфат.

ного ризику, що корелювали з показником ЕЗВД [23]. Проте СПКЯ виявився найсильнішим предиктором дисфункції ендотелію в цьому дослідженні. Такі результати змусили автора зробити висновок, що основні чинники серцево-судинного ризику лише частково пояснюють розвиток ендотеліальної дисфункції в осіб із СПКЯ. У дослідженні G. Paradisi та співавторів у пацієнок із СПКЯ не було АГ, ЦД, підвищеного ХС ЛПНЩ, проте показник ЕЗВД виявився на 50 % меншим, ніж у групі контролю. При проведенні кореляційного аналізу встановлено негативний кореляційний зв'язок між ЕЗВД та рівнем вільного тестостерону (r=-0,52, P<0,007) [20]. При обстеженні молодих жінок із СПКЯ без ожиріння I. Tarquin та співавтори також виявили нижчі показники ЕЗВД плечової артерії, ніж у групі контролю, що тісно корелювали з наявністю ІР [26].

Враховуючи велику кількість суперечливих даних, щодо патогенетичних механізмів форму-

Таблиця 3

Характеристика функції ендотелію плечової артерії в пацієнток із СПКЯ залежно від значення ІМТ та групах порівняння

Показник	Здорові (n=30)	Пацієнтки з МС без СПКЯ (n=15)	Пацієнтки з СПКЯ		
			з нормальною масою тіла (n=30)	з надлишковою масою тіла (n=20)	з ожирінням (n=40)
ЕЗВД (M±m), %	14,90±0,57	10,10±1,05	7,60±0,46*°	8,70±0,85*°	7,1±0,3*°
Кількість осіб з ЕЗВД < 10 %	2 (10,0 %)	8 (53,3 %)	20 (66,6 %)*°	14 (70,0 %)*°	30 (75,0 %)*°

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: * – у здорових (P<0,05); ° – у пацієнток з МС без СПКЯ (P<0,05).

Таблиця 4

Характеристика функції ендотелію плечової артерії в групах СПКЯ залежно від наявності МС та групах порівняння

Показник	Здорові (n=30)	Пацієнтки з МС без СПКЯ (n=15)	Пацієнтки з СПКЯ без МС (n=68)	Пацієнтки з СПКЯ та МС (n=22)
ЕЗВД (M±m), %	14,90±0,57	10,10±1,05	8,60±0,54**	6,27±0,89**□
Кількість осіб з ЕЗВД < 10 %	2 (10,0 %)	8 (53,3 %)	43 (63,2 %)**	21 (95,4 %)**□

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: * – у здорових (P<0,05); ° – у пацієнток з МС без СПКЯ (P<0,05); □ – у пацієнток з СПКЯ без МС (P<0,05). Те саме в табл. 6.

вання ендотеліальної дисфункції у пацієнток із СПКЯ ми провели кореляційний аналіз клінічних характеристик хворих, показників вуглеводного, ліпідного, гормонального обміну з ЕЗВД плечової артерії (табл. 5), при якому виявлено негативний зв'язок ЕЗВД з ОТ (r=-0,35, P=0,05), проте не виявлено зв'язку з масою тіла або ІМТ. Встановлено слабкий негативний зв'язок між ЕЗВД та рівнем глюкози (r=-0,27, P=0,01) й інсуліну сироватки крові натще (r=-0,3, P=0,02), найтісніший кореляційний зв'язок було встановлено з індексом НОМА (r=-0,52, P=0,01). Зареєстровано кореляцію ЕЗВД з рівнем ЗХС (r=-0,35, P=0,01), ХС ЛПНЩ (r=-0,33, P=0,04), ТГ (r=-0,32, P=0,01), показниками САТ (r=-0,31, P=0,05) та ДАТ (r=-0,32, P=0,05), визначених на амбулаторному прийомі. При проведенні кореляційного аналізу ЕЗВД плечової артерії з показниками гормонального обміну зареєстровано зв'язок із рівнем загального тестостерону (r=-0,4, P=0,05), естрадіолу (r=0,29, P=0,05), зв'язку із показником відношення лютеїнузувального гормону (ЛГ) до фолікулостимулювального (ФГ) не встановлено.

За результатами покрокового множинного лінійного регресійного аналізу індекс НОМА (β=-0,32, P=0,04) та рівень загального тестостерону (β=-0,28, P=0,01) виявилися незалежними предикторами ЕЗВД плечової артерії.

Механізми, через які ІР призводить до ендотеліальної дисфункції, численні. Основні порушення, що супроводжують ІР, зокрема

Таблиця 5

Кореляційний аналіз ЕЗВД плечової артерії пацієнток із СПКЯ з клінічними характеристиками, показниками вуглеводного, ліпідного обміну та рівнями гормонів

Показник	r	P
Індекс НОМА	-0,52	0,01
Загальний тестостерон, нмоль/л	-0,4	0,05
ЗХС, ммоль/л	-0,35	0,01
ОТ, см	-0,35	0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,33	0,04
ТГ, ммоль/л	-0,32	0,01
ДАТ, мм рт. ст.	-0,32	0,02
САТ, мм рт. ст.	-0,31	0,03
Інсулін натще, МОд/мл	-0,3	0,02
Естрадіол, нмоль/л	0,29	0,05
Глюкоза натще, ммоль/л	-0,27	0,01
Вік, роки	-0,142	0,18
ІМТ, кг/м ²	-0,12	0,29
ЛГ/ФГ	0,08	0,49
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,06	0,62
Маса тіла, кг	-0,034	0,75
ДЕАС, мкг/мл	-0,008	0,97

гіперглікемія, АГ, дисліпідемія, як прямо, так і опосередковано впливають на функцію ендотелію [3]. Проте відомо, що інсулін має пряму судинорозширювальну дію через стимуляцію вивільнення оксиду азоту ендотеліальними клітинами, що знижується при ІР [13]. Також до розвитку ендотеліальної дисфункції при ІР призводить оксидантний стрес, запалення, продукція цитокінів, зокрема фактора некрозу пух-

Таблиця 6

Товщина КІМ правої та лівої ЗСА та наявність атеросклеротичних бляшок у групах СПКЯ залежно від наявності МС та групах порівняння

Показник	Здорові (n=30)	Пацієнтки з МС без СПКЯ (n=15)	Пацієнтки з СПКЯ без МС (n=68)	Пацієнтки з СПКЯ та МС (n=22)
Товщина КІМ (M±m), мм				
Права ЗСА	0,50±0,01	0,78±0,04	0,620±0,014*°	0,75±0,04*°□
Ліва ЗСА	0,52±0,02	0,90±0,05	0,650±0,017*°	0,83±0,04*°□
Атеросклеротичні бляшки сонних артерій	–	2 (13,3 %)	–	3 (13,6 %)

Таблиця 7

Частка хворих з потовщенням КІМ у групах

Показник	Пацієнтки з МС без СПКЯ (n=15)	Пацієнтки з СПКЯ без МС (n=68)	Пацієнтки з СПКЯ та МС (n=22)
Вік (M±m), років	38,1±1,3	28,6±0,7	30,2±1,3
Товщина КІМ > 0,9 мм ¹	4 (26,6 %)	2 (2,9 %)*	6 (27,2 %) [°]
Товщина КІМ > вікової норми (≥75-му перцентилу) ²	4 (26,6 %)	18 (26,4 %)*	13 (59,0 %) [°]

Примітка. ¹ Значення рекомендоване як нормативне Європейським товариством гіпертензії. ² Товщина КІМ згідно з результатами дослідження CAPS має бути меншою за 0,612 мм у віці ≤ 25 років, 0,66 мм у віці ≤ 35 років, 0,713 мм у віці ≤ 45 років. Різниця показників достовірна порівняно з такими: * – у пацієнток з МС без СПКЯ (P<0,05); ° – у пацієнток з СПКЯ без МС (P<0,05).

лини α, активація ренін-ангіотензинової системи, підвищення рівня ендотеліну-1 та деякі генетичні чинники, зокрема поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази [3].

М. Ferrer та співавтори в експерименті продемонстрували негативний вплив високих доз андрогенів на судинну стінку в кролів [8]. S. Nergam визначив, що зниження рівня андрогенів у чоловіків асоціюється з підвищенням ЕЗВД [10]. М. Sader виявив негативний вплив тривалої замісної терапії тестостероном на стінку судин у чоловіків з гіпогонадізмом, незважаючи на підвищений рівень естрогенів [22]. Механізми та особливості впливу андрогенів на судинну функцію до кінця не визначені. Відомо, що гормональна регуляція функції ендотелію відбувається через рецептор-залежні та рецептор-незалежні механізми [21]. Відомий і опосередкований вплив андрогенів на стан ендотелію судин через модуляцію чутливості до інсуліну, поглиблення ІР. Водночас ІР призводить до зниження рівня секс-стероїдів зв'язувального глобуліну, а отже, до ще більшого підвищення тестостерону [15].

Товщина КІМ ЗСА виявилася достовірно вищою у пацієнток із СПКЯ і МС та без МС порівняно з групою здорових жінок, як справа, так і зліва (табл. 6). Найвищими виявилися показники товщини КІМ в осіб з МС без СПКЯ, що можна пояснити старшим віком жінок цієї

групи. Згідно з даними досліджень, щорічний приріст товщини КІМ у здорових осіб становить приблизно 0,0170 мм [24]. У нашому дослідженні товщина КІМ перевищувала вікову норму в 59,0 % жінок із СПКЯ та МС, у 26,4 % із СПКЯ без МС, і у 26,6 % пацієнток з МС без СПКЯ (табл. 7). Тобто, 34,4 % жінок із СПКЯ мали товщину КІМ ≥ 75-му перцентилу, що свідчить про наявність у них підвищеного серцево-судинного ризику [24]. У 3 (13,6 %) пацієнток із СПКЯ та МС виявлено атеросклеротичні бляшки сонних артерій, що відносить їх до групи дуже високого серцево-судинного ризику [1].

Отримані результати відповідають даним літератури [11, 19, 25, 28]. Так, E. Talbott, обстеживши 125 пацієнток віком понад 30 років із СПКЯ, виявив у них достовірно вищі показники товщини КІМ, ніж у групі контролю, – відповідно (0,78±0,03) та (0,70±0,01) мм. У 21,6 % пацієнток реєстрували атеросклеротичні бляшки [25]. F. Orio та співавтори обстежили молодих жінок із СПКЯ та нормальними показниками ІМТ і також виявили у них більшу товщину КІМ порівняно з групою контролю – відповідно (0,53±0,09) та (0,39±0,08) мм [19].

Для вивчення патогенетичних механізмів, що призводять до потовщення КІМ у пацієнток з СПКЯ, ми провели кореляційний аналіз (табл. 8), що виявив тісний зв'язок між товщиною КІМ та такими показниками, як ЗХС (r=0,53, P=0,05),

Таблиця 8
Кореляційний аналіз товщини КІМ ЗСА пацієток із СПКЯ та клінічних характеристик, вуглеводного, ліпідного обміну і рівнів гормонів

Показник	r	P
ЗХС, ммоль/л	0,53	0,05
ОТ, см	0,53	0,001
САТ, мм рт. ст.	0,5	0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,50	0,05
Індекс НОМА	0,47	0,01
Вік, роки	0,46	0,001
ДАТ, мм рт. ст.	0,46	0,001
Інсулін натще, МОд/мл	0,45	0,05
ІМТ, кг/м ²	0,38	0,001
Глюкоза натще, ммоль/л	0,36	0,001
ТГ, ммоль/л	0,36	0,001
Маса тіла, кг	0,35	0,001
Естрадіол, нмоль/л	0,32	0,6
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,06	0,62
Загальний тестостерон, нмоль/л	0,027	0,87
ЛГ/ФГ	-0,19	0,49
ДЕАС, мкг/мл	-0,15	0,57

САТ (r=0,5, P=0,01), ХС ЛПНЩ (r=0,5, P=0,05), ОТ (r=0,53, P=0,001), індекс НОМА (r=0,47, P=0,01), вік (r=0,46, P=0,001), ДАТ (r=0,46, P=0,001), інсулін сироватки крові (r=0,45, P=0,05). Слабший кореляційний зв'язок встановлено між товщиною КІМ та такими показниками, як маса тіла (r=0,35, P=0,001), ІМТ (r=0,45, P=0,05), рівень глюкози сироватки крові (r=0,36, P=0,001), вміст ТГ (r=0,36, P=0,001).

Після проведення покрокового множинного лінійного регресійного аналізу саме індекс НОМА (β=0,34, P=0,001), рівень ЗХС (β=0,32, P=0,04), відношення ОТ до окружності стегон (β=0,3, P=0,02) та САТ (β=0,29, P=0,023) виявилися незалежними предикторами збільшення товщини КІМ.

СПКЯ супроводжується ІР, а отже, гіперінсулінемією, що сприяє проліферації гладеньком'язових клітин судин, посилює Na/H протитранспорт, що призводить до підвищеного надходження Na у клітини і, відповідно, до збільшення концентрації вільного кальцію в цитоплазмі. Це, своєю чергою, супроводжується підвищенням базального тонуусу й різким підвищенням чутливості клітин до пресорних впливів. Ці зміни, з одного боку, призводять до збільшення товщини КІМ, а з другого – сприяють підвищенню артеріального тиску. Окрім того, гіперінсулінемія підвищує транспорт холестерину

у гладеньком'язові клітини артеріол і збільшує їх проліферацію та синтез холестерину. В роботах G. Howard та M. Cardellini показано, що саме ІР, а не лише гіперінсулінемія, була незалежно пов'язана з атеросклеротичним ураженням судин [9, 16]. Потовщення КІМ у пацієнтів з абдомінальним ожирінням може бути пов'язано як зі збільшенням інтими, так і медії, проліферацією гладеньком'язових клітин і потовщенням позаклітинного матриксу. При абдомінальному ожирінні не лише збільшується частота чинників серцево-судинного ризику, зокрема АГ, дисліпідемії, ІР, гіперглікемії, що самостійно впливають на показник товщини КІМ, а й підвищується активність ренін-ангіотензивної системи, синтез адипоцитокінів, активність фактора некрозу пухлини α, що мають негативний вплив на ендотелій [12]. У нашому дослідженні саме пацієтки з СПКЯ та МС, а отже, і з абдомінальним ожирінням, мали найгірші показники товщини КІМ.

Таким чином, проведене дослідження підтвердило наявність широкого спектра чинників серцево-судинного ризику в молодих жінок із СПКЯ, зокрема дисліпідемії (83,3 %), переважно за рахунок підвищення рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ (70,0 %), кількості осіб з ІР (75,5 %), абдомінальним ожирінням (76,6 %), порушеною толерантністю до глюкози (24,4 %), ЦД (2,2 %) та АГ (22,2 %). У пацієток із СПКЯ виявлено такі ранні маркери атеросклерозу: ендотеліальну дисфункцію (у 71,1 %), потовщення КІМ (у 34,4 %). Отримані результати вказують на необхідність виявлення та модифікації чинників серцево-судинного ризику в жінок із СПКЯ в молодому віці, що дозволить запобігти подальшому розвитку серцево-судинних подій у цього контингенту хворих.

Висновки

1. У молодих жінок із синдромом полікістозу яєчників виявляють ранні маркери атеросклерозу, такі як ендотеліальна дисфункція, потовщення комплексу інтима – медія та атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях, що супроводжується зростанням серцево-судинного ризику порівняно з аналогічною віковою групою без синдрому полікістозу яєчників.

2. Більш значущим для формування ендотеліальної дисфункції та потовщення комплексу інтима – медія сонних артерій у хворих із син-

дромом полікістозу яєчників є не зростання маси тіла, а поява абдомінального ожиріння із супутніми метаболічними розладами.

3. Встановлено, що при поєднанні синдрому полікістозу яєчників та метаболічного синдрому зниження ендотеліязалежної вазодилатації спостерігали у 95,4 %, що в 1,5 разу більше, ніж у групі жінок із синдромом полікістозу яєчників без метаболічного синдрому (63,2 %), вдвічі більше, ніж у групі жінок із метаболічним синдромом без синдрому полікістозу яєчників (53,3 %), і майже в 10 разів більше, ніж у групі здорових жінок (10,0 %) зів'язного віку. Інсуліно-резистентність та гіперандрогенію визначено незалежними предикторами виникнення ендотеліальної дисфункції при синдромі полікістозу яєчників.

4. Виявлено потовщення комплексу інтима – медіа сонних артерій більше за вікову норму в 59,0 % жінок із синдромом полікістозу яєчників та метаболічним синдромом і у 26,4 % із синдромом полікістозу яєчників без метаболічного синдрому, тобто 34,4 % жінок із синдромом полікістозу яєчників мали товщину комплексу інтима – медіа сонних артерій \geq 75-му перцентилю, що свідчить про наявність у них підвищеного серцево-судинного ризику. У 3 (13,6 %) пацієнток із синдромом полікістозу яєчників та метаболічним синдромом виявлено атеросклеротичні бляшки сонних артерій, що відносить їх до групи дуже високого серцево-судинного ризику.

5. При кореляційному аналізі встановлено тісний зв'язок між товщиною комплексу інтима – медіа загальної сонної артерії в жінок із синдромом полікістозу яєчників та такими показниками (відповідно до поступового зниження зв'язку), як рівень загального холестерину ($r=0,53$, $P=0,05$), окружність талії ($r=0,53$, $P=0,001$), систолічний артеріальний тиск ($r=0,5$, $P=0,01$), вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($r=0,5$, $P=0,05$) та індекс НОМА ($r=0,47$, $P=0,01$).

Література

1. Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування: Метод. рекомендації. – К., 2011. – 13 с.
2. Чернуха Г.Е., Блинов И.В., Балахонова Т.В. Синдром поликистозных яичников как фактор риска формирования эндотелиальной дисфункции // Проблемы репродукции. – 2008. – № 2. – С. 40–44.
3. Caballero A. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease // *Obes. Res.* – 2003. – Vol. 11 (11). – P. 1278–1289.
4. Corretti M., Anderson T., Benjamin E. et al. Guidelines for ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of brachial artery // *J. Am. Col. Card.* – 2002. – Vol. 39 (2). – P. 257–265.
5. Caren G., Frank B. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2002. – Vol. 5. – P. 2013–2017.
6. Dahlgren E., Janson P., Johansson S. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women // *Acta Obs. Gynec. Scand.* – 1992. – Vol. 71 (8). – P. 599–604.
7. Ehrmann D., Lijtenquist D., Kasza K. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2006. – Vol. 91 (1). – P. 48–53.
8. Ferrer M., Encabo A., Marin J. et al. Chronic treatment with the anabolic steroid, nandrolone, inhibits vasodilator responses rabbit aorta // *Eur. J. Pharm.* – 1994. – Vol. 252. – P. 233–241.
9. Gokce N., Keaney J., Hunter L. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1769–1775.
10. Herman S., Robinson J., McCredie R. Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17 (10). – P. 2004–2009.
11. Karoli R., Fatima J., Siddiqi Z. et al. Study of early atherosclerotic markers in women with polycystic ovary syndrome // *Ind. J. Endocr. Metab.* – 2012. – Vol. 16. – P. 1004–1108.
12. Kotsis V., Stabouli S., Papamichael C. et al. Impact of Obesity on Intima Media Thickness of Carotid Arteries // *Obes.* – 2006. – Vol. 14. – P. 1708–1715.
13. Kuboki K., Jiang Z., Takahara N. et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells in vivo: a specific vascular action of insulin // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 676–681.
14. Leslee J., Noel B., Ricardo A. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the national institutes of health-national heart, lung, and blood institute sponsored women's ischemia syndrome evaluation // *Clin. Endocr. Metab.* – 2008. – Vol. 93 (4). – P. 1276–1284.
15. Livingstone C., Collison M. Sex steroids and insulin resistance // *Clin. Sci.* – 2002. – Vol. 102. – P. 151–166.
16. Lorenz M., Markus H., Bots M. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 459–467.
17. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESC) // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25 (6). – P. 1105–1187.
18. Mani H., Levy M., Davies M. et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome; a 20 years retrospective cohort study // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P. 70–75.
19. Orio F., Palomba S., Cascella T. et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2004. – Vol. 89 (9). – P. 4588–4593.
20. Paradisi G., Steinberg H., Hempfling A. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1410–1415.
21. Sader M., Celermajer D. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system // *Card. Res.* – 2002. – Vol. 53. – P. 597–604.
22. Sader M., Griffiths K., Skilton M. et al. Effects of testosterone

- on reactivity in hypogonadal men // CSANZ Scient. Meet.– 2001.
23. Sorensen B., Franks S., Robertson C. Severe endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome is only partially explained by known cardiovascular risk factors // Clin. Endocr.– 2006.– Vol. 65.– P. 655–659.
24. Stein J., Korcarz C., Hurst T. et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society of vascular medicine // J. Am. Society Echoc.– 2008.– Vol. 21 (2).– P. 93–111.
25. Talbott O., Guzik D., Sutton-Tyrrell K. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.– 2000.– Vol. 20.– P. 2414–2421.
26. Tarkun I., Arslan B., Cantu Z. et al. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation // J. Clin. Endocr. Metab.– 2004.– Vol. 89 (11).– P. 5592–5596.
27. Teede H., Deeks A., Moran L. et al. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan // BMC Med.– 2010.– Vol. 8.– P. 41–45.
28. Vryonidou A., Papatheodorou A., Tavridou A. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocr. Metab.– 2005.– Vol. 90 (5).– P. 2740–2746.

Надійшла 18.03.2013 р.

Endothelial function and intima – media thickness in women with metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome

O.I. Mitchenko, A.G. Kornatska, V.Yu. Romanov, O.V. Sopko

The aim of our study was to evaluate early markers of atherosclerosis – endothelium-dependent flow-mediated vasodilation (FMD) of the brachial artery and carotid intima – media thickness (CIMT) in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). We examined 90 reproductive age PCOS women (mean age 29.1±1.4 years), who were divided into clinical groups depending on the body mass index and presence of metabolic syndrome (MS). The study included also two groups of comparison – 15 women with metabolic syndrome without PCOS and 30 apparently healthy women. We found endothelial dysfunction in 71.1 % of PCOS women. Decrease of FMD was observed 2 times more often in PCOS and MS group than in MS group and 10 times more often than in healthy women of comparable age. Insulin resistance and hyperandrogenemia were found to be independent predictors of endothelial dysfunction. We found increased CIMT values compared to age and sex normogram in 59.0 % of patients in PCOS and MS group and 26.4 % – in PCOS without MS group, in general 34.4 % of women with PCOS had CIMT values ≥ 75th percentile, which indicates their increased cardiovascular risk. In 3 (13.6 %) patients with PCOS and MS we found atherosclerotic plaques of carotid arteries, which refers them to a very high cardiovascular risk group. Correlation analysis found close relationship between CIMT of PCOS women and total cholesterol, systolic blood pressure, LDL cholesterol, waist circumference and HOMA index. The abdominal type of obesity associated with range of metabolic disorders leading to endothelial dysfunction and CIMT increase was most important in causing endothelial dysfunction and CIMT increase.