

УДК 612.349.8:618.11-006.2-008.6-02:618.3

О.В. Онисько^{1 2}, О.О. Корчинська¹, Г.О. Слабкий¹, У.В. Волошина²

Особливості прегравідарної підготовки в жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна
²Ужгородський міський пологовий будинок, м. Ужгород, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):47-50;doi10.15574/PP.2015.63.47

Мета — вивчити ефективність лікування непліддя на фоні полікістозних яєчників у жінок з інсулінорезистентністю.

Пацієнти та методи. Проведено аналіз ефективності лікування безпліддя в жінок із синдромом полікістозних яєчників, із них I групи становили 25 пацієнок, в яких діагноз встановлено за допомогою традиційних критеріїв і визначено індекс НОМА як показник інсулінорезистентності, а II групи становили 25 жінок із синдромом полікістозних яєчників з аналогічними методами обстеження, але без визначення індексу НОМА.

Результати. Встановлено, що у всіх жінок, в яких індекс НОМА дорівнював >3 та які лікувалися препаратом метформін, повністю відновилися менструальна функція та овуляція, навіть без призначення додаткових гормональних препаратів, крім того, більш ніж у половини жінок настала вагітність. Непоганий результат лікування мали пацієнтки, в яких індекс НОМА був у нормі та які лікувалися за звичайною схемою, тому що в них не було інсулінорезистентності. У жінок, в яких індекс НОМА не визначався, ефективність лікування була набагато нижчою, оскільки не була доведена наявність або відсутність інсулінорезистентності.

Висновки. Індекс НОМА слід визначати у всіх жінок із синдромом полікістозних яєчників, оскільки його рівень має вирішальне значення в подальшій тактиці лікування даного захворювання. Неправильний підхід до лікування призводить до зниження імовірності отримання позитивних результатів.

Ключові слова: інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, синдром полікістозних яєчників, безпліддя.

Вступ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найчастішою ендокринопатією в жінок репродуктивного віку як в Україні, так і за кордоном і становить гетерогенну групу порушень із широкою клінічною і біохімічною варіабельністю. Незважаючи на чисельні дослідження, присвячені різноманітним аспектам проблеми, однакості щодо патогенезу цієї патології на сьогодні немає. Залишаються дискусійними питання щодо виявлення механізму формування хронічної ановуляції, гіперандрогенії та гіперінсулінемії (ГІ) як основних проявів СПКЯ та методів їх корекції. Найменш вивченими питаннями патогенезу є роль стресу, опіоїдної системи та гіпоксії в розвитку СПКЯ. Більшість пацієнок репродуктивного віку з СПКЯ страждають на безпліддя, частота якого становить 35–74%. Порушення менструального циклу, ановуляція, безпліддя, гірсутизм різного ступеня, ожиріння й двобічне збільшення яєчників значно впливають на якість життя пацієнок із СПКЯ. З 80-х років ХХ ст. показана роль метаболічних порушень у патофізіології СПКЯ. Численними дослідженнями доведено, що у хворих із СПКЯ часто порушена толерантність до глюкози, тобто інсулінорезистентність (ІР) із компенсаторною ГІ. Ці метаболічні порушення призводять до посилення яєчничкової гіперандрогенії (кардинальної ознаки СПКЯ), неефективності індукції овуляції, а далі — до підвищення ризику серцево-судинних захворювань та інсулінонезалежного цукрового діабету, що обтяжують перебіг періоду пре- і постменопаузи життя жінки.

Мета роботи — вивчити ефективність лікування непліддя на фоні полікістозних яєчників у жінок з ІР.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз ефективності лікування безпліддя в жінок із СПКЯ, із них I групи становили 25 пацієнок, в яких діагноз СПКЯ встановлено за допомогою традиційних критеріїв: даних анамнезу, ехографічних ознак СПКЯ, клінічних проявів, визначення рівня таких гормонів, як фолікулстимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), співвідношення ФСГ до ЛГ (ФСГ/ЛГ), пролактин, тиреотропний гормон (ТТГ), вільний тестос-

терон (Тс вільний), тестостерон-естроген зв'язуючий глобулін (ТЕЗГ), дегідроепіандростерон сульфат (ДГЕА-С), інсулін та визначення глюкози натще. У жінок даної групи визначено індекс НОМА як показник ІР. Оскільки ІР підтверджено не у всіх жінок, то I групи поділено на підгрупи: Іа (18 пацієнок, або 72%, з ІР) та Іб (7 пацієнок, або 22%, без ІР). До II групи увійшли 25 жінок із СПКЯ з аналогічними методами обстеження, але без визначення індексу НОМА. Пацієнтки Іа підгрупи отримували метформін протягом першого тижня по 500 мг 1 раз/день, протягом другого — по 500 мг 2 рази / день, а починаючи з третього тижня — по 500 мг 3 рази/день протягом 3–6 місяців. Метформін належить до класу бігуанідів. Він потенціює дію інсуліну на рецепторному і пострецепторному рівнях. Метформін має цукрознижувальну дію, знижує як базальну, так і постпрандальну концентрацію глюкози в крові. Він не стимулює секрецію інсуліну, тому не призводить до гіпоглікемії. Цукрознижувальна дія метформіну обумовлена такими механізмами: зниження вироблення глюкози в печінці за рахунок пригнічення глікоконєогенезу і глікогенолізу, підвищення чутливості м'язової тканини до інсуліну, що поліпшує поглинання глюкози на периферії та її утилізацію, зменшення всмоктування глюкози в кишечнику. Він діє на глікогенсинтетазу, стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, збільшує транспортну ємність для глюкози всіх відомих транспортних протеїнів (GLUT). У деяких дослідженнях показане значне зниження рівня інсуліну натще і через 2 год. до навантаження 75 г глюкози в жінок із СПКЯ, які приймали метформін. Це зниження корелює зі зниженням андрогенів. Слід відмітити, що даний препарат нормалізує вуглеводні порушення, призводить до зниження ІМТ у пацієнок з ожирінням і позитивно впливає на ліпідний обмін, зокрема, знижує рівень тригліцеридів, холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. Знижуючи рівень тригліцеридів у сироватці крові, він також забезпечує антитромботичну дію. Жінки II групи отримували стандартне лікування: Діане-35 протягом 6 місяців, стимуляцію овуляції кломіфеном (3 цикли) та стимуляцію овуляції шляхом клиновидної резекції яєчників. Лікування пацієнок Іб підгрупи — аналогічне.

Таблиця 1

Особливості репродуктивної та менструальної функцій у жінок досліджуваних груп

Характеристика пацієнток	I група	II група
Середній вік пацієнток, роки	26±2	26±1
Середній вік менархе, роки	14±1,3	13±1,2
Середнє значення ІМТ, кг/м ²	27±1,7	27±1
Олігоменорея, абс. / %	20 / 80	19 / 76
Аменорея, абс. / %	5 / 20	6 / 24
Ановуляція, абс. / %	25 / 100	25 / 100
Гірсутизм, абс. / %	18 / 72	15 / 60
Безпліддя, абс. / %	25 / 100	25 / 100

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік усіх жінок становив 26±1,2 року з індивідуальними коливаннями від 19 до 40 років (табл. 1). У даних пацієнток середній вік менархе дорівнював 14±1,3 року. Порівняльний аналіз антропометричних даних не виявив достовірних міжгрупових відмінностей за масою тіла та ІМТ (27±1,7 кг/м²). Пацієнтки обох груп майже не відрізнялися за клінічними проявами. У всіх жінок обох груп відмічалось порушення менструальної функції: 20 (80%) жінок I групи мали олігоменорею, 5 (20%) жінок — аменорею; серед жінок II групи на олігоменорею страждали 19 (76%) пацієнток, а на аменорею — 6 (24%).

Ановуляторний менструальний цикл відмічався у всіх пацієнток обох груп. Основним клінічним симптомом, з яким зверталися жінки, було безпліддя. Гірсутизм мав місце у 18 (72%) та 15 (60%) пацієнток.

При проведенні гормонального дослідження венозної крові пацієнток I групи отримано такі дані: ЛГ/ФСГ — 3±0,2; рівень пролактину — 20,3–24,7 нг/мл; середнє значення Тс вільного — 7±2,3 пг/мл; середнє значення ТЕЗГ — 12,6±2 нмоль/л; глікемія натще — 6,9±1,4 ммоль/л; середнє значення ДГЕА-С — 420±2,2 мкг/дл. У пацієнток II групи виявлено майже такі самі результати: ЛГ/ФСГ — 3,2±1,7; рівень пролактину — 21,5±1 нг/мл; середнє значення Тс вільного — 8±1,3 пг/мл; середнє значення ТЕЗГ — 12,9±1,8 нмоль/л; глікемія натще — 7±1,1 ммоль/л; середнє значення ДГЕА-С — 425±2,7 мкг/дл (табл. 2).

У всіх досліджуваних пацієнток відсутній інфекційний фактор безпліддя.

Діагностика СПКЯ встановлюється за допомогою клінічних симптомів, тестів функціональної діагностики, ультразвукового дослідження, даних гормонального обстеження та лапароскопії [4].

Зміни лабораторних показників при СПКЯ вирізняються великою варіабельністю. Гіперандрогенія — один з основних симптомів СПКЯ. Виявлено, що рівень вільного Тс підвищується в багатьох жінок з ознаками гірсутизму і олігоменореї, причому більш виражено, ніж у жінок

з іншими причинами порушення овуляції. На практиці для виявлення гіперандрогенії в більшості випадків використовується визначення концентрації загального тестостерону в сироватці крові [2]. Пульсуючий характер секреції прегормонів наднирниками і циклічні процеси в яєчниках під час менструального циклу обумовлює коливання концентрації андрогенів у крові. Для корекції помилкових показників ряд авторів пропонують проводити повторні дослідження концентрації тестостерону в сироватці крові. Таким чином, неточність лабораторних показників може пояснити відсутність гіперандрогенії в жінок з ознаками гірсутизму, а різна чутливість тканин до андрогенів може обумовлювати відсутність клінічних проявів підвищення рівня андрогенів у крові. Саме з цих позицій формується критерій встановлення діагнозу СПКЯ, який передбачає наявність клінічних або лабораторних ознак гіперандрогенії [7].

У 75% жінок із СПКЯ рівень ЛГ у крові підвищений, що є наслідком високої амплітуди і частоти його секреції гіпофізом [1]. Співвідношення ЛГ/ФСГ є відносно недостовірним критерієм діагностики СПКЯ [3]. Причин для цього багато. По-перше, це пов'язано з пульсуючим характером секреції ЛГ, що обмежує значення однократного його визначення. По-друге, використання різних методик визначення ЛГ дає досить суперечливі результати, при цьому чітко встановлено, що радіоімунний метод має виражену тенденцію до гіпердіагностики. По-третє, існують дослідження, що вказують на високе значення співвідношення ЛГ/ФСГ у частини здорових жінок у ранню фолікулінову фазу циклу. Крім того, немає чіткої уяви, яке співвідношення ЛГ/ФСГ є пороговим, щоб стати критерієм для встановлення діагнозу СПКЯ. По-четверте, у цих хворих ІМТ має зворотну залежність з амплітудою секреції ЛГ і його базальним рівнем, що значно обмежує діагностичне значення співвідношення ЛГ/ФСГ у жінок із підвищеним ІМТ. І останнє, овуляція, яка спорадично виникає у жінок із СПКЯ, може нормалізувати співвідношення ЛГ/ФСГ протягом 2–3 тижнів.

Патогенез розвитку СПКЯ у жінок з ожирінням і без нього має деякі відмінності, хоча в обох випадках процес індукується порушенням цирхоральної секреції ГнРГ гіпоталамуса в пубертатному віці. Причиною цього може бути генетична обумовленість, але не можна виключити і роль інфекційно-токсичних факторів. Так, у пубертатному віці відбувається фізіологічне збільшення гормону росту (ГР), що веде до збільшення виділення ЛГ. Поряд із фізіологічним збільшенням ГР виникає відносна ГІ, які разом стимулюють процеси росту [6]. Ці зміни мають тимчасовий характер до встановлення цирхорального ритму секреції ГнРГ. Але при несприятливих факторах такий стан може перестувати і брати участь у формуванні СПКЯ в поєднанні з генетично обумовленою мутацією рецепторів до інсуліну. Це веде до ІР, а в подальшому — до ГІ. Велика кількість циркулюючого в крові інсуліну з'єднується з рецепторами інсуліноподібного фактора росту — 1 (ІПФР-1), що містяться в яєчнику. Інсулін / ІПФР-1 викликають підвищення кількості рецепторів до ЛГ, унаслідок чого збільшується рівень ЛГ. Це веде до підвищення активності цитохрому Р450 С17-гідроксилази в яєчниках і наднирниках. Напевно, цим пояснюється часте поєднання яєчкової і надниркової форм гіперандрогенії в пацієнток із СПКЯ [2, 3, 6]. У тека-клітинах фолікулів холестерол перетворюється у прегнанолон, а прегнанолон — у прогестерон. Останній під впливом високої активності Р450 С17α-гідроксилази перетворюється в андростендіон, унаслідок

Таблиця 2

Основні показники гормонального фону та вуглеводного фону в жінок досліджуваних груп

Дані лабораторних обстежень	I група	II група
Середнє значення співвідношення ФСГ/ЛГ	3±1,2	3,4±1
Середнє значення пролактину, нг/мл	22,8±1,2	21,5±1
Середнє значення вільного Тс, пг/мл	7±2,3	8±1,5
Середнє значення ТЕЗГ, нмоль/л	12,6±2	12,9±2,2
Глікемія натще, ммоль/л	6,9±1	7±1
Середнє значення ДГЕА-С, мкг/дл	420±2,2	425±2,7

чого утворюється велика кількість тестостерону. Процеси ароматизації (перетворення андрогенів в естрогени) порушені, тобто зменшується перетворення андрогенів в естрогени. Причиною цього є генетично обумовлений дефіцит ензимної системи P450 ароматази. Процеси ароматизації інгібуються епідермальним фактором росту (ЕФР) і трансформуючим фактором росту (ТФР- α), що також приводить до збільшення утворення Тс і андростендіону [1, 4]. За деякими даними, причиною дефіциту P450 ароматази є відносно зниження ФСГ (у нормі ФСГ стимулює ароматизацію активність). Низький рівень естрадіолу разом із ГІ призводить до зниження синтезу ТЕЗГ у печінці та жировій клітковині, а це, своєю чергою, спричиняє збільшення рівня вільного Тс. Тестостерон в адипоцитах у нормі метаболізується в естрадіол, а менш активний андроген андростендіон — в естрон. При СПКЯ Тс перетворюється в менш активний естроген — естрон. Тобто відбувається позагонадний синтез естрогенів і виникає відносна гіперестрогенія, що призводить до гіперплазії ендометрію. Частина менш активного естрогену перетворюється в естрадіол, але його активність не досягає рівня, характерного для середини фолікулінової фази [1, 2]. За даними деяких авторів [3, 4], решта естрогену вільно циркулює в крові і викликає за механізмом негативного зворотного зв'язку зниження ФСГ, який зменшує активність P450 ароматази у клітинах гранулози.

За результатами дослідження, у 18 (73,3%) жінок І групи виявлено підвищення індексу НОМА (>3). В інших 7 (22%) жінок індекс НОМА відповідав нормі. Про наявність або відсутність ІР у пацієнток ІІ групи не можна стверджувати, оскільки в них не визначався індекс НОМА. Після проведеного лікування у всіх жінок Іа підгрупи відновилася менструальна функція та овуляція без додаткових гормональних препаратів. А в 11 (61,1%) жінок настала вагітність. У всіх пацієнток Іб підгрупи менструальна функція та овуляторні цикли відновилися, але вагітність настала тільки у 3 (42,8%) жінок після стимуляції овуляції кломіфеном. А після клиновидної

резекції яєчників завагітніла одна жінка. У ІІ групі після призначеного стандартного лікування менструальна функція врегулювалась у 13 (52%) жінок, овуляторні цикли відновилися у 10 (40%) пацієнток, а вагітність наступила тільки у 2 (8%) на фоні стимуляції овуляції кломіфеном. Після клиновидної резекції, проведеної 4 (16%) жінкам, не наступило жодної вагітності.

Негормональна фармакотерапія у вигляді використання інсуліносенситайзерів: метформін у хворих із СПКЯ коригує метаболічні та гормональні порушення, що проявляються рівнозначною нормалізацією функції репродуктивної системи. Консервативна терапія хворих із СПКЯ спрямовується на корекцію як гормональних, так і метаболічних порушень [4, 7]. У хворих із СПКЯ і ожирінням лікування розпочинається зі зниження маси тіла. На тлі терапії, крім антропометричних параметрів, проводиться оцінка характеру менструального циклу. В якості фармакотерапії ГІ і ІР призначаються бігуаніди — метформін у добовій дозі 1500 мг [2]. Сенситайзер інсуліну метформін рекомендується усім жінкам із дисфункцією Р-клітин при переважанні зниження чутливості до інсуліну та жінкам із клінічним фенотипом СПКЯ з надмірною масою тіла. Для лікування хворих із СПКЯ і нормальною масою тіла мікродозовані комбіновані оральні контрацептиви призначаються лише хворим без ГІ, які не планують вагітність [5, 7]. Слід зазначити, що традиційна терапія СПКЯ шляхом застосування комбінованих оральних контрацептивів, що мають антиандрогенну активність, часто не лише не призводить до відновлення фертильності, але й підвищує ризик виникнення метаболічних порушень, які відіграють важливу роль у розвитку яєчникової гіперандрогенії.

Висновки

Індекс НОМА слід визначати у всіх жінок із СПКЯ, оскільки його рівень має вирішальне значення в подальшій тактиці лікування даного захворювання. Неправильний підхід до лікування призводить до зниження ймовірності отримання позитивних результатів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева. — Москва, 2002. — С. 360—395.
2. Пищулин А.А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром / А.А. Пищулин, Е.А. Капрова // Эндокринологический научный центр РАМН. — Москва, 2009.
3. Синдром поликистозных яичников / В.И. Грищенко, И.В. Загребельная, С.С. Абузайд [и др.] // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2010. — № 1. — С. 5—12.
4. Сметник В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилевич. — Москва: Медицинское информационное агентство, 2005.
5. Сольский С.Я. Питание патогенезу, диагностики та лікування гіперандрогенії / С.Я. Сольский // Жіночий лікар. — 2006. — № 3. — С. 8.
6. Татарова Н.А. Новейший справочник по гинекологии / Н.А. Татарова. — Москва-Санкт-Петербург, 2006. — С. 95—99.
7. Товстановська В.О. Гіперінсулінізм в акушерстві та гінекології і його терапія / В.О. Товстановська, І.В. Ус // Нова медицина. — 2006. — №2. — С. 21—23.

Особенности прегравидарной подготовки у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне инсулинорезистентности в анамнезе

О.В. Ониско^{1,2}, О.А. Корчинская¹, Г.А. Слабкий¹, У.В. Волошина²

¹ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», г. Ужгород, Украина

²Ужгородский городской родильный дом, г. Ужгород, Украина

Цель — изучить эффективность лечения бесплодия на фоне поликистозных яичников у женщин с инсулинорезистентностью.

Пациенты и методы. Проведен анализ эффективности лечения бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников, из них I группу составили 25 пациенток, у которых диагноз поставлен с помощью традиционных критериев и определен индекс НОМА в качестве показателя инсулинорезистентности, а II группу составили 25 женщин с синдромом поликистозных яичников с аналогичными методами обследования, но без определения индекса НОМА.

Результаты. Установлено, что у всех женщин, у которых индекс НОМА равнялся >3 и которые лечились препаратом метформин, полностью возобновились менструальная функция и овуляция, даже без назначения дополнительных гормональных препаратов, кроме того, больше чем у полови-

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА

ны женщин наступила беременность. Неплохой результат лечения имели пациентки, у которых индекс НОМА был в норме и которые лечились по обычной схеме, потому что у них не было инсулинорезистентности. У женщин, у которых индекс НОМА не определялся, эффективность лечения была намного ниже, поскольку не было доказанного наличия или отсутствия инсулинорезистентности.

Выводы. Индекс НОМА следует определять у всех женщин с синдромом поликистозных яичников, поскольку его уровень имеет решающее значение в дальнейшей тактике лечения данного заболевания. Неправильный подход к лечению приводит к снижению вероятности получения позитивных результатов.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, синдром поликистозных яичников, бесплодие.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):47-50;doi10.15574/PP.2015.63.47

Features of pregravid training in women with polycystic ovary syndrome due to the insulin resistance in history

O.V. Onis'ko^{1,2}, O.A. Korchinskaya¹, G.A. Slabkiy¹, U.V. Voloshina²

¹ SHEI «Uzhgorod National University», Uzhgorod, Ukraine

² Uzhgorod Perinatal Center, Uzhgorod, Ukraine

Objective: to study the effectiveness of infertility treatment due to the polycystic ovaries in women with insulin resistance.

Patients and methods. The analysis of the effectiveness of the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome is conducted. The group I consisted of 25 patients in whose diagnosis was done by conventional criteria and determined of the NOMA index as an indicator of insulin resistance. The group II consisted of 25 women with polycystic ovary syndrome with similar methods of examination, but without determination of the NOMA index.

Results. It was found that in all patients whose NOMA index was equal to > 3 and who were treated with metformin were fully resumed ovulation and menstrual function, even without the appointment of additional hormones. In addition, more than half of the women became pregnant. A good treatment outcome had patients whose NOMA index was normal and who were treated in the usual way, because they did not have insulin resistance. Women whose NOMA index was not determined, the effectiveness of the treatment were much lower because the presence or absence of insulin resistance was not proved.

Conclusions. NOMA index should be determined in all women with polycystic ovary syndrome, as its level has crucial importance for further tactics of treatment of this disease. Wrong treatment leads to reducing of the likelihood of positive results.

Key words: insulin resistance, hyperinsulinemia, polycystic ovary syndrome, infertility.

Сведения об авторах:

Ониско Олеся Васильевна — ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»; Ужгородский городской родильный дом. Адрес: г. Ужгород, ул. Грибоедова, 20б.

Корчинская Оксана Александровна — д.мед.н., проф. каф. акушерства и гинекологии ГВУЗ «Ужгородский национальный университет». Адрес: г. Ужгород, пл. Народная, 3.

Слабкий Геннадий Алексеевич — д.мед.н., проф., зав. каф. общественного здоровья Ф-та последипломного образования и доуниверситетской подготовки ГВУЗ «Ужгородский национальный университет». Адрес: г. Ужгород, пл. Народная, 3.

Волошина Ульяна Владимировна — врач-неонатолог высшей категории Ужгородского городского родильного дома. Адрес: г. Ужгород, ул. Грибоедова, 20б.

Статья поступила в редакцию 24.07.2015 г.

НОВОСТИ

ВНИМАНИЕ! ЭКСТРЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОМОЩЬ

Встречайте новую газету для киевлян «Столица. Здоровье и спорт», издатель — Группа компаний «МедЭксперт».

Содержание газеты: новости жизни столицы, здравоохранения и фармакотерапии, актуальные темы здоровья, активного образа жизни, диетика, фитнес и спорт, оздоровительные практики.

В редколлегии нашего издания — лучшие специалисты в сфере здравоохранения и спорта.

Газета выходит еженедельно, день выхода — вторник.

Тираж издания 300 000 экз.

Бесплатная раздача на станциях метро, дополнительно распространяется в больницах и аптеках сети КП «Фармация».

Источник: med-expert.com.ua