

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

© О.О. Корчинська, О.В. Онисько, 2012

УДК: 618.11-006.2:618.177:615.252.349.7

О.О. КОРЧИНСЬКА, О.В. ОНИСЬКО

Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра акушерства та гінекології; Ужгородський міський перинатальний центр, Ужгород

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ НА ФОНІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Проведено аналіз ефективності лікування безпліддя у жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) в залежності від показника індексу НОМА. Встановлено, що у всіх жінок у яких індекс НОМА був більше 3, а також 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, у яких індекс НОМА був у нормі та лікувалися за звичайною схемою, тому що у них не було інсулінорезистентності. Щодо жінок, яким не визначався індекс НОМА то ефективність їх лікування була набагато нижчою, оскільки не була доведена наявність або відсутність інсулінорезистентності.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, індекс НОМА, безпліддя, метформін

Вступ. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найчастішою ендокринопатією у 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, одностайності 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 і гіпоксії в розвитку СПКЯ. Більшість пацієнток репродуктивного віку з СПКЯ страждають на безпліддя, частота якого складає 35-74 %. Порушення менструального циклу, ановуляція, безпліддя, гірсутизм різного ступеня, ожиріння й двобічне збільшення яєчників значно впливають на якість життя пацієнток з СПКЯ. З 80-х років показана роль метаболічних порушень у патофізіології синдрому полікістозних яєчників. Численними дослідженнями було доведено, що у хворих із СПКЯ часто має місце порушена толерантність до глюкози, тобто інсулінорезистентність (ІР) із компенсаторною гіперінсулінемією. Ці метаболічні порушення призводять до посилення яєчничкової гіперандрогенії (кардинальної ознаки СПКЯ), неефективності індукції овуляції, а надалі – до підвищення ризику серцево-судинних захворювань і 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 інсулінорезистентністю.

Матеріали та методи. Проведено аналіз ефективності лікування безпліддя у 60-ти жінок із СПКЯ. З них, у 30 пацієнток, що склали І групу діагноз СПКЯ встановлено за допомогою традиційних критеріїв: дані анамнезу, ехографічні ознаки СПКЯ, клінічні прояви, визначення рівня таких гормонів, як фолікулстимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), співвідношення ФСГ до ЛГ (ФСГ/ЛГ), пролактин, тиреотропний гормон (ТТГ), вільний тестостерон (Тс вільний), тестостерон-естроген зв'язуючий глобулін (ТЕЗГ), дегідроепіандростерон сульфат (ДГЕА-С), інсулін та визначення глюкози натще. Жінкам даної групи проводили визначення індексу НОМА як показника інсулінорезистентності. Оскільки інсулінорезистентність підтвердилася не у всіх жінок, то виникла необхідність поділити І-шу групу на Іа – пацієнтки із інсулінорезистентністю, чисельність яких складала 23 (73,5%) жінок та Іб групу – пацієнтки без інсулінорезистентності, яких було семеро (23,3%). ІІ-гу групу склали 30 жінок із СПКЯ з аналогічними методами обстеження, але без визначення індексу НОМА.

Пацієнтки Іа групи отримували метформін по 500 мг один раз на день, наступний тиждень його приймали по 500 мг 2 рази на день, а починаючи з 3-го тижня препарат приймали по 500 мг 3 раз на день протязі 3-6 місяців. Метформін належить до класу бігуанідів. Він потенціює дію інсуліна на рецепторному і пострецепторному рівні. Метфор-

мін має цукрознижуючу дію, забезпечує зниження як базальної, так і постпрандіальної концентрації глюкози в крові. Він не стимулює секрецію інсуліну і тому не призводить до гіпоглікемії. Цукрознижуюча дія метформіна обумовлена такими механізмами: зниження вироблення глюкози в печінці за рахунок пригнічення глікогеногенезу і глікогенолізу, підвищення чутливості м'язової тканини до інсуліну, що покращує поглинання глюкози на периферії та її утилізацію, зменшення всмоктування глюкози в кишечнику. Він діє на глікогенсинтетазу, стимулює внутріклітинний синтез глікогена, збільшує транспортну ємність для глюкози всіх відомих транспортних протейнів (GLUT). В деяких дослідженнях показано значне зниження рівня інсуліна натще і через 2 години до навантаження 75г глюкози у жінок із СПКЯ, які приймали метформін. Це зниження корелювало із зниженням андрогенів. Необхідно також відмітити, що прийом даного препарату нормалізує також вуглеводні порушення, призводить до зниження ІМТ у пацієток із ожирінням і позитивно впливає на ліпідний обмін, а саме, знижує рівень тригліцеридів, холестерину та ліпопротеїнів низької щільності. Знижуючи рівень тригліцеридів у сироватці крові, він також забезпечує антитромботичну дію. Деяким пацієткам у комплексі з метформіном ендокринологом було призначено препарат піоз. Це пероральний гіпоглікемічний засіб, похідний тіазолідиндіонового ряду. PPAR- гамма рецептори виявляються в жировій, м'язовій тканинах і в печінці. Активація ядерних рецепторів PPAR-гамма модулює транскрипцію ряду генів, що чут-

ливі до інсуліну, беруть участь в контролі рівня глюкози і в метаболізмі ліпідів. Знижує інсулінорезистентність в периферичних тканинах і в печінці, в результаті цього відбувається збільшення витрати інсулінозалежної глюкози і зменшення продукції глюкози в печінці. Піоглітазон не стимулює секрецію інсуліну бета-клітинами підшлункової залози.

Жінки II-ї групи отримували стандартне лікування: Діане-35 на протязі 6 місяців, стимуляція овуляції кломіфеном (3 цикли) та стимуляція овуляції шляхом клиновидної резекції яєчників. Лікування пацієток Іб групи аналогічне.

Результати досліджень та їх обговорення. Середній вік всіх жінок складає $26 \pm 1,2$ років з індивідуальними коливаннями від 19 до 40 років (таблиця 1). У даних пацієток середній вік менархе становив $14 \pm 1,3$ років. Порівняльний аналіз антропометричних даних не виявив достовірних міжгрупових відмінностей за масою тіла та ІМТ ($27 \text{ кг/м}^2 \pm 1,7$). Пацієтки обох груп майже не відрізнялися між собою за клінічними проявами. А саме, у всіх жінок обох груп відмічалось порушення менструальної функції: 25(83,3%) жінок I-ї групи мали олігоменорею та аменорею мало 5(16,6%) жінок. Щодо жінок II-ї групи, то олігоменореєю страждало 24 (80%) пацієтки, а аменорею відмічали 6 (20%).

Ановуляторний менструальний цикл відмічається у всіх пацієток обох груп. Основним клінічним симптомом, з яким зверталися жінки, було безпліддя. Гірсутизм був присутній у 22 (73,3%) та 20 (66,7%) пацієток.

Таблиця 1
Особливості репродуктивної та менструальної функцій у жінок досліджуваних груп

Характеристика пацієток	I група	II група
Середній вік пацієток	$26 \pm 1,2$	$26 \pm 1,2$
Середній вік менархе	$14 \pm 1,3$	$13 \pm 1,2$
Середнє значення ІМТ [$\text{кг/м}^2 \pm$]	$27 \pm 1,7$	$27 \pm 1,7$
Олігоменорея	25(83,3%)	24 (80%)
Аменорея	5 (16,6%)	6 (20%)
Ановуляція	30 (100%)	30(100%)
Гірсутизм	22(73,3%)	20(66,7%)
Безпліддя	30 (100%)	30 (100%)

При проведенні гормонального дослідження венозної крові пацієток отримані такі дані: ЛГ/ФСГ становило в середньому $3 \pm 0,2$; рівень пролактину коливався в межах від 20,3 нг/мл до 24,7 нг/мл; у всіх жінок був підвищений Тс вільний і становив в середньому $7 \text{ пг/мл} \pm 2,3$; середнє значення ТЕЗГ становило $12,6 \text{ нмоль/л} \pm 2$; глікемія натще дорівнювала $6,9 \text{ ммоль/л} \pm 1,4$; середнє значення ДГЕА-С $420 \text{ мкг/дл} \pm 2,2$.

Перераховані дані стосуються жінок I-ї групи. Щодо пацієток II-ї групи, то результати їх гормонального обстеження були майже однако-

ві з результатами пацієток I-ї групи: ЛГ/ФСГ – $3,2 \pm 1,7$; пролактин – $21,5 \text{ нг/мл} \pm 1$; Тс вільний – $8 \text{ пг/мл} \pm 1,3$; ТЕЗГ – $12,9 \text{ нмоль/л} \pm 1,8$; глікемія натще – $7 \text{ ммоль/л} \pm 1,1$; ДГЕА-С становив у середньому $425 \text{ мкг/дл} \pm 2,7$ (таблиця 2).

У всіх досліджуваних пацієток відсутній інфекційний фактор безпліддя.

Діагностика СПКЯ встановлюється за допомогою клінічних симптомів, тестами функціональної діагностики, УЗД, даних гормонального обстеження та лапароскопії [5].

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

Зміни лабораторних показників при СПКЯ відрізняються великою варіабельністю. Гіперандрогенія – один із основних симптомів СПКЯ. Виявлено, що підвищення рівня вільного тестостерону є у багатьох жінок з ознаками гірсутизму і олігоменореї, причому воно більш виражене, ніж у жінок з іншими причинами порушення овуляції. На практиці для виявлення гіперандрогенії в більшості випадків використовується визначення концентрації загального тестостерону в сироватці крові [3]. Пульсуючий характер секреції прегормонів наднирниками і циклічні процеси в яєчниках під час менструального циклу обумовлює коливання концентрації андрогенів у крові. Для корекції помилкових показників рядом авторів запропоновано проводити повторні дослідження концентрації тестостерона 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 рівню андрогенів у крові. Саме з цих позицій формується критерій постановки діагнозу СПКЯ, який передбачає наявність клінічних або лабораторних ознак гіперандрогенії [7].

У 75% жінок з СПКЯ підвищений рівень ЛГ в крові, що є наслідком високої амплітуди і частоти його секреції гіпофізом [1]. Співвідношення ЛГ/ФСГ є відносно недостовірним критерієм діагностики СПКЯ [2]. Причин для цього є 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 показали високе значення співвідношення ЛГ/ФСГ у частини здорових жінок у ранню фолікулінову фазу циклу. Крім того, немає чіткої уяви про те, яке співвідношення ЛГ/ФСГ є пороговим, щоб стати критерієм для постановки діагнозу СПКЯ. По-четверте, у цих хворих ІМТ має зворотню залежність з амплітудою секреції ЛГ і його базальним рівнем, що значно обмежує діагностичне значення співвідношення ЛГ/ФСГ у жінок з підвищеним ІМТ. І останнє, овуляція, яка спорадично

виникає у жінок з СПКЯ може нормалізувати співвідношення ЛГ/ФСГ на протязі 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. Причина 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 гормону росту 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 персистувати і брати участь у формуванні СПКЯ у поєднанні з генетично обумовленою мутацією рецепторів до інсуліну. Це веде до ІР, а 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, внаслідок чого збільшується рівень ЛГ. Це веде до підвищення активності цитохрома Р450 С17 – гідроксилази в яєчниках і у наднирниках. Напевно, цим пояснюється часте поєднання яєчкової і надниркової форм ГА у пацієнток із СПКЯ [2, 3, 6].

У тека-клітинах фолікулів холестерол перетворюється у прегнанолон, а прегнанолон у прогестерон. Останній під впливом високої активності Р450 С17а – гідроксилази перетворюється в андростендіон, внаслідок 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 Р450 ароматази. Процеси ароматизації інгібуються епідермальним фактором росту (ЕФР) та трансформуючим фактором росту (ТФР – α), що також сприяє збільшенню утворення Тест і андростендіона [1,5]. В літературі є дані про те, що причиною дефіциту Р450 ароматази є відносне зниження ФСГ (в нормі ФСГ стимулює ароматазну активність).

Низький рівень естрадіола разом із ГП призводить до зниження синтезу ТЕЗГ у печінці та жировій клітковині, а це в свою чергу веде до збільшення рівня вільного Тст. Тестостерон в адипоцитах у нормі метаболізується в естрадіол, а менш активний андроген андростендіон – в естрон. При СПКЯ Тст перетворюється в менш активний естроген – естрон. Тобто відбувається позагонадний синтез естрогенів і виникає відносна гіперестрогенія, що призводить до гіперплазії ендометрію. Частина менш активного естрогена перетворюється в естрадіол, але його активність не досягає рівня характерного для середини фолікулінової фази [1,3]. За даними деяких авторів, [2,5] решта естрогена вільно циркулює в крові і викликає за механіз-

мом негативного зворотнього зв'язку зниження ФСГ, який знижує активність Р450 ароматази у клітинах гранульози.

За результатами дослідження у 23 (73,3 %) жінок I-ї групи виявлено підвищення індексу НОМА (більше 3). У інших 7 (26,7%) жінок індекс НОМА відповідав нормі. Про наявність або відсутність інсулінорезистентності у пацієнок II-ї групи не можна говорити, оскільки в них не визначався індекс НОМА.

Після проведеного лікування у всіх жінок Ia групи було відновлено менструальну функцію та овуляцію без додаткових гормональних препаратів (рис. 1) ф. А у 14 (63,6%) жінок настала вагітність.

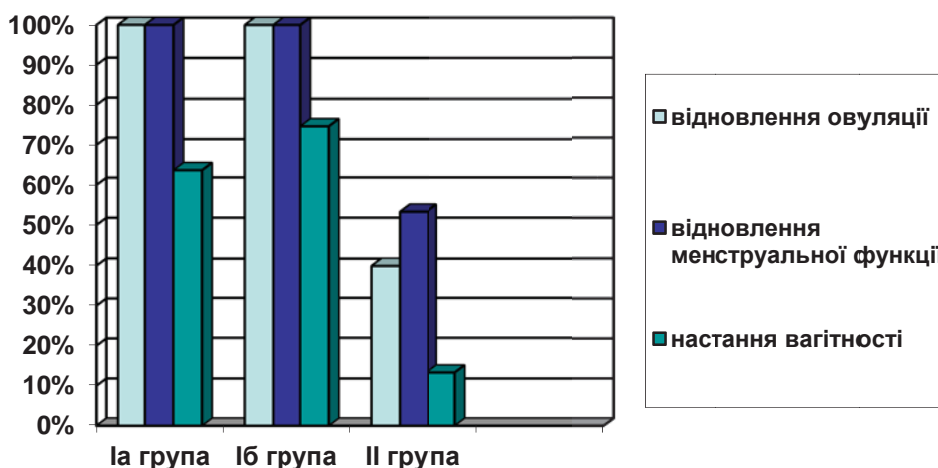


Рис. 1 Ефективність запропонованої терапії в досліджуваних групах

У всіх пацієнок Ib групи 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.

Щодо пацієнок II групи, то після призначеного стандартного лікування менструальна функція врегулювалась у 16 (53,3%) жінок, овуляторні цикли відновилися у 12 (40%) пацієнок, а вагітність наступила тільки у 2 (13,3%) на фоні стимуляції овуляції кломіфеном. Після клиновидної резекції, яка була проведена 4(26,6%) жінкам, не наступило жодної вагітності.

Негормональна фармакотерапія у вигляді використання інсулінорезистайзерів: метформіна і піоглітазона у хворих із СПКЯ призводить до корекції метаболічних і гормональних порушень, що проявляються рівнозначною нормалізацією функції репродуктивної системи. Консервативна терапія хворих із СПКЯ має бути спрямована на корекцію як гормональних, так і метаболічних порушень [5,7]. У хворих з СПКЯ і ожирінням лікування доцільно розпочинати зі зниження маси тіла. На тлі терапії, окрім антропометричних параметрів, слід проводити оцінку характеру менструального циклу. В якості фармакотерапії гіперінсулінемії і інсулінорезис-

тентності слід використовувати бігуаніди – метформін, в добовій дозі 1500 мг і тіазолідініони (ТЗД) – піоглітазон, в добовій дозі 30 мг [3]. Сенситайзер інсуліну метформін показаний усім жінкам з дисфункцією Р-клітин при переважанні зниження чутливості до інсуліну та жінкам з клінічним фенотипом СПКЯ з надмірною масою тіла. Піоглітазон в якості терапії I етапу, для корекції більше вираженої гіперінсулінемії і інсулінорезистентності, рекомендований хворим із СПКЯ і вісцелярним ожирінням, а також за відсутності ефекту від застосування метформіна. Хворим з глютеофеморальним ожирінням однаково показаний як піоглітазон, так і метформін, проте для швидшого ефекту корекції метаболічних порушень при плануванні вагітності перевагу слід віддавати піоглітазону. Для лікування хворих із СПКЯ і нормальною масою тіла мікродозовані КОК можна використати лише у хворих без гіперінсулінемії, не плануючих вагітність [4,7]. Слід зазначити, що традиційна терапія СПКЯ шляхом застосування комбінованих оральних контрацептивів, що мають антиандрогенну активність, часто не лише не призводить до відновлення фертильності, але і збільшує ризик виникнення метаболічних порушень, які відіграють важливу роль в розвитку яєчникової гіперандрогенії.

Висновки. Визначати індекс НОМА необхідно всім жінкам з СПКЯ, оскільки його значення визначає подальшу тактику лікування даного захворювання.

Неправильний підхід до лікування призводить до зниження ймовірності отримання позитивних результатів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева // — Москва.— 2002. — С. 360—395.
2. Грищенко В.И. Синдром поликистозных яичников / В.И. Грищенко, И.В. Загребельная, С.С. Абузайд, И.Ю. Кузьмина, В.С. Лупояд // Медицинские аспекты здоровья женщины. — №1. — 2010. — С. 5—12.
3. Пищулин А.А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром. / А.А. Пищулин, Е.А. Капрора // Эндокринологический научный центр РАМН, Москва. — 2009 г.
4. Сольський С.Я. Питання патогенезу, діагностики та лікування гіперандрогенії / С.Я. Сольський // Жіночий лікар.— №3.— 2006. С.8.
5. Сметник В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. — М.: Медицинское информационное агенство, 2005. — 134с.
6. Татарова Н.А. Новейший справочник по гинекологии. / Н.А. Татарова // Москва, Санк— 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.

О.О.KORCHYNKA, О.V. ONUSYKO

*Uzhorodski National University, Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology;
Uzhorodski Perinatal Centre, Uzhhrod*

THE MODERN APPROACHMENTS ON POLYCYSTIC OVARY SYNDROM IN WOMEN WITH INSULIN RESISTANCE

It is set that for all women in which the index of NOMA was more than 3, and also was treated with the metformin a menstrual function and ovulation recommenced fully, even without setting of additional hormonal preparations. Besides, more than half of the women became pregnancy. A good results of treatment had patients in which index of NOMA was in normal, they also were treated as usual, because they didn't have insulin resistance. As for women, in which we didn't define the index of NOMA the success of their treatment was much lower, because the presence or absence of insulin resistance wasn't proved.

Key words: hiperinsulinamia, insulin resistance, Polycystic Ovary Syndrom, Metformin, sterility, index of NOMA

Стаття надійшла до редакції: 3.05.2012 р.