

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ім. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

АРХИПКІНА ТЕТЯНА ЛЕОНІДІВНА

УДК 618.177:618.11-006.2:616-085

ЕНДОКРИННЕ БЕЗПЛІДДЯ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІКІСТОЗНИХ
ЯЄЧНИКІВ: ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА
ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ

14.01.14 – ендокринологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Харків - 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Караченцев Юрій Іванович**, Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», директор

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Татарчук Тетяна Феофанівна**, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології», заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринної гінекології

доктор медичних наук, професор **Перцева Наталія Олегівна**, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри ендокринології

доктор медичних наук, доцент **Урбанович Аліна Мечиславівна**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, завідувач кафедри ендокринології

Захист відбудеться "20" листопада 2018 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.564.01 при Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10).

Автореферат розісланий "16" жовтня 2018 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

Ж. А. Лещенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – це складне багатофакторне захворювання з мультигенним типом успадкування, що формується під впливом епігенетичних чинників і факторів навколишнього середовища (Martin M.L. et al., 2017; Урбанович А.М., 2018) та є найбільш поширеною ендокринопатією репродуктивного віку, яка у 80 % стає причиною ановуляторних розладів (Грищенко В.І. та співавт., 2010), а в 35-40 % – ендокринного безпліддя (Дамдинова Л.В., 2016). Тісна асоціація гормональних і метаболічних порушень обумовлює необхідність вважати СПКЯ міждисциплінарною проблемою, що заслуговує одночасної уваги гінекологів, ендокринологів, репродуктологів та інших спеціалістів. На сьогодні СПКЯ розглядається як функціональна гіперандрогенемія (ГА) яєчникового генезу (Rosenfield R.L., 2016). Андрогени впливають практично на всі тканини, при цьому основними органами-мішенями є гормональнозалежні структури репродуктивної системи (Резніков О.Г., 2010; Науменко В.Г., 2011; Камінський В.В. та співавт., 2016; Sørensen A.E., 2016; Yang R. et al., 2016). Однак, саме складність метаболізму андрогенів та існування кількох джерел їх продукування робить нелегкими диференціальну діагностику й вибір лікувальних засобів. В той же час не варто категорично відкидати й значущу роль гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції у формуванні синдрому (Blank S.K., 2007; Burt Solorzano C.M., 2012; Roland A.V., 2014; Серов В.Н., 2015). Останніми роками розширено уявлення про існування гіперпролактинемії (ГПРЛ) у хворих на СПКЯ, частота якої коливається від 13 до 80 % випадків (Віхляєва К.М., 2000; Татарчук Т.Ф., 2012; Szosland K., 2015; Palubska S., 2017). Водночас, дотепер СПКЯ вважається діагнозом виключення при наявності ГПРЛ (The Rotterdam ESHRE/ASRM, 2004), що частково зумовлює недостатню увагу до вивчення гормональних особливостей хворих при поєднанні СПКЯ з ГПРЛ функціонального походження, відсутність чітких рекомендацій із тактики ведення цих пацієнток і лишає не вирішеним питання щодо доцільності призначення їм агоністів дофаміну.

Не до кінця з'ясованими на сьогодні залишаються й питання щодо розвитку метаболічних розладів у вигляді резистентності до інсуліну, компенсаторної гіперінсулінемії (ГІ), порушення толерантності до глюкози, дисліпідемії та абдомінального ожиріння (Ож) (Amato M.C., 2013; Oh J.Y., 2013; E. Samer Hayek, 2016; A. Couto Alves, 2017), наявність яких сприяє посиленню тяжкості фенотипу СПКЯ (Lim S.S. et al., 2012; Ткачова М.В., 2016). Більшість публікацій присвячено дослідженню метаболічних порушень у хворих із надлишковою масою тіла (надлМТ) та Ож, тоді як метаболічні особливості жінок зі СПКЯ й нормальною масою тіла (нормМТ) залишаються мало вивченими (Манухін І.Б., 2006; Гончарова О.А., 2013; Kogure G.S., 2013; Yildiz B.O., 2013; Lizneva D., 2016). Недостатньо проаналізованими є й особливості вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих зі СПКЯ за наявності ГПРЛ. Відсутність чітких уявлень щодо метаболічних характеристик СПКЯ унеможливорює своєчасну діагностику та досягнення метаболічного контролю, які значно підвищують ефективність лікування, спрямованого на відновлення фертильності (Bahcesi M., 2003; DeBoer M.D., 2017).

Останнім часом у низці публікацій, окрім метаболічних розладів, обговорюється можлива роль пошкодження функції ендотелію в патогенезі

захворювання та його вплив на розвиток, перебіг і прогноз СПКЯ (Чернуха Г.Е., 2008; Као У.Н., 2013; Dube R., 2016). До основних показників стану ендотеліальної дисфункції (ЕД) належать зростання синтезу та секреції ендотеліну-1 (ЕТ-1), судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) й порушення утворення оксида азоту (NO) (Теплешина Е.А., 2011; Блашків Т.В., 2012; Hassani F., 2012). На сьогодні недостатньо уваги приділено вивченню взаємозв'язків між маркерами ендотеліальної системи та гормональними й метаболічними характеристиками, притаманними СПКЯ, а також їх значенню у формуванні ановуляторних розладів за наявності ендокринного безпліддя (Yavuz Taşlipinar M., 2014; Zhang Y., 2016). Публікації із цієї теми нечисленні та містять суперечливі дані (Samy N., 2010). До факторів, що пошкоджують ендотелій, належить і підвищена концентрація сироваткового рівня гомоцистеїну (ГЦ) (Maleedhu P., 2014). ГЦ має виражену токсичну дію на клітини, зокрема, внутрішньої поверхні судин (Fowler B., 2005; Grodnitskaya E.E., 2012; Meng Y., 2016). Більшість авторів припускають, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) призводить до порушень розвитку фолікула й дозрівання яйцеклітини, оваріального резерву та настання вагітності, а також до виникнення акушерських ускладнень (Трифанова Е.А., 2011; Керкешко Г.О., 2013; Малишева Л.І., 2016). Тобто досягнення нормогомоцистеїнемії є необхідною передумовою перед плануванням вагітності. Однією з основних причин ГГЦ вважається дефіцит фолієвої кислоти (ФК) (Murto T., 2017), а патогенетичне лікування ГГЦ передбачає її застосування (Cueto H.T., 2015). Однак, дотепер не вирішено питання щодо чітких критеріїв призначення ФК хворим на СПКЯ (Obeid R., 2014).

Неузгодженим залишається й питання значення антимюллерового гормону (АМГ) в патогенезі СПКЯ: існують суперечливі дані щодо взаємозв'язку між АМГ й андрогенами (Carlsen S.M., 2009), не встановлено характеру взаємовідносин між підвищеним рівнем сироваткового АМГ та станом вуглеводного й ліпідного профілів (Grynnerup A.G., 2014), залишаються незрозумілими асоціації між Ож та АМГ (Nardo L.G. et al., 2009; Kriseman M., 2015). Окрім того, на сьогодні на стадії вивчення перебуває питання ролі АМГ у регуляції відносин всередині яєчника, а багато припущень, незважаючи на їх привабливість, залишаються поки гіпотетичними. Між тим, науковці вважають, що дослідження АМГ може істотно допомогти в розумінні патофізіології СПКЯ й механізмів регуляції фолікулогенезу, а також стати діагностичним критерієм цього захворювання та прогностичним маркером репродуктивної відповіді на різні види терапії (Marca A.La, 2004; Dewailly D. et al., 2014).

Дотепер відсутність єдиної думки фахівців щодо причин виникнення СПКЯ призводить до того, що відновлення фертильності при цьому захворюванні становить велику проблему, оскільки супроводжується відносно низькою ефективністю як консервативних, так і сучасних ендоскопічних методів лікування (Goodman N.F., 2015; Vjelica A., 2016; Stella D'Arpe et al., 2016). Наявні дослідження показали, що без попереднього терапевтичного впливу на всі джерела ГА, метаболічні розлади та ЕД стимулювання овуляції є недостатньо ефективним та супроводжується ризиком розвитку синдрому гіперстимуляції (Грищенко М.Г., 2013; Kudsy M., 2016). Крім того, відсутність корекції гормонально-метаболічних порушень призводить до підвищеного ризику виникнення ускладнень у вигляді

гестаційного цукрового діабету, гестаційних гіпертензивних порушень, а вагітність часто закінчується ранніми втратами (Ecklund L., 2015). Водночас, на сьогодні немає жодного методу монотерапії, який міг би впливати на всі клінічні прояви та ендокринно-метаболічні компоненти СПКЯ. У зв'язку з цим виникає необхідність розробки та застосування гормонального лікування в комбінації з терапією порушень метаболічного стану та функції ендотелію (Elsersy M. et al., 2017; Amiri M. et al., 2017).

Отже, усе вищевказане засвідчує актуальність проблеми та доводить перспективність подальшого поглибленого вивчення гормонально-метаболічних ланок патогенезу СПКЯ, їхній зв'язок зі станом ендотеліальної функції, що є безпосередньо важливим для вдосконалення фармакотерапевтичного підходу до відновлення овуляції у хворих на СПКЯ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано в Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Вона є фрагментом науково-дослідних тем відділення патології статевих залоз ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»: «Розробити диференційовані підходи до діагностики та терапії безпліддя, яке обумовлене дисфункцією системи гіпофіз-статеві залози» (№ держреєстрації 0108U001146), «Оптимізація діагностики та терапії порушень репродуктивного здоров'я ендокринного генезу у осіб молодого віку» (№ держреєстрації 0111U000177) та «Визначення ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку порушень системи репродукції та обґрунтування підходів до їх терапії» (№ держреєстрації 0114U001201).

Мета і завдання дослідження. Мета – на підставі встановлення зв'язку між порушеннями гормонального гомеостазу, вуглеводного та ліпідного обмінів, з урахуванням стану ендотеліальної функції та маси тіла, розробити стратегію корекції гормонально-метаболічних розладів при лікуванні безпліддя у хворих на синдром полікістозних яєчників.

Для реалізації поставленої мети вирішувалися такі завдання:

1. Встановити особливості змін рівнів гормонів системи гіпофіз-яєчники-надниркові залози у неплідних жінок, хворих на СПКЯ, залежно від індексу маси тіла.

2. Проаналізувати особливості гормонального стану у неплідних жінок, хворих на СПКЯ, за наявності помірної гіперпролактинемії.

3. Визначити особливості вуглеводного та ліпідного обмінів залежно від індексу маси тіла та встановити їх зв'язок з гормональними показниками у жінок, хворих на СПКЯ.

4. Дослідити ультразвукові параметри та доплерометричні показники яєчників і матки у пацієнток зі СПКЯ й встановити їх зв'язок з виявленими гормональними та метаболічними розладами притаманними СПКЯ.

5. З'ясувати стан маркерів ендотеліальної функції шляхом визначення в крові рівнів ET-1, VEGF та проаналізувати їх зв'язок з гормональними, метаболічними та ультразвуковими показниками у жінок, хворих на СПКЯ.

6. Дослідити вміст ГЦ та ФК в крові та з'ясувати їх зв'язок з гормонально-метаболічними показниками та маркерами ендотеліальної функції у хворих на СПКЯ.

7. Встановити вміст аргініну в крові з урахуванням стану ендотеліальної функції та визначити його зв'язок з показниками яєчникової гемодинаміки при неплідності у хворих на СПКЯ.

8. Оцінити вплив фолатної терапії та L-аргініну на маркери ендотеліальної функції, гормонально-метаболічні показники та стан яєчникової гемодинаміки у жінок, хворих на СПКЯ.

9. На підставі аналізу отриманих даних розробити алгоритм корекції гормонально-метаболічних розладів та порушення функції ендотелію при лікуванні жінок, хворих на СПКЯ, й провести його клінічну апробацію.

10. Визначити роль АМГ як діагностичного критерія та прогностичного маркера ефективності консервативного лікування хворих на СПКЯ.

11. Оцінити вплив розроблених схем лікування на стан репродуктивної функції у жінок, хворих на СПКЯ.

Об'єкт дослідження – гормонально-метаболічні розлади при безплідді у хворих на СПКЯ.

Предмет дослідження – гормони системи гіпофіз-гонади-надниркові залози, антропометричні показники, параметри вуглеводного та ліпідного обміну, ендотеліальної функції, ультразвукові та доплерометричні показники яєчників і матки, їх взаємозв'язок та динаміка змін під впливом лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні – для визначення стану пацієнтів: збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження із вимірюванням антропометричних показників (зросту, маси, обвід талії (ОТ) та стегон (ОС), встановлення індексу маси тіла (ІМТ), коефіцієнта ОТ/ОС, відсоткового вмісту жирової та м'язової тканин; гормональні – для оцінки гормонального стану за показниками рівнів лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ), загального тестостерону (Тзаг.) та вільного тестостерону (Твіль.), естрадіолу (E_2), прогестерону (Прог), кортизолу, дегідроепіандростерона сульфату (ДГЕА-С), 17-гідроксипрогестерону (17-ОНП), секстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ), АМГ, встановлення індексу вільних андрогенів (ІВА), коефіцієнтів ЛГ/ФСГ, Тзаг./ E_2 ; біохімічні – для оцінки ліпідного обміну за показниками загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ); для оцінки вуглеводного обміну за показниками концентрації глюкози плазми капілярної крові, імунореактивного інсуліну (ІРІ) натще та на тлі проведення стандартизованого двогодинного перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ), гомеостатичних індексів інсулінорезистентності (НОМА-ІР), функції β -клітин підшлункової залози (НОМА β -cell), оцінки функцію ендотелію за показниками VEGF, ET-1, ГЦ, ФК, оксиду азоту (NO), стабільних метаболітів циклу оксиду азоту (NOx); інструментальні – для оцінки структури яєчників, матки вимірювали об'єм яєчників, матки, розраховували яєчниково-матковий індекс, для оцінки гемодинаміки в інтраоваріальних та маткових судинах обчислювали індекси

резистентності, пульсаційний, артеріальної перфузії, систоло-діастолічного співвідношення; статистичні – для визначення нормальності розподілу використовували показники асиметрії, ексцесу, критерії Колмогорова-Смирнова і Шапіро-Уїлкі, оцінку вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах проводили за допомогою критерію Стюдента та Манна-Уїтні, категоріальних змінних з обчисленням частот і часток (%) та χ^2 тесту, для оцінки взаємозв'язків досліджуваних параметрів проводили кореляційний та регресійні аналізи.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі на підґрунті проведеного комплексного дослідження поглиблено наукові уявлення щодо особливостей формування гормонально-метаболических ланок патогенезу репродуктивних розладів за наявності СПКЯ, а саме, функціональних змін у системі гіпофіз-яєчники-надниркові залози залежно від індексу маси тіла та помірної ГПРЛ, означено властивості характеру їх зв'язків зі станом вуглеводного й ліпідного обмінів та ендотеліальної функції. Обґрунтовано необхідність усунення метаболических розладів як одного з ключових етапів в лікуванні безпліддя при СПКЯ та розроблено концепцію вдосконалення фармакотерапевтичних підходів шляхом впливу на головні патогенетичні ланки, що істотно збільшує ефективність відновлення репродуктивної функції.

Встановлено існування розладів хронобіологічних ритмів секреції ПРЛ, а саме, відсутність нічного піку його концентрації в крові пацієток зі СПКЯ за наявності помірної ГПРЛ. Визначено, що у 50 % хворих на СПКЯ відбувається інгібування функціональної активності пінеальної залози у нічні години з формуванням піку секреції мелатоніну в ранковий час. Не виявлено асоціації між десинхронізацією циркадного ритму секреції мелатоніну та рівнем ПРЛ.

Доповнено наукові дані щодо суттєвої ролі порушень вуглеводного обміну в патогенезі СПКЯ, а саме, встановлено, що механізм розвитку порушень вуглеводного обміну при СПКЯ зумовлений поєднанням різного ступеня виразності дисфункції β -клітин підшлункової залози, зниженням чутливості тканин до інсуліну та діабетогенним впливом ПРЛ, які асоційовані з ГА. Показано, що підвищений рівень ПРЛ призводить до більш високої глікемічної відповіді на навантаження глюкозою, зростання частоти виникнення порушень толерантності до глюкози, інсулінорезистентності (ІР) та ГІ. Аргументовано існування прямої асоціації високої сили між ГІ та ГА. Доведено, що у хворих на СПКЯ за наявності нормМТ існує прихована дисфункція β -клітин підшлункової залози та ІР, які визначено за підвищенням частоти ГІ та ІР в умовах глюкозного навантаження, при збережених глікемічних відповідях на тлі проведеного перорального тесту толерантності до глюкози.

Верифіковано характер зв'язку детермінуючих складових ліпідного спектру крові з ГА при СПКЯ. Показано, що ІР і помірні ГПРЛ при СПКЯ поглиблюють порушення структури ліпідного профілю та сполучені з підвищенням частоти виникнення дисліпідемії.

Визначено дисбаланс ключових складових циклу регенерації метіоніну та синтезу цистеїну/відновленого глутатіону (ГГЦ, гіпофоліемія) у пацієток зі СПКЯ за умов збереження функції нирок, що є патогенетичним підґрунтям, зокрема через

порушення окислювально-відновленого стану клітин, для зростання рівнів ET-1 із подальшим розвитком ендотеліальної дисфункції. Аргументовано роль ГА у якості самостійного каузального чинника, який індукує підвищення ET-1 (верифікована пряма кореляційна залежність ГЦ й ET-1 від ІВА). Показано, що помірні ГПРЛ, дисліпідемія, надліМТ та ІР – додаткові фактори, що мають потенціуючий ефект на розвиток порушень ендотеліальної функції за наявності СПКЯ.

Доведена роль VEGF, як одного із ключових патофізіологічних чинників, який зумовлює розвиток СПКЯ.

Встановлено зсув метаболізму NO в бік зростання утворення сумарної кількості нітрат-нітритів, який за умов зниженої концентрації аргініну в крові, в поєднанні з ГГЦ призводить до порушення адаптивних вазодилаторних механізмів, а саме, потенціуює вазоконстрикторні реакції, що є підґрунтям до виникнення розладів яєчничкової гемодинаміки та сприяє розвитку порушень фолікулогенезу.

Визначено, що існуючі у хворих на СПКЯ клінічні та лабораторні прояви ГА та ІР асоційовані зі збільшенням продукції АМГ. Доведено, що АМГ, може бути діагностичним критерієм СПКЯ та прогностичним маркером репродуктивної відповіді на різні види терапії.

Показано, що наявні ГІ та ІР поглиблюють асоційовані з ГА структурні зміни яєчників, збільшення периферичного судинного опору в їх мікроваскулярній мережі та гіперваскуляризацію строми, притаманні СПКЯ.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати поглибили розуміння сучасної концепції патогенезу СПКЯ та слугували теоретичною передумовою для розробки і впровадження в практику охорони здоров'я уніфікованих підходів до корекції гормонально-метаболічних розладів та ендотеліальної дисфункції при лікуванні безпліддя у хворих на СПКЯ.

Обґрунтовано доцільність виділення групи інсулінорезистентних осіб серед безплідних жінок зі СПКЯ з відповідними норми показниками ІМТ (декларацийний патент на корисну модель № 43045 «Спосіб діагностики гіперінсулінемії у хворих на полікістоз яєчників» від 27.07.2009), що передбачає цілеспрямоване застосування такому контингенту хворих метформіну перед стимуляцією овуляції (декларацийний патент на корисну модель № 57151 «Спосіб лікування безпліддя у інсулінорезистентних жінок хворих на синдром полікістозних яєчників» від 10.02.2011).

Розроблено спосіб диференційованого підходу до терапії, яка потенціуює ефективність індукції овуляції у інсулінорезистентних хворих на СПКЯ з надліМТ (декларацийний патент на корисну модель № 95849 «Спосіб диференційованої терапії безпліддя у інсулінорезистентних жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників з надлишковою масою тіла» від 12.01.2015 р.).

Обґрунтовано необхідність призначення та розроблено спосіб диференційованого підходу до тривалості терапевтичного курсу ФК у жінок, хворих на СПКЯ, за наявності у них фолатної недостатності, ГГЦ, а також у випадках застосування метформіну (декларацийний патент на корисну модель № 109913 «Спосіб терапії гіпергомоцистеїнемії у неплідних жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників» від 12.09.2016 р.).

Запропоновано спосіб терапії спрямований на нормалізацію показників інтраоваріальної гемодинаміки та покращення фолікулогенезу у жінок, хворих на СПКЯ, шляхом застосування донатора NO – L-аргініну (деклараційний патент на корисну модель № 115887 «Спосіб терапії порушень фолікулогенезу у хворих на синдром полікістозних яєчників» від 25.04.2017 р.).

Запропоновано у якості маркера діагностики СПКЯ та прогностичного показника ефективності стимуляції овуляції кломіфена цитратом (КЦ) у неплідних жінок, хворих на СПКЯ, визначення рівня АМГ в крові (деклараційні патенти на корисну модель № 69378 «Спосіб діагностики синдрому полікістозних яєчників» від 25.04.2012 та № 77223 «Спосіб визначення неплідних жінок, які підлягають стимуляції овуляції кломіфена цитратом» від 11.02.2013 відповідно).

Доведено інформативність використання поєднання показників АМГ, VEGF, кількості антральних фолікулів та швидкості кровотоку в інтраоваріальних судинах для визначення виразності порушення фолікулогенезу.

Розроблено та апробовано комплекс заходів щодо корекції гормонально-метаболічних розладів у хворих на СПКЯ, застосування якого призводить до зменшення ГА, підвищення чутливості клітин до інсуліну, покращення ліпідного обміну й ендотеліальної функції та поліпшує відповіді яєчників на подальшу стимуляцію овуляції КЦ.

Дані інноваційні розробки відображені у методичних рекомендаціях «Диференційовані підходи до терапії безпліддя у хворих на синдром полікістозних яєчників з інсулінорезистентністю», «Значення антимюллерового гормону в діагностиці та прогнозуванні ефективності лікування безпліддя у хворих на синдром полікістозних яєчників» та «Використання фолієвої кислоти в комплексній терапії хворих на синдром полікістозних яєчників», які можуть бути рекомендованими для використання у практичній роботі лікарів-ендокринологів, акушерів-гінекологів та лікарів загальної практики.

Результати дослідження впроваджені в практику і використовуються в клініці та консультативній поліклініці ДУ «Інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», ДЗ «Український медичний центр акушерства, гінекології та перинатології МОЗ України» (м. Харків), Обласному центрі репродукції людини (м. Харків), КЗ «Харківський міський перинатальний центр», КЗ «Харківський міський пологовий будинок № 3», КЗ «Харківська міська поліклініка № 6», Медичний центр «Єва» (м. Харків), КЗ «Рівненський обласний ендокринологічний центр», Львівському обласному ендокринологічному диспансері, КУ «Обласний клінічний ендокринологічний диспансер» (м. Запоріжжя), Миколаївській, Кіровоградській, Сумській, Луганській, Дніпропетровській обласних клінічних лікарнях, КЗ «Барвенківська центральна районна лікарня» (Харківська область), Лохвицькій центральній районній лікарні (Полтавська область), КЗ «Міська лікарня Новоайдарського району Луганської області».

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведений інформаційний пошук, проаналізована сучасна наукова література відповідно до теми роботи, сформульовані мета та завдання дослідження та розроблено дизайн його виконання. Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження хворих із використанням інструментальних методів дослідження. Автором самостійно

призначалася терапія пацієнтам та проводилося їх динамічне спостереження. Здобувач особисто систематизувала отримані результати, провела математичний аналіз усіх отриманих результатів із використанням комп'ютерних програм, адаптованих до медичних досліджень; написала всі розділи дисертаційної роботи; підготувала до друку наукові праці та дисертаційну роботу до захисту, впровадила наукові розробки у роботу лікувально-профілактичних закладів України. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантові належить провідна частина виконаної роботи. Автор не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій. Матеріали, положення та висновки кандидатської дисертації здобувача не використовувалися при виконанні даної роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції «Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики» (Харків, 2008); конференції з міжнародною участю «Фундаментальна та клінічна ендокринологія: проблеми, здобутки, перспективи» (Восьмі Данилевські читання) (Харків, 2009); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Українська школа ендокринології» (Харків, 2009); науково-практичній конференції молодих вчених «Медицина XXI століття» (Харків, 2009); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Дев'яті Данилевські читання) (Харків, 2010); 12th European Congress of Endocrinology (Prague, 2010); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Десяті Данилевські читання) (Харків, 2011); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2011); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Одинадцяті Данилевські читання) (Харків, 2012); 15 World congress of gynecological endocrinology (Firenze, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Дванадцяті Данилевські читання) (Харків, 2013); 10 Congress of the European Society of Gynecology (Brussels, 2013); 16 World congress of gynecological endocrinology (Firenze, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Чотирнадцяті Данилевські читання) (Харків, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ультразвукової діагностики» (Скадовськ, 2015); 16th World congress on human reproduction (Berlin, 2015); науково-практичній конференції із міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (П'ятнадцяті Данилевські читання) (Харків, 2016); V конгрес Української асоціації ультразвукової діагностики (Київ, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Шістнадцяті Данилевські читання) (Харків, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Українська школа ендокринології»

(Харків, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 66 наукових праць: 33 статті (9 статей – без співавторів та 24 у співавторстві), з них 25 статей у фахових виданнях, що затверджені Міністерством освіти і науки України, 8 – у виданнях іноземних держав, 7 патентів України на корисну модель, 3 методичних рекомендацій, 23 роботи в наукових збірниках і матеріалах міжнародних та всеукраїнських конгресів, з'їздів, конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена на 427 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається із анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів, дев'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій), списку використаних джерел, який містить загальну кількість джерел – 633 та складає 73 сторінки, 3 додатків. Роботу ілюстровано 80 таблицями та 29 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Відповідно до мети і завдань роботи було обстежено 366 жінок у віці від 20 до 30 років, яким на підставі критеріїв Світового консенсусу Європейського товариства репродукції людини і ембріології та Американського товариства репродуктивної медицини (Роттердам, 2003) поставлено діагноз класичний фенотип СПКЯ.

Критерії включення у дослідження: клінічна ГА, порушення менструальної функції, первинне та вторинне безпліддя. Критерії виключення з дослідження: запальні хвороби жіночих статевих органів, порушення функції щитоподібної та надниркових залоз, мікроаденома гіпофіза, прийом гормональних комбінованих оральних контрацептивів (КОК) за шість місяців до початку дослідження, чоловічий або трубний фактори безпліддя.

Перед початком обстеження всі пацієнтки були проінформовані про характер клінічного дослідження, застосовувані препарати й можливі побічні ефекти та підписували інформовану згоду на участь.

Дослідження проводилося в клініці Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (акредитаційний сертифікат на вищу категорію від 29.05.2013 р. дійсний до 29.05.2016 р., серія МЗ № 011283, реєстраційний № 7694 та акредитаційний сертифікат на вищу категорію від 23.06.2016 р. дійсний до 22.06.2019 р. серія МЗ №013022, реєстраційний № 9467) з 2010 по 2017 рр.

Осіб, залучених у дослідження, було розподілено на групи залежно від рівня ПРЛ: 306 жінок з нормопролактинемією (НПРЛ) – концентрація ПРЛ, коливалась в межах референтних значень норми; 60 жінок з помірно підвищеним показником ПРЛ (530-795 мМО/л).

Також проводився розподіл відповідно до значення ІМТ:

1. Перша група – 178 жінок з НПРЛ й нормІМТ, (ІМТ $(22,4 \pm 0,6)$ кг/м²).

2. Друга група – 128 жінок з НПРЛ та надлМТ і Ож (ІМТ $(29,2 \pm 1,1)$ кг/м²) серед яких 90 пацієнок з надлМТ (ІМТ $(26,9 \pm 1,1)$ кг/м²) та 38 пацієнок з Ож I ступеня (ІМТ $(32,8 \pm 0,4)$ кг/м²).

3. Третя група – хворі на СПКЯ з помірною ГПРЛ (ІМТ $(26,4 \pm 1,1)$ кг/м²) серед яких 27 пацієнок з нормМТ (ІМТ $(23,2 \pm 0,6)$ кг/м²), 19 – з надлМТ (ІМТ $(26,6 \pm 0,6)$ кг/м²), 14 – з Ож I ступеня (ІМТ $(32,1 \pm 0,9)$ кг/м²).

До контрольної групи увійшли 60 здорових жінок (середній вік $(24,5 \pm 0,4)$ роки) з нормальною менструальною функцією, що звернулися для проведення обстеження перед плануванням вагітності.

Загальноклінічне обстеження включало збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження з розрахунком ІМТ, співвідношення ОТ/ОС. Наявність та ступінь Ож визначали за ІМТ, згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (2000).

Відсотковий вміст жирової та м'язової ткани досліджували за допомогою діагностичних ваг фірми «Бойрер» (Німеччина), а результати аналізували з використанням таблиць, в яких представлені показники вікових норм для жінок (Ніколаєв Д.В., 2009).

Клінічні ознаки ГА оцінювали за шкалою Феррімана-Голвея (Ferriman D., 1961), ступінь важкості вугревого висипу – за Pillsbury (Morley J.E., 2002).

Концентрацію глюкози в капілярній крові досліджували глюкозооксидазним методом за допомогою експрес-аналізатора «Biosens». Нормальним рівнем глюкози натще, згідно з методичними рекомендаціями Української асоціації кардіологів та Української асоціації ендокринологів (2009), вважали показник менший за 5,6 ммоль/л.

Для виявлення порушень вуглеводного обміну проводили стандартизований двогодинний ПТТГ. Визначали глікемію базальну та через 30, 60, 120 хвилин після навантаження глюкозою. Результати оцінювали відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (2013). Отримані глікемічні криві були розподілені на три типи: торпідна – рівень глюкози при проведенні ПТТГ через 60 хвилин після навантаження підіймався менш ніж на 50 %; іритативна глікемічна крива – рівень глюкози при проведенні ПТТГ через 30 або 60 хвилин після навантаження підіймався більш ніж в 1,7 рази; нормальна глікемічна крива – рівень глюкози відповідав показникам контрольної групи (Будрейко Е.А., 2014).

Вміст ІРІ визначали імуноферментним методом з використанням наборів фірми DRG (США) на аналізаторі “StatFax 2100” виробництва США. Верифікацію ІРІ незалежно від маси тіла проводили шляхом визначення індексів НОМА-ІР та НОМА β -cell за формулою D.R. Matthews (1985). ГІ оцінювали за базальними і стимульованими показниками ІРІ. Критеріями зниженої чутливості до інсуліну вважалась ГІ натще вище 12,5 мкОД/л та ГІ через 60 хв після навантаження 75 г глюкози (45-70 мкОД/л), через 120 хв (30-60 мкОД/л) (Манухін І.Б., 2006).

Ліпідний спектр крові досліджували шляхом використання ферментативних колориметричних методів за основними показниками: ХС, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ. Визначення ХС і ТГ проводили за допомогою наборів фірми «СпайнЛаб» (Харків, Україна), ХС-ЛПВЩ – за допомогою набору фірми «BioSystems» (Коста Брава, Іспанія). Концентрації ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ і обчислювали розрахунковим методом за загальноновизнаними формулами

(Климов А.Н., 1999). Обчислювали величини ліпідних співвідношень (ТГ/ХС-ЛПВЩ, ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ) (González-Chávez A., 2011).

Для визначення гормонального стану досліджували базальні рівні ПРЛ, ЛГ, ФСГ, Тзаг. (тест-системи фірми "Алкор Био", Росія), Е₂, Прог, ССЗГ, ДГЕА-С, 17-ОНП, Твіл., кортизолу (тест-системи фірми DRG, США), АМГ (тест-система фірми DSL, США). Рівень мелатоніну в сироватці крові визначали з використанням тест-системи Melatonin ELISA (Німеччина). Дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі "StatFax 2100" виробництва США. Вимірювання базального рівня секреції гормонів визначали на 5-7 добу самостійного або індукованого гестагенами МЦ. Рівень Прог досліджували на 22-24 добу МЦ. ІВА розраховували за загальноприйнятою формулою (Геворкян М.А., 2011):

$$ІВА = (Тзаг./ССЗГ) \times 100 \%$$

Згідно з даними національного консенсусу щодо ведення пацієнтів із ГПРЛ (2016) в якості верхньої межі норми вважали рівень ПРЛ 530 мМО/л. Рівень ПРЛ визначали двічі. Пацієнткам з ГПРЛ проводили фармакодинамічну пробу з метоклопрамідом (Гілязутдинов І.А., 2006) та візуалізацію хіазмально-селлярної області методом магнітно-резонансної томографії ("Siemens" Espree, 1.5 t).

Для оцінки функції ендотелію визначали в крові рівні VEGF («Human VEGF» фірми Invitrogen (США)), ET-1 («Biomedica Gruppe», Австрія), ГЦ (Architect system" (Німеччина)), концентрацію аргініну та стан метаболітів NO за вмістом нітрат-нітритів (NOx) (Коцюрuba А.В., 2000).

Визначення концентрації ФК в крові проводили фотометричним методом на спектрофотометрі СФ-46.

Контроль ультразвукових параметрів та доплерометричне дослідження судин яєчників і матки проводили за допомогою апарату Aloka prosound SSD-3500SX (Японія) з використанням трансвагінального датчика з частотою 7,5 МГц. Ультразвукові ознаки полікістозних яєчників визначались за рекомендацією ASRM/ESHRE. Ультразвукове дослідження проводилось на 3-5 добу та на 20-24 добу самостійного або індукованого МЦ. Діагностичним критерієм СПКЯ, вважали збільшення обсягу яєчників більше 10 см³ та наявність периферичних гіпоехогенних структур (фолікулів) діаметром 2-9 мм. В одному зрізі мало бути не менше 12 фолікулів, що не розвиваються, за відсутності ознак росту домінантного фолікула. Обчислювали яєчничково-матковий індекс, який в нормі не перебільшує 3,5, тоді як при СПКЯ його значення суттєво зростає (Демідов В.Н., 1990).

При доплерометричному дослідженні візуалізували колірні локуси, які відповідали розташуванню судин. При оцінці доплерівської кривої звертали увагу на наступні параметри: форма кривої, максимальна систолічна швидкість кровотоку, індекси, що відображають опір судинної стінки, які автоматично розраховував ультразвуковий апарат. Для дослідження перфузії матки обчислювали індекс артеріальної перфузії.

Оцінку впливу фолатної терапії на рівень гомоцистеїнемії проведено у 70 хворих на СПКЯ: першу групу склали 40 жінок з нормМТ, до другої групи увійшли 30 жінок з надлМТ та Ож. Всім пацієнткам для зменшення дефіциту фолатів та

зниження рівня ГЦ призначалась ФК в дозі 5 мг на добу впродовж 24 тижнів. Контроль здійснювався через чотири, 12 і 24 тижні прийому препарату.

Для оцінки впливу L-аргініну на показники стану ендотеліальної функції та яєчничкової гемодинаміки обстежено 40 хворих на СПКЯ. Пацієнтки отримували два курси терапії L-аргініном за наступною схемою: 1) перший етап – внутрішньовенно крапельно по 4,2 г на добу тривалістю 10 діб; 2) другий етап – у вигляді розчину для перорального прийому по 1 г три рази на добу 14 діб.

Для проведення запропонованої комплексної схеми лікування хворі на СПКЯ були розподілені на групи залежно від ІМТ, наявності ІР та ГПРЛ.

Пацієнтки з НПРЛ і надлМТ та Ож були розподілені на дві групи:

1. Група 1а – 30 хворих з наявністю ІР, які впродовж шести місяців отримували метформін в дозі 850 мг двічі на добу. Через три місяці від початку лікування метформіном додатково призначався КОК.

2. Група 1б – 30 хворих з відсутністю ІР, які впродовж шести місяців отримували КОК.

Пацієнтки з НПРЛ і нормМТ також були розподілені на дві групи:

1. Група 2а – 30 хворих з наявністю ІР, які отримували метформін у дозі 500 мг два рази на добу в комбінації з КОК тривалістю шість місяців.

2. Група 2б – 30 хворих на СПКЯ без ІР, які впродовж шести місяців приймали КОК.

Застосований при проведенні дослідження КОК мав антиандрогенний ефект та містив 0,035 мг етинілестрадіолу та 2 мг ципротерону ацетату.

Пацієнтки з ГПРЛ склали групу 3а до якої увійшли 25 жінок з ІР, що отримували комбіновану терапію: метформін у дозі по 850 мг двічі на добу в поєднанні з каберголіном в дозі 0,25 мг на тиждень для нормалізації секреції ПРЛ, впродовж шести місяців.

Пацієнтки усіх груп впродовж періоду лікування отримували ФК в дозі 5 мг на добу та два курси терапії L-аргініном за запропонованою схемою.

До груп порівняння увійшли жінки зі СПКЯ, які отримували стандартні схеми лікування: хворим з надлМТ та Ож і наявністю ІР, як з НПРЛ (група 1), так і з ГПРЛ (група 3) призначали терапію метформіном у дозі 850 мг двічі на добу тривалістю шість місяців; пацієнткам з НПРЛ та нормМТ (група 2) застосовували КОК впродовж шести місяців.

По завершенню обраного лікування та при відсутності в подальшому настання вагітності пацієнткам усіх груп призначався КЦ у дозі 50-100 мг на добу впродовж трьох циклів.

Оцінка ефективності проводилась на підставі вивчення клінічних даних, аналізу результатів інструментальних, біохімічних, гормональних показників які вивчались до та через три-шість-дев'ять місяців від початку лікування. За позитивний ефект терапії вважали зменшення клінічних проявів та лабораторних ознак ГА, відновлення регулярного овуляторного менструального циклу та настання вагітності. При відсутності позитивного ефекту від терапії протягом двох-трьох МЦ, результати оцінювалися як негативні.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакета прикладних програм StatSoft Statistica 6.1. фірми «Statsoft Inc» та «Microsoft

Office Excel». Для порівняння середніх значень величин при нормальному розподілі перемінних і гомогенності дисперсій в двох незалежних вибірках застосовували параметричний t-критерій Стюдента. Оцінка відмінностей між двома групами при вільному розподілі кількісних перемінних проводили за допомогою непараметричного U критерію Манна-Уїтні. Кореляції кількісних перемінних при лінійній залежності оцінювали з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. При непараметричному розподілі використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Порівняння частот проводили, обчислюючи критерій χ^2 -Пірсона. Для визначення ступеня детермінованості варіації критеріальної змінної предикторами застосовували множинний покроковий регресійний аналіз. Оцінку точності використання діагностичних тестів проводили методами багатofакторного аналізу з побудовою ROC-кривих і обчисленням площі під кривою. Статистично значущими вважали відмінності при рівні $P < 0,05$ (Халафян А.А., 2008).

Результати дослідження та їх обговорення. *Клінічні особливості.* При проведенні дослідження встановлено, що у хворих на СПКЯ існує клінічний поліморфізм, який відображає різні патогенетичні механізми формування даної патології. Спільними клінічними проявами для всіх обстежених були репродуктивні розлади у вигляді безпліддя, порушення МЦ та дерматологічні ознаки ГА.

У пацієток з надлМТ й Ож реєструвалось збільшення ($P < 0,001$) показників ОТ та співвідношення ОТ/ОС, яке свідчило про андройдний тип розподілу жирової тканини, та підвищення ($P < 0,001$) питомої ваги жирової маси й зниження ($P < 0,001$) питомої ваги м'язової тканини. У пацієток з нормМТ збільшення коефіцієнту ОТ/ОС відбувалось за рахунок зростання у 35,4 % обстежених показника ОТ, який перевищував нормативи IDF, що вказувало на наявність схильності до абдомінальної кумуляції жиру. Крім того, у хворих з нормМТ встановлено неоднорідний композиційний склад тіла: у 39,9 % обстежених кількість питомої ваги жирової і м'язової тканини відповідала віковій нормі, у 33,7 % існувало підвищення відсоткового вмісту жирової маси, у 26,4 % пацієток встановлено підвищений відсотковий вміст м'язової маси. Зазначено, що при наявності підвищеного відсоткового вмісту м'язової тканини спостерігались найбільш виразні клінічні прояви ГА. Доведено існування кореляційних взаємозв'язків між відсотковим вмістом жирової маси та гірсутним числом ($r = 0,244$; $P < 0,02$), тривалістю МЦ ($r = 0,211$; $P < 0,05$) й співвідношенням ОТ/ОС ($r = 0,304$; $P < 0,01$), а також між відсотковим вмістом м'язової тканини та рівнем Тзаг. ($r = 0,599$; $P < 0,001$), ССЗГ ($r = -0,634$; $P < 0,001$) і ІВА ($r = 0,617$; $P < 0,001$). Отримані результати узгоджуються з даними інших досліджень, які наголошують, що зміни відсоткової частки жирової і м'язової тканини при нормМТ можуть бути одним із клінічних проявів метаболічних та гормональних порушень (Гончарова О.А., 2013; Yildiz B.O., 2013).

За результатами порівняльного аналізу відповідних анамнестичних даних встановлено, що у жінок із нормМТ середній вік настання менархе відповідав віковій нормі, а у 66,3 % пацієток співпадав з виникненням порушень МЦ, тоді як жінок із надлМТ й Ож спостерігалось як більш раннє, так і більш пізнє менархе, при цьому у кожної другої жінки розлади МЦ виникали після періоду регулярного ритму менструацій та частково були обумовлені прогресуючим збільшенням маси тіла. Аналіз факторів, на тлі яких відбувалось становлення репродуктивної системи,

показав наявність високої частоти хронічної інфекції в періоди дитинства та пубертату, що могло в подальшому сприяти розвитку розладів менструальної функції.

Щодо пацієток з помірною ГПРЛ, то у них клінічні прояви, притаманні СПКЯ, були більш виразними. Маніфестація порушень МЦ відбувалась через чотири-шість років після менархе, частіше ($P < 0,05$) спостерігались олігоменорея та вторинна аменорея, а тривалість первинного та вторинного безпліддя була більшою ($P < 0,05$) за жінок із НПРЛ. Перебіг пубертатного періоду був обтяжений наявністю вегето-судинної дистонії, астено-невротичним синдромом, психоемоційними травмуючими факторами, які, імовірно, негативно впливали на становлення гіпоталамо-гіпофізарної функції та дофамінергічної регуляції, що, в свою чергу, могло бути підґрунтям для розвитку СПКЯ та виникнення ГПРЛ (Віхляєва К. М., 2000; Григоренко Ю.П., 2015).

Проведений аналіз анамнестичних даних підтверджує вплив спадкової обтяженості на формування патології репродуктивної системи у обстежених пацієток (Подзолкова Н.М., 2016).

Особливості гормонального стану та їх зв'язок з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів. Спільність регуляторних механізмів гормонів гіпофіза обумовлює виявлення різних комбінацій порушень їх секреції (Samer Nayek E., 2016; Rosenfield R.L., 2016). При проведенні даного дослідження встановлено, що збільшення концентрації ЛГ понад 10 МО/л має місце у 70,3 % хворих на СПКЯ з НПРЛ та у 73,3 % з ГПРЛ, а підвищення коефіцієнта ЛГ/ФСГ понад 2,5 умовні одиниці (ум. од.) – у 71,6 % пацієток з НПРЛ та у 65 % з ГПРЛ. Встановлено існування статистично значущих кореляційних зв'язків між рівнем ПРЛ і вмістом ЛГ ($r = 0,533$; $P < 0,001$) у сироватці крові, а також коефіцієнтом ЛГ/ФСГ ($r = 0,512$; $P < 0,001$), які уможливають припущення, що розлади секреції ПРЛ й підвищення продукування ЛГ у хворих зі СПКЯ мають спільне патогенетичне підґрунтя (Віхляєва К.М., 2000).

Доведено, що за наявності ГПРЛ відбувається поглиблення існуючих зрушень у вигляді зниження рівня E_2 , підвищення вмісту Тзаг., співвідношення Тзаг./ E_2 й величини ІВА у порівнянні з хворими з НПРЛ. Результати аналізу асоціативних зв'язків ПРЛ з Тзаг. ($r = 0,491$; $P < 0,001$) та з коефіцієнтом Тзаг./ E_2 ($r = 0,491$; $P < 0,001$) свідчать про вплив ПРЛ на формування ГА. Зазначені розлади андроген-естрогенового балансу у осіб з ГПРЛ супроводжуються подальшим зниженням ($P < 0,001$) концентрації ССЗГ.

Щодо рівнів кортизолу, ДГЕА-С та 17-ОНП, то, згідно отриманих даних, їх показники були в межах референтних значень норми, водночас, середні величини вірогідно перевищували показники здорових жінок. Встановлено, що ГПРЛ супроводжується значно частішим зростанням рівнів кортизолу ($\chi^2 = 15,21$; $P < 0,001$) та ДГЕА-С ($\chi^2 = 6,69$; $P < 0,05$) за величину 95 перцентілю контрольної групи. Показано, що ПРЛ більшою мірою впливає на концентрацію 17-ОНП ($r = 0,319$; $P < 0,02$) та ДГЕА-С ($r = 0,278$; $P < 0,05$), що ймовірно обумовлено присутністю рецепторів до ПРЛ в сітчастій зоні надниркових залоз (Татарчук Т.Ф., 2012).

Результати оцінки гормонального стану залежно від маси тіла свідчать, що серед осіб з нормМТ зростання показника ЛГ понад 10,0 МО/л реєструється на значно вищому рівні (89,3 %) у порівнянні з жінками з надлМТ (43,8 %; $\chi^2 = 71,85$; $P < 0,001$). Встановлено значуще більшу частоту підвищення коефіцієнту ЛГ/ФСГ

понад 2,5 ум.од. при нормМТ за таку при надлМТ (84,8 та 53,1 % відповідно; $\chi^2 = 35,24$; $P < 0,001$). При цьому не виявлено кореляційної залежності між рівнем ЛГ і ІМТ. За даними літератури у жінок зі СПКЯ за наявності ожиріння частота викидів ЛГ не порушується, але послаблюється амплітуда ЛГ-імпульсу (Pagán Y.L., 2006), що можливо обумовлено прискоренням метаболізму ЛГ (Srouji S.S., 2007), розладами стероїдогенезу в надлишковій жировій тканині (Dumesic D.A., 2013), або впливом ІР на продукцію гонадотропінів (Di Sarra D., 2013). Зазначено, що у 15,2 % хворих на СПКЯ з нормМТ та у 48,9 % пацієток з надлМТ та Ож коефіцієнт ЛГ/ФСГ не досягає 2,5 ум.од. На сьогодні вважається, що низькі значення співвідношення ЛГ/ФСГ не є приводом для виключення діагнозу СПКЯ. У літературі це пояснюється підвищеною чутливістю тека-клітин полікістозних яєчників до ЛГ, коли при високих, та нормальних рівнях ЛГ у тека-клітинах яєчників відбувається підвищення синтезу тестостерону (Pagán Y.L., 2006; Caldwell A.S.L., 2017).

Зазначено, що за наявності надлМТ та Ож посилюється відносна андрогенізація організму, що підтверджено статистично значущим зростанням ($P < 0,001$) ІВА, насамперед, за рахунок зниження ($P < 0,001$) вмісту ССЗГ та збільшенням ($P < 0,001$) співвідношення Тзаг./ E_2 , яке обумовлено посиленням ($P < 0,001$) секреції Тзаг. та зменшенням продукування E_2 ($P < 0,001$) у порівнянні з показниками осіб з нормМТ.

Верифіковано наявність активації функції надниркових залоз у хворих з надлМТ та Ож. На це вказує вірогідне зростання рівнів кортизолу ($P < 0,001$), ДГЕА-С ($P < 0,001$) та 17-ОНП ($P < 0,001$) порівняно з показниками у пацієток з нормМТ.

Діагностовано достеменне зниження ($P < 0,001$) вмісту Прог у другу фазу МЦ у хворих усіх груп спостереження порівняно зі здоровими жінками, що опосередковано вказує на наявну ановуляцію.

Добові ритми коливання гормонів забезпечують фізіологічну адаптацію організму до зовнішніх умов (Гілязутдинова І.А., 2006, Posadzki P.P., 2018). Результати проведеного дослідження демонструють зростання ($P < 0,05$) нічного рівня ПРЛ у пацієток з НПРЛ, тобто збереження його циркадного ритму, в той час як на тлі ГПРЛ показники ПРЛ залишалися однаково високими в ранкові та в нічні години. Порушення циркадного ритму мелатоніну спостерігалось з однаковою частотою у хворих з НПРЛ та ГПРЛ. В роботі не виявлено кореляційного зв'язку між рівнями ПРЛ та мелатоніну, що вказує на різні патогенетичні фактори формування розладів їх циркадних ритмів.

При визначенні рівня АМГ встановлено статистично значуще його підвищення ($P < 0,001$) в усіх хворих на СПКЯ незалежно від ІМТ та рівня ПРЛ в порівнянні з контрольною групою. Одночасно найбільший рівень АМГ зареєстровано у осіб з нормМТ ($P < 0,001$). Визначено пряму асоціацію між вмістом АМГ та клінічними проявами СПКЯ, а саме тривалістю МЦ ($P < 0,02$) і проявами андрогензалежної дермопатії ($P < 0,01$), а також гормональними показниками, порушення яких притаманне класичному фенотипу СПКЯ: рівнями ЛГ ($P < 0,001$), Тзаг. ($P < 0,001$), Твіл. ($P < 0,001$), співвідношенням Тзаг./ E_2 ($P < 0,001$) та ІВА ($P < 0,05$). Верифіковано пряму вірогідну залежність між АМГ та ДГЕА-С, однак лише в групах хворих із надлМТ та Ож ($r = 0,235$; $P < 0,02$) й за наявності ГПРЛ ($r = 0,199$; $P < 0,05$), яка, можливо, є наслідком посиленої андрогенстимулюючої дії

адренокортикотропного гормону та ПРЛ, що призводить до посилення периферичної конверсії ДГСА-С у тестостерон. Отримані результати узгоджуються з іншими дослідженнями (Гродницька О.Е., 2013; Piodromiti S., 2013; Dumont A., 2015) за даними яких рівень АМГ слід вважати маркером тяжкості СПКЯ, та переконують у тому, що концентрація АМГ, насамперед, характеризує оваріальну ГА. Встановлена асоціація між рівнями АМГ та ІРІ ($r = 0,419$; $P < 0,001$), індексом НОМА-ІР ($r = 0,472$; $P < 0,001$) демонструє ймовірний прямий вплив інсуліну на синтез АМГ клітинами гранульози. Доведений кореляційний зв'язок рівня АМГ з кількістю антральних фолікулів ($P < 0,001$), а також зі збільшенням показника співвідношення АМГ/кількість антральних фолікулів уможливорює припущення, що зростання рівня АМГ у пацієток зі СПКЯ зумовлено не тільки великою кількістю антральних фолікулів, а й збільшенням вироблення АМГ у кожному з фолікулів одночасно. Вищевикладене опосередковано засвідчує мультифакторний генез підвищеної секреції АМГ. Наявність кореляційних зв'язків між рівнем АМГ та клінічними, біохімічними, ультразвуковими особливостями притаманними СПКЯ дозволяє розглядати АМГ як діагностичний критерій СПКЯ.

У жінок зі СПКЯ верифіковано порушення толерантності до вуглеводів (41,5 %), гіперінсулінемію (43,1 %) та підвищення рівня НОМА-ІР (60,5 %). За наявності надлМТ та Ож відбувалось погіршення досліджуваних параметрів, що відображено у збільшенні частоти їх виникнення (66,1; 60,2; 84,7 % проти 18,8; 27,3; 38,3 % осіб з нормМТ відповідно; $P < 0,001$) та свідчить про внесок надлМТ і Ож у подальший розвиток розладів вуглеводного обміну. Приоритетними є дані про недостатню інформативність визначення базального рівня ІРІ та індексу НОМА-ІР, у пацієток із нормМТ, які підтверджуються статистично значущим зростанням випадків ГІ (з 27,3 до 66,4 %; $\chi^2 = 37,66$; $P < 0,001$) та ІР (з 38,3 до 71,9 %; $\chi^2 = 27,85$; $P < 0,001$) на тлі проведення ПТТГ за умов нормальних глікемічних кривих. Вищевикладене обґрунтовує доцільність проведення ПТТГ з визначенням базального і стимульованого рівнів глюкози, ІРІ та індексу НОМА-ІР хворим на СПКЯ і нормМТ, з метою своєчасної діагностики прихованих порушень.

Доведено, що наявні ГІ та ІР посилюють розлади гормонального гомеостазу, притаманні СПКЯ, а існування високовірогідної, тісної за силою зв'язку прямої кореляції між рівнями ІРІ натще та Тзаг. ($r = 0,562$; $P < 0,001$) й ІВА ($r = 0,396$; $P < 0,001$), засвідчує прямий вплив інсуліну на продукцію андрогенів яєчниками. Встановлено достеменне зниження показника ССЗГ ($P < 0,001$) у всіх обстежених хворих, водночас найнижчий ($P < 0,001$) рівень спостерігався при поєднанні надлМТ та Ож з ІР. Визначено зворотно, тісну за силою зв'язку залежність між ССЗГ та ІМТ ($r = -0,712$; $P < 0,001$), ІРІ ($r = -0,345$; $P < 0,001$), Твіл. ($r = -0,414$; $P < 0,001$), яка вказує на опосередковану роль інсуліну в утворенні вільного андрогену, шляхом пригнічення продукування ССЗГ в печінці.

При зіставленні показників вуглеводного обміну осіб з НПРЛ та ГПРЛ, у останніх спостерігалось значне підвищення рівнів ($P < 0,001$) глюкози натще, ІРІ та індексу НОМА-ІР за пацієток з НПРЛ і нормМТ та відсутніми були вірогідні розбіжності з даними жінок з НПРЛ і надлМТ. Також у обстежених з ГПРЛ значно частіше ($\chi^2 = 47,14$; $P < 0,001$) спостерігались порушення толерантності до глюкози,

які з більшою частотою виявлялись у хворих з нормМТ ніж у осіб з нормМТ та НПРЛ (66,7 % проти 18,8 % відповідно; $\chi^2 = 23,54$; $P < 0,001$), що, ймовірно, обумовлено діабетогенною дією ПРЛ (Мішарина Е.В., 2016).

Оцінка стану ліпідного обміну свідчить, що у 60,6 % осіб зі СПКЯ та НПРЛ наявні зміни вмісту в крові всіх фракцій ліпідів, які аналізувалися в даній роботі. Діагностована дисліпідемія за частотою виникнення переважала у пацієток з надлМТ та Ож (81,4 % проти 41,4 %, $P < 0,001$), тобто гіперхолестеринемія ($\chi^2 = 36,8$; $P < 0,001$), гіпертригліцеридемія ($\chi^2 = 10,0$; $P < 0,01$), гіперхолестеринемія в поєднанні з гіпертригліцеридемією ($\chi^2 = 34,3$; $P < 0,001$) та зниження рівнів ХС-ЛПВЩ ($\chi^2 = 15,9$; $P < 0,001$) реєструвались достеменно частіше за жінок з нормМТ. Доведено вірогідне зростання ($\chi^2 = 44,1$; $P < 0,001$) частоти дисліпідемії за наявності ІР. Виявлено істотне збільшення ($P < 0,01$) показників коефіцієнтів ліпопротеїдів (ТГ/ХС-ЛПВЩ, ХС/ХС-ЛПВЩ і ХС ЛПНЦ/ХС-ЛПВЩ), які використовуються для визначення нечутливості до інсуліну у хворих на СПКЯ (Ghaffarзад А., 2016).

За наявності ГПРЛ зареєстровано аналогічні зміни у ліпідному спектрі крові. Водночас, необхідно зазначити, що у пацієток з нормМТ вірогідно ($\chi^2 = 4,76$; $P < 0,05$) вищою була частота ліпідних порушень, ніж у осіб з НПРЛ. У хворих із надлМТ та Ож ліпідні розлади, а саме підвищення рівнів ХС ($P < 0,001$), ТГ ($P < 0,001$) та ХС-ЛПНЦ ($P < 0,02$), за ступенем виразності значно перевершували відповідні показники жінок з НПРЛ. Тобто, згідно отриманих у роботі даних ГПРЛ посилює існуючу дисліпідемію у цих пацієток.

Доведено мультифакторний генез виникнення порушень метаболізму ліпідів у осіб зі СПКЯ та встановлено провідну роль ГА у розвитку ліпідних розладів. Вищезазначене положення ілюструється даними, що одержані при проведенні множинного регресійного аналізу (табл.1).

Таблиця 1

Множинний регресійний аналіз ліпідного спектру крові з досліджуваними показниками, (beta, R²)

Показ- ник	ХС			ТГ			ХС-ЛПВЩ			ХС-ЛПНЦ		
	beta	R ²	P	beta	R ²	P	beta	R ²	P	beta	R ²	P
ЛГ	0,25	0,03	>0,05	0,25	0,12	>0,05	0,18	0,08	>0,05	0,34	0,33	<0,05
ФСГ	-0,17	0,03	>0,05	-0,21	0,12	>0,05	0,21	0,30	<0,05	-0,30	0,12	>0,05
ЛГ/ФСГ	0,35	0,03	>0,05	0,12	0,12	>0,05	-0,23	0,08	>0,05	0,41	0,29	<0,05
Тзаг.	0,48	0,97	<0,05	0,91	0,52	<0,05	-0,36	0,45	<0,05	-0,27	0,12	>0,05
ДГЕА-С	0,38	0,97	<0,05	0,83	0,52	<0,05	-0,15	0,08	>0,05	-0,15	0,12	>0,05
ССЗГ	-0,37	0,05	>0,05	-0,67	0,40	<0,05	0,29	0,32	<0,05	-0,49	0,37	<0,05
ІВА	0,28	0,13	>0,05	0,75	0,43	<0,05	-0,20	0,08	>0,05	0,22	0,12	>0,05
ІРІ	0,31	0,43	<0,05	0,20	0,29	<0,05	0,10	0,08	>0,05	0,10	0,12	>0,05
НОМА	0,21	0,64	<0,05	0,29	0,31	<0,05	0,18	0,08	>0,05	0,19	0,12	>0,05

ІМТ	0,13	0,38	<0,05	0,47	0,27	<0,05	0,14	0,08	>0,05	0,13	0,12	>0,05
-----	------	------	-------	------	------	-------	------	------	-------	------	------	-------

Примітки:

beta – стандартизований коефіцієнт регресії;

R^2 – коефіцієнт детермінації;

P – вірогідність похибки коефіцієнта регресії.

Ультразвукові та гемодинамічні особливості яєчників і матки, їх зв'язок гормональними й метаболічними показниками. Дослідження ультразвукових показників встановило вірогідне збільшення об'єму яєчників ($P < 0,001$), строми ($P < 0,001$), кількості антральних фолікулів ($P < 0,001$) та зменшення співвідношення об'єм яєчників/об'єм строми ($P < 0,001$) порівняно зі здоровими жінками. Збільшення об'єму яєчників, який вірогідно не розрізнявся в усіх досліджуваних групах хворих зі СПКЯ, відбувалося за рахунок як стромального, так і фолікулярного компонентів. Встановлено достовірне збільшення об'єму строми та зменшення співвідношення об'єм яєчників/об'єм строми у хворих із надліМТ та Ож ($P < 0,001$) і пацієток із ГПРЛ ($P < 0,001$), відносно показників жінок із нормМТ, що, ймовірно, зумовлено негативним впливом ГА, ступінь виразності якої у них був вірогідно вищий ніж у пацієток із нормМТ. Наявність негативної кореляційної залежності між співвідношенням об'єм яєчників/об'єм строми з Тзаг. ($r = -0,511$; $P < 0,001$), ІВА ($r = -0,499$; $P < 0,001$) та Тзаг./ E_2 коефіцієнтом ($r = -0,376$; $P < 0,001$) підтверджує це припущення. Отримані дані також вказують на діагностичну цінність визначення об'єму строми та співвідношення об'єм яєчників/об'єм строми при ультразвуковому дослідженні, як побічного показника андрогенного стану. Встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку загального об'єму яєчників з рівнем ІРІ ($r = 0,401$; $P < 0,001$), індексом НОМА-ІР ($r = 0,484$; $P < 0,001$) та негативну залежність між показником коефіцієнта об'єм яєчника/об'єм строми та концентрацією ІРІ ($r = -0,331$; $P < 0,001$), величиною індекса НОМА-ІР ($r = -0,358$; $P < 0,001$) засвідчує вплив ІР на структурні зміни в яєчниках. Відсутність статистично значущої залежності між ПРЛ та ультразвуковими показниками дозволяє припустити, що на структуру яєчників негативно впливає не сам ПРЛ, а гормональні та метаболічні розлади, які виникають у наслідок порушення його секреції.

У всіх обстежених хворих виявлено гемодинамічні розлади у вигляді підвищення індексу резистентності ($P < 0,001$), пульсаційного індексу ($P < 0,001$), та зниження систоло-діастолічного співвідношення ($P < 0,001$) інтраоваріальних судин, які засвідчують збільшення периферичного опору в мікроvasкулярній структурі яєчників, у наслідок чого відбувається збільшення кровотоку у фазу діастолі та гіперваскуляризація строми, що є патологічним підґрунтям для виникнення розладів обміну біологічно активних речовин і кисню та розвитку порушень фолікулогенезу (Смиренина І.В., 2002). Водночас, відмічено зменшення внутрішньоматкового кровотоку і зниження індексу артеріальної перфузії ($P < 0,001$), що супроводжується зменшенням товщини ендометрію ($P < 0,001$). Встановлена кореляційна залежність між показником опору судинної стінки, а саме індексом резистентності інтраоваріальних ($P < 0,001$) та маткових ($P < 0,001$) судин і Тзаг. вказує на вазоконстрикторний ефект андрогенів.

Особливості змін маркерів ендотеліальної функції та факторів, які на неї впливають. Вищевикладені гормональні та метаболічні особливості здатні обумовлювати негативні зрушення, які відіграють важливу роль у розвитку патології ендотелію (Чернуха Г.Е., 2006, Блашків Т. В., 2012, Dube R., 2016). В ході проведення дослідження поглиблено сучасні наукові погляди відносно стану ендотеліальної системи у осіб зі СПКЯ. Встановлено, що в 70 % пацієнтів із СПКЯ концентрація ET-1 в сироватці крові була вірогідно вищою за даний показник жінок контрольної групи, а зростання рівня ET-1 не залежало від ІМТ ($r = 0,038$; $P > 0,05$) та віку ($r = -0,061$; $P > 0,05$) обстежених. Підвищений рівень ET-1 у загальній групі жінок зі СПКЯ спостерігався значно ($\chi^2 = 29,27$; $P < 0,001$) частіше за наявності ІР (рис. 1).

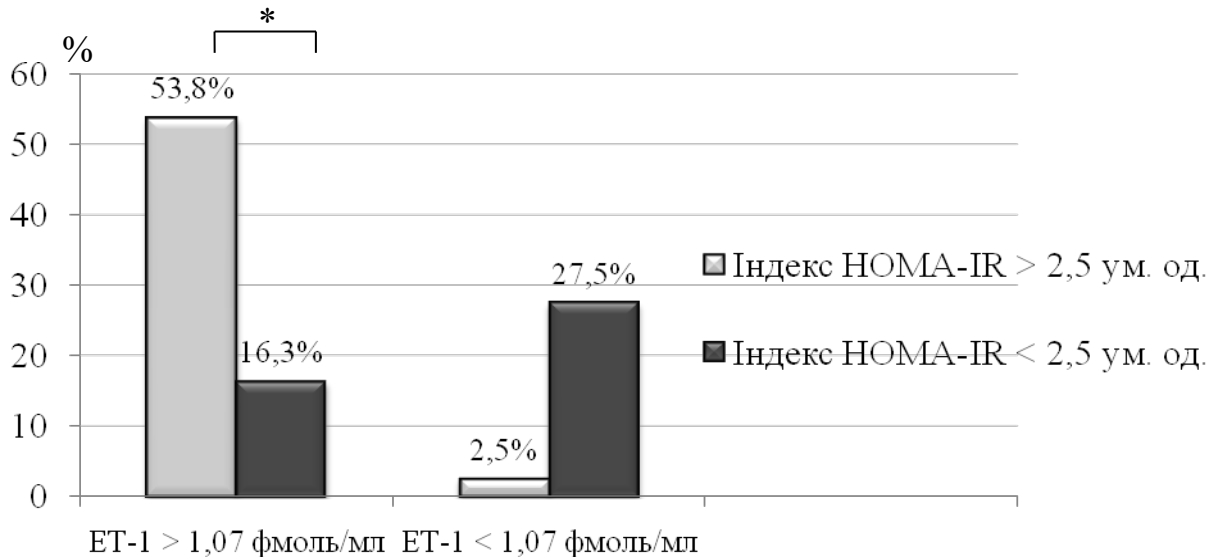


Рис. 1. Частота підвищення рівня ET-1 в залежності від наявності ІР:

* – вірогідність відмінності частоти підвищення рівня ET-1 між хворими залежно від рівня індексу НОМА-ІР ($P < 0,001$).

Водночас, проведений кореляційний аналіз не виявив зв'язку між показниками ET-1 та ІРІ, індексу НОМА-ІР, глюкози натще ні у хворих з нормМТ, ні з надлМТ та Ож. Верифіковано, що у осіб зі збільшеною концентрацією ET-1 вірогідно частіше зустрічалась гіперхолестеринемія ($\chi^2 = 6,06$; $P < 0,05$) та гіпертригліцеридемія ($\chi^2 = 5,86$; $P < 0,05$), однак кореляційної залежності між рівнем ET-1 та показниками ліпідного обміну не встановлено. Відсутність асоціативних зв'язків між ET-1 та надлМТ і Ож, ІР, дисліпідемією, за наявності зростання частоти підвищеного рівня ET-1 при означених станах, свідчить про їх другорядне значення, тобто, вони є додатковими факторами, які негативно впливають на функцію ендотелію у жінок, хворих на СПКЯ.

Проведений множинний покроковий регресійний аналіз взаємовідносин між ET-1 та гормональними показниками, розлади яких притаманні СПКЯ, встановив, що підвищення рівня ET-1 обумовлено рядом факторів, водночас, в найбільшій мірі визначається ГА. Вищенаведене положення ілюстровано даними, які представлено в таблиці 2.

Множинний покроковий регресійний аналіз концентрації ЕТ-1 з досліджуваними гормональними показниками у хворих на СПКЯ, (beta, R²)

Показник	Група, кількість обстежених								
	загальна група			ІМТ < 25 кг/м ²			ІМТ > 25 кг/м ²		
	n = 80			n = 40			n = 40		
	beta	R ²	P	beta	R ²	P	beta	R ²	P
ЛГ	0,312	0,071	>0,05	0,251	0,091	>0,05	0,291	0,089	>0,05
ФСГ	0,116	0,001	>0,05	-0,084	0,001	>0,05	0,043	0,001	>0,05
ЛГ/ФСГ	0,184	0,008	>0,05	0,113	0,017	>0,05	0,179	0,009	>0,05
T заг.	0,436	0,281	<0,05	0,579	0,413	<0,05	0,416	0,292	<0,05
E ₂	-0,298	0,208	<0,05	-0,301	0,199	<0,05	-0,238	0,225	<0,05
T заг./E ₂	0,304	0,257	<0,05	0,427	0,331	<0,05	0,291	0,232	<0,05
ІВА	0,297	0,148	<0,05	0,269	0,194	<0,05	0,357	0,105	<0,05

Примітки:

beta – стандартизований коефіцієнт регресії;

R² – коефіцієнт детермінації;

P – вірогідність похибки коефіцієнта кореляції.

В літературі механізм, за допомогою якого ГА може впливати на судинну реакцію, не має чіткого пояснення. Висловлюється припущення про існування рецепторів андрогенів в стінці судин та прямий вплив андрогенів на судинну мережу, однак не виключається й можливість опосередкованого впливу андрогенів на стан ендотелію судин через модуляцію чутливості до інсуліну (Rizzo M., 2007). В даному дослідженні верифіковано, що за наявності ГПРЛ існує статистично значуще підвищення рівня ЕТ-1 (1,76±0,11) фмоль/мл за показники осіб з НПРЛ. Виявлена високовірогідна пряма асоціація ЕТ-1 з ПРЛ (r = 0,482; P < 0,001) обґрунтовує патогенетичне значення ГПРЛ у формуванні порушень ендотеліальної функції.

Не доведено існування кореляційної залежності між ЕТ-1 та АМГ, об'ємом яєчників й кількістю антральних фолікулів, що, можливо, обумовлено молодим віком хворих і незначною тривалістю захворювання.

VEGF є одним із найважливіших чинників, який стимулює ангиогенез в яєчниках і забезпечує швидке зростання капілярної мережі під час росту та селекції фолікулів (Стрижаков А.Н., 2014; Tran H.A., 2016). Отримані результати засвідчують статистично значуще (P < 0,001) збільшення середнього рівня VEGF (218,5±8,4) пг/мл в сироватці крові хворих на СПКЯ в порівнянні з даними (73,0±2,6) пг/мл здорових жінок. Істотної різниці в показниках VEGF у осіб з нормІМТ (210,0±7,1) пг/мл та надІМТ і Ож (219,9±9,8) пг/мл не зареєстровано. Встановлена високовірогідна пряма асоціація між VEGF та ІРІ (r = 0,524; P < 0,001) у пацієток з надІМТ і Ож засвідчує існування опосередкованого впливу надлишкової маси на розвиток порушень ангиогенезу. Показано, що підвищення рівнів VEGF у жінок зі СПКЯ не залежить від показників ЛГ, ПРЛ та E₂. Відмічена наявна пропорційна залежність між VEGF та об'ємом яєчників (r = 0,741; P < 0,05), кількістю антральних фолікулів (r = 0,724; P < 0,05) і піковою систолічною швидкістю кровотоку в інтраоваріальних судинах (r = 0,485; P < 0,05) уможливує

припущення, що рівень VEGF обумовлює структурні та гемодинамічні зміни в яєчниках і, водночас, віддзеркалює ступінь їх виразності. Верифікована вірогідна ($P < 0,05$) пряма асоціація VEGF з ET-1 та ГЦ, яка не залежить від кількості антральних фолікулів, свідчить про формування ендотеліальної дисфункції у хворих зі СПКЯ ще на етапі початкових змін у фолікулярному апараті. Отримані результати дали змогу деталізувати характер вірогідних зв'язків VEGF і довели існування прямої асоціації VEGF з АМГ і Тзаг., однак, лише при кількості фолікулів в яєчниках понад 15. Показано інформативність використання поєднання показників VEGF, АМГ і Тзаг. для визначення виразності порушення фолікулогенезу. Отримані результати представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

Кореляція VEGF з різними показниками у обстежених жінок зі СПКЯ залежно від кількості антральних фолікулів, R^2 , r

Показник	Група, кількість обстежених					
	ІМТ < 25 кг/м ² , (n=40)					
	< 15 фолікулів, n=21			>15 фолікулів, n=19		
	R^2	r	P	R^2	r	P
1	2	3	4	5	6	7
ET-1	0,312	0,541	<0,05	0,359	0,578	<0,05
АМГ	0,070	0,221	>0,05	0,397	0,676	<0,05
ЛГ	0,011	0,241	>0,05	0,012	0,161	>0,05
E ₂	0,001	0,183	>0,05	0,064	0,171	>0,05
Т заг.	0,094	0,397	>0,05	0,317	0,464	<0,05
ІРІ	0,323	0,382	>0,05	0,051	0,324	>0,05
ГЦ	0,431	0,518	<0,05	0,484	0,632	<0,05

Продовження табл.3

1	2	3	4	5	6	7
ІМТ > 25 кг/м ² , (n=40)						
< 15 фолікулів, n=19			> 15 фолікулів, n=21			
ET-1	0,387	0,621	<0,05	0,476	0,688	<0,05
АМГ	0,129	0,398	>0,05	0,348	0,545	<0,05
ЛГ	0,013	0,085	>0,05	0,031	0,281	>0,05
E ₂	0,001	0,120	>0,05	0,004	0,061	>0,05
Т заг.	0,027	0,141	>0,05	0,169	0,534	<0,05
ET-1	0,293	0,492	<0,05	0,098	0,476	<0,05
ІРІ,	0,283	0,532	<0,05	0,317	0,563	<0,05
ГЦ	0,355	0,528	<0,05	0,922	0,618	<0,05

Примітки:

r – парний коефіцієнт кореляції;

 R^2 – коефіцієнт детермінації;

P – вірогідність похибки коефіцієнта кореляції.

При проведенні даного дослідження у кожній другій обстеженій, верифіковано підвищення в крові концентрації ГЦ ($10,2 \pm 0,4$) мкмоль/л відносно показників контрольної групи ($8,2 \pm 0,2$) мкмоль/л, яке не асоційовано з ІМТ, індексом НОМА-IR і рівнями ІРІ та ПРЛ. Водночас, встановлено наявність прямої залежності між ГЦ і Тзаг. ($r = 0,275$; $P < 0,02$) та коефіцієнтом Тзаг./ E_2 ($r = 0,279$; $P < 0,05$), яка засвідчує, що порушення андроген/естрогенового балансу можуть бути підґрунтям для виникнення розладів обміну ГЦ.

Трансформація ГЦ у процесі метаболізму вимагає участі ФК. Отримані результати вказують на те, що у обстежених пацієнток існує достеменно зниження концентрації ФК ($53,2 \pm 1,0$) ммоль/л за жінок контрольної групи ($65,9 \pm 2,4$) ммоль/л; $P < 0,001$). Доцільно наголосити, що найнижчі рівні ФК ($49,5 \pm 1,4$) ммоль/л діагностовано за наявності надліМТ та Ож, однак передбачуваної асоціації між показниками ФК та ІМТ не встановлено ($r = -0,11$; $P > 0,05$). Підтверджено існування зворотнього кореляційного зв'язку між концентрацією ФК і ГЦ у сироватці крові ($r = -0,258$; $P < 0,01$). Доведено наявність вірогідної прямої кореляційної залежності між ГЦ та ET-1 ($r = 0,297$; $P < 0,01$) і VEGF ($r = 0,431$; $P < 0,05$), яка передбачає, що зростання рівня ГЦ є фактором ризику формування ЕД. Показано, що визначення рівня ФК і ГЦ в сироватці крові може бути корисним індикатором прихованих порушень ендотеліальної функції та патології репродуктивної системи.

Встановлено, що у хворих на СПКЯ середня концентрація сумарної кількості нітрат-нітритів, які є непрямими показниками вмісту NO в сироватці крові, вірогідно перевищувала ($P < 0,001$) показники здорових жінок. В групах хворих із ГГЦ частота підвищеного рівня NOx була вірогідно вищою, ніж у групах жінок із нормогомоцистеїнемією ($\chi^2 = 4,7$; $P < 0,05$), але існування статистично значущого зв'язку між ГЦ та метаболітами NO ($r = 0,17$; $P > 0,05$) не доведено. Виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між підвищеним вмістом NOx і концентрацією VEGF ($r = 0,67$; $P < 0,05$). Показано, що в жінок на початковому етапі формування СПКЯ має місце дисбаланс ендотеліального контролю судинного тонуусу, а саме, існування прямого кореляційного зв'язку між показником NOx та максимальною систолічною швидкістю (V_{max}) інтраоваріального кровотоку ($r = 0,83$; $P < 0,05$) й зворотнього з пульсаційним індексом ($r = -0,69$; $P < 0,05$), що є підґрунтям до виникнення розладів інтраоваріальної мікроциркуляції та перфузії.

Доведено, що на тлі значного підвищення метаболітів NO у хворих на СПКЯ незалежно від ІМТ існує суттєве ($P < 0,001$) зниження в сироватці крові рівня аргініну – єдиного субстрату при синтезі NO в клітинах ендотеліальної оболонки судин.

Фолієва кислота в лікуванні хворих на СПКЯ. Відомо, що патогенетично обґрунтована терапія ГГЦ передбачає використання ФК (Тапільська Н.І., 2013; Maleedhu P., 2014). Водночас, щодо пацієнток зі СПКЯ, невирішеним залишається питання чітких критеріїв її призначення. У даному дослідженні ФК застосовувалась в дозі 5 мг на добу впродовж 24 тижнів. У жінок з нормМТ тіла та концентрацією ФК в межах референтних значень норми на тлі терапії зростання показника ФК в сироватці крові до значень відповідних жінкам контрольної групи спостерігалось впродовж перших чотирьох тижнів від початку лікування, у жінок з концентрацією ФК нижче референтних значень – впродовж 12 тижнів терапії. У пацієнток з

надлМТ та Ож збільшення концентрації ФК до рівня обстежених контрольної групи спостерігалось впродовж 12 тижнів незалежно від її вихідних показників (рис. 2).

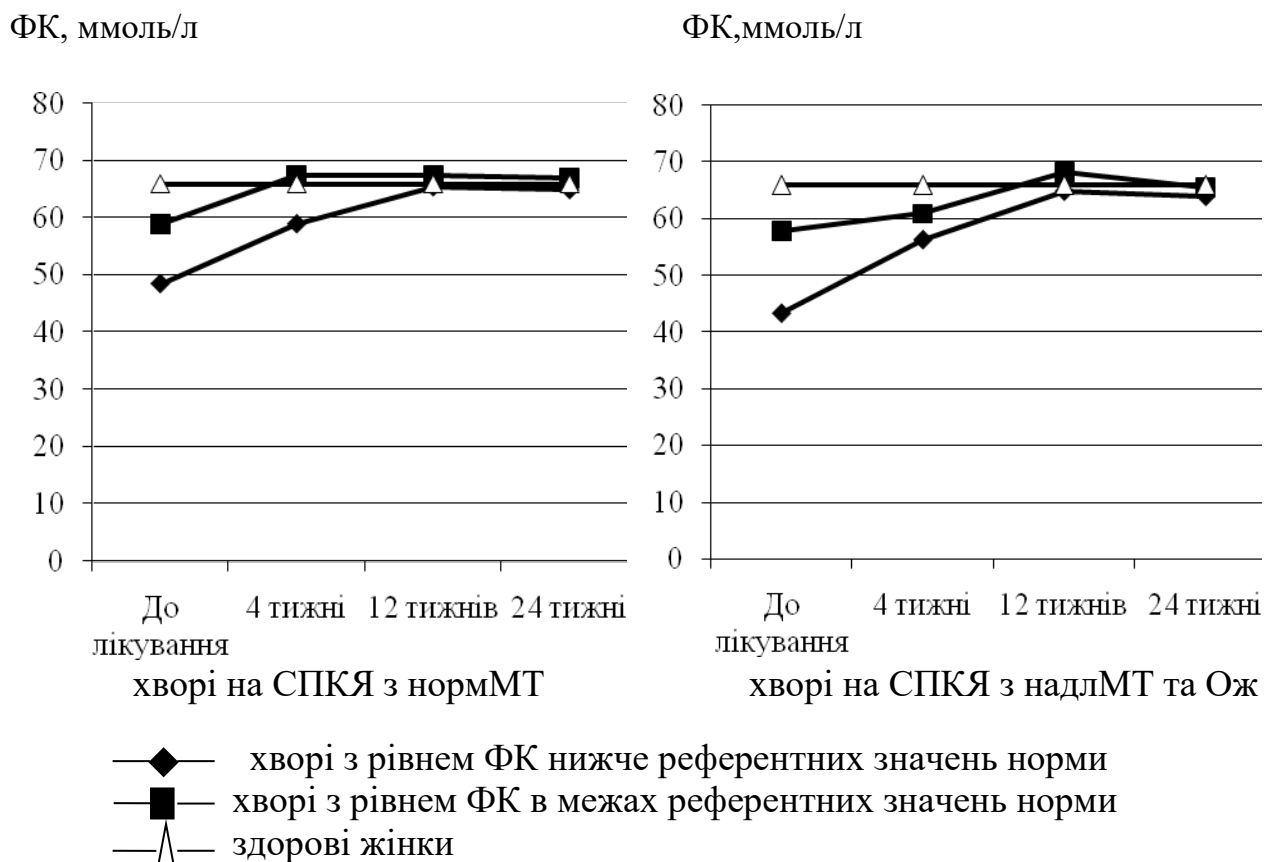
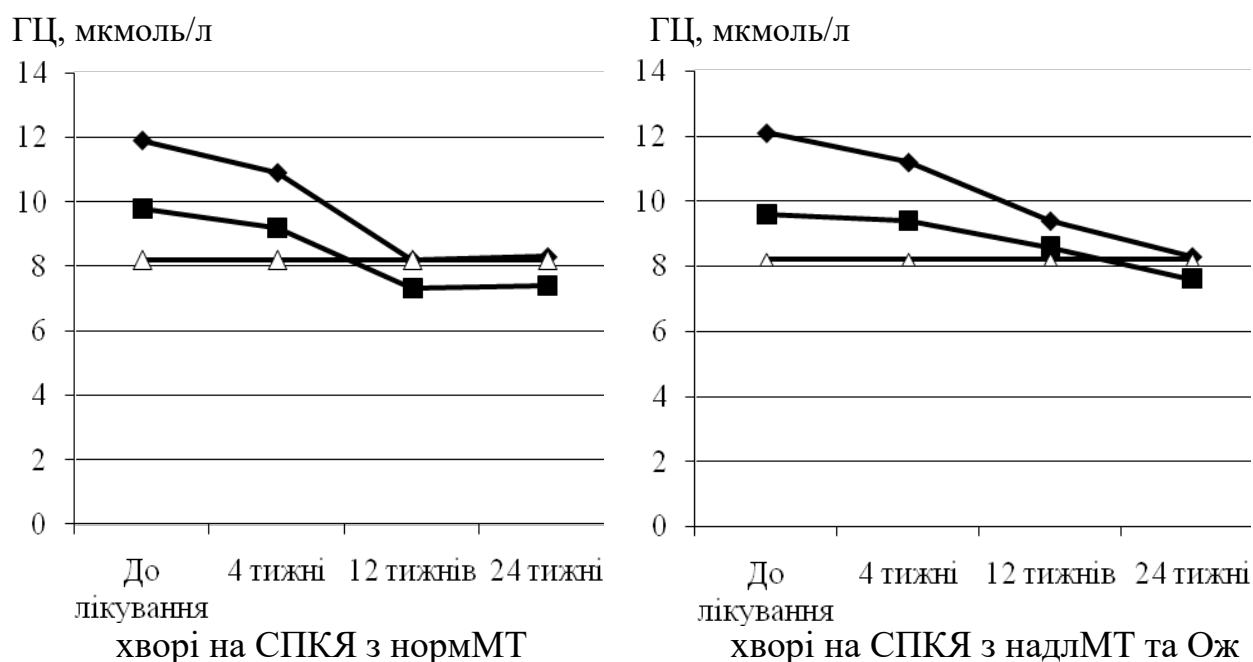


Рис. 2. Динаміка рівня фолієвої кислоти на тлі лікування хворих зі СПКЯ.

Концентрація ГЦ починала вірогідно знижуватися лише після четвертого тижня прийому ФК і досягала нормальних величин через 12 тижнів терапії у жінок з нормМТ та через 24 тижні у пацієнток з надлМТ та Ож (рис. 3).



- ◆— хворі з рівнем ФК нижче референтних значень норми
- хворі з рівнем ФК в межах референтних значень норми
- △— здорові жінки

Рис. 3. Динаміка рівня ГЦ на тлі лікування ФК хворих зі СПКЯ.

Отримані результати стали підґрунтям для персоніфікованого підходу до призначення ФК пацієнткам зі СПКЯ. Позитивний вплив терапії на концентрацію ФК та ГЦ в сироватці крові обґрунтовує доцільність використання її при лікуванні хворих на СПКЯ особливо на етапі прегравідарної підготовки.

L-аргінін в лікуванні хворих на СПКЯ. Встановлено, що використання *L-аргініну* сприяло підвищенню ($P < 0,001$) концентрації аргініну, зменшенню рівнів сумарної кількості нітрат-нітритів ($P < 0,001$), зниженню показників ET-1 ($P < 0,001$), VEGF ($P < 0,001$) та ГЦ ($P < 0,001$), що, відповідно, асоціювалося з поліпшенням функції ендотелію (табл. 4).

При проведенні оцінки впливу *L-аргініну* на ультразвукові та доплерографічні показники яєчників встановлено, що на тлі лікування знижувалась V_{max} ($P < 0,001$), індекс резистентності ($P < 0,001$) і відбувалось зменшення кількості антральних фолікулів, з'являлися фолікули діаметром до 8-10 мм, що свідчило про відновлення фолікулогенезу.

Таблиця 4

Показники ендотеліальної функції у хворих зі СПКЯ до та після лікування *L-аргініном*, (Me, Q_{25} – Q_{75})

Показник	Група, кількість хворих, термін спостереження			
	ІМТ < 25 кг/м ² , (n=20)		ІМТ > 25 кг/м ² , (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
аргінін, мкмоль/л	176,0 170,5–189,5 $P_1 < 0,001$	298,0 262,0–323,5	153,0 137,0–166,0 $P_2 < 0,001$	300,8 259,5–326,1
NO _x , мкмоль/л	4,5 4,2–5,5 $P_1 < 0,01$	4,2 3,6–4,6	5,1 4,7–5,4 $P_2 < 0,001$	3,9 3,7–4,2
ET-1, фмоль/мл	1,10 1,06–2,35 $P_1 < 0,001$	0,78 0,75–1,5	1,60 1,05–2,93 $P_2 < 0,01$	1,07 0,7–1,95
VEGF, пг/мл	210,0 152,1–257,1 $P_1 < 0,001$	109,2 89,9–128,8	240,3 198,6–270,0 $P_2 < 0,001$	134,1 116,5–173,3
ГЦ, мкмоль/л	10,4 8,9–11,2	5,7 4,9–6,5	10,9 9,7–12,6	7,2 6,3–8,6

	$P_1 < 0,001$		$P_2 < 0,05$	
--	---------------	--	--------------	--

Примітки:

P_1 – значущість відмінностей до та після лікування в групі з ІМТ < 25 кг/м²;

P_2 – значущість відмінностей до та після лікування в групі з ІМТ > 25 кг/м².

Підходи до терапії хворих на СПКЯ. На сьогодні, не існує жодного методу монотерапії, який міг би впливати на всі клінічні та ендокринно-метаболічні прояви СПКЯ. Отримані дані дозволяють науково обґрунтувати і удосконалити терапевтичні підходи до корекції гормонально-метаболічних розладів при лікуванні безпліддя з урахуванням показника ІМТ, наявності ІР, рівня ПРЛ та маркерів стану ендотеліальної функції.

Для оцінки ефективності запропонованих схем терапії хворі на СПКЯ були розподілені на групи: основні групи, в яких застосовували розроблені схеми лікування та групи порівняння, де пацієнтки отримували лише стандартну монотерапію метформіном або КОК. За наявності ІР жінкам зі СПКЯ призначався метформін в поєднанні з КОК, за наявності ГПРЛ та ІР – метформін за стандартною схемою в поєднанні з каберголіном. Хворим, у яких не було виявлено ІР, з метою зниження ГА та посилення ефективності використання КЦ, призначали КОК. З огляду на виявлену дисфункцію ендотелію комплексне лікування було доповнено призначенням препаратів L-аргініну та ФК які застосовувались за раніше вказаною схемою.

Призначення монотерапії метформіном впродовж шести місяців хворим з надІМТ та Ож і наявністю ІР призводило до позитивної динаміки показників вуглеводного обміну та суттєво не впливало і ліпідний профіль. Метформін сприяв повільному зменшенню ГА, за рахунок зростання ССЗГ та, відповідно, зниженню величин ІВА. Динаміка змін показників функції надниркових залоз не спостерігалась. Середній рівень ФК залишався зниженим, однак, зростала середня концентрація ГЦ на (17,2±0,9) %. Зазначений ефект не залежав від зниження показників ІРІ, індексу НОМА-ІР та ФК і це засвідчувало, що збільшення ГЦ могло бути пов'язано з факторами дії самого метформіну. Показники ET-1, VEGF, NO_x та аргініну не змінювались. По завершенню терапії спостерігалась лише тенденція до зниження ІМТ, коефіцієнта ОТ/ОС та питомої ваги жирової маси ($t = 1,94$; $P > 0,05$). Під час лікування в усіх жінок зберігалось безпліддя та лише після його завершення і проведення в подальшому стимуляції овуляції КЦ у 13,3 % пацієнток зареєстровано настання вагітності. Тобто, терапію метформіном можна розглядати як ад'ювантну, для посилення ефективності застосування КЦ.

У жінок з нормІМТ, призначення КОК, призводило до зниження рівнів ЛГ та андрогенів, зростання рівня ХС ($P < 0,001$), ТГ ($P < 0,001$), ХС-ЛПНЩ ($P < 0,01$) та не впливало на показники ХС-ЛПВЩ, ІРІ, індексу НОМА-ІР. По завершенню терапії вірогідно підвищувалась ($P < 0,02$) концентрація ГЦ та була відсутньою динаміка показників ET-1, VEGF, NO_x, аргініну. Лікування мало позитивний вплив на клінічні ознаки андрогенізації, що проявлялося зменшенням ($P < 0,01$) гірсутного числа та зменшенням частоти виникнення акне. По завершенню монотерапії КОК, лише у 10,0 % жінок настала вагітність. Водночас, застосування КОК призводило до підвищення ефективності стимуляції овуляції КЦ в

подальшому, про що свідчить настання вагітності ще у 20,0 % раніше резистентних до кломіфену пацієнок. Таким чином, після завершення всіх етапів терапії відновлення фертильності мало місце у 30,0 % жінок.

Комбінована терапія у хворих з ІР через шість місяців призводила до вірогідного зниження концентрації ЛГ, співвідношення ЛГ/ФСГ, рівнів андрогенів (Тзаг., Твіл.) коефіцієнтів Тзаг./Е₂ та ІВА та, водночас, до зростання вмісту Е₂ порівняно з жінками, які отримували монотерапію метформіном. Встановлено, що застосування запропонованої терапії забезпечувало позитивні зміни вуглеводного обміну, а саме зниження показників базального ІРІ, індексу НОМА-ІР та ІРІ після навантаження глюкозою, які можливо пояснити зменшенням рівнів андрогенів та підвищенням ССЗГ. Зазначено, що у пацієнок із нормМТ лікування мало більшу ефективність щодо нормалізації вуглеводного обміну ніж при надлМТ та Ож. Комбінована терапія сприяла збільшенню рівнів ХС-ЛПВЩ (P < 0,001), зменшенню (P < 0,001) концентрації ТГ та коефіцієнтів ліпопротеїдів ТГ/ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ. Отже, призначений комплекс мав метаболічні переваги при лікуванні хворих на СПКЯ. Додавання ФК супроводжувалось зростанням її концентрації в сироватці крові та зниженням рівня ГЦ. Розроблена схема терапії, до складу якої входив L-аргінін сприяла зниженню показника ЕТ-1 (P < 0,05), VEGF (P < 0,001) та NO_x (P < 0,02) та підвищенню концентрації аргініну (P < 0,001). Крім того, призначення запропонованої терапії хворим з надлМТ та Ож супроводжувалось вірогідним (P < 0,05) зниженням ІМТ, співвідношення ОТ/ОС та питомої ваги жирової маси. Призначення комплексної терапії хворим з надлМТ супроводжувалось настанням вагітності у 53,3 % жінок. Після завершення наступного етапу лікування зі застосуванням КЦ вагітність настала ще у 26,7 % пацієнок. Загалом, запропонована терапія призвела до вагітності у 80,0 % жінок з надлМТ. Серед хворих з нормМТ завагітніли 50,0 % жінок, а після стимуляції овуляції КЦ ще 23,3 % пацієнок, тобто лікування сприяло відновленню фертильності у 73,3 % пацієнок.

У хворих без ІР на тлі терапії КОК в комбінації з ФК та L-аргініном на прикінці лікування не виявлено погіршення показників вуглеводного обміну та, водночас, зазначено часткову нормалізацію ліпідного обміну: зменшення рівня ТГ і зростання ХС-ЛПВЩ (P < 0,001). Відмічено підвищення рівня ФК (P < 0,001) та зниження концентрації ГЦ (P < 0,001). Встановлено вірогідне зниження (P < 0,001) показника VEGF та зростання аргініну (P < 0,001), що сприяло поліпшенню функції ендотелію. Спостерігалось зменшення рівнів ЕТ-1 (P < 0,05), але їх значення не досягали середнього показника здорових жінок, що свідчило про збереження активації ендотеліальної системи. Після основного етапу лікування, серед хворих з надлМТ та Ож у 46,7 % настала вагітність. Призначення КЦ призвело до вагітності ще у 23,3 % пацієнок, тобто загалом завагітніли 70,0 % жінок. У хворих з нормМТ по завершенню терапії вагітність настала у 53,3 %. Після призначення КЦ завагітніли ще 23,3 % пацієнок та на момент завершення дослідження вагітність настала у 76,6 % жінок.

Традиційними препаратами для лікування ГПРЛ протягом останніх років є агоністи дофамінових рецепторів, однак, при лікуванні хворих зі СПКЯ, питання їх призначення дотепер залишаються не вирішеними (Татарчук Т. Ф., 2010, Ghaneei A., 2015). Пацієткам зі СПКЯ та ГПРЛ при наявності ІР впродовж 6 місяців призначали розроблену схему лікування до складу якої входив метформін в поєднанні з

каберголіном. Встановлено, що зазначена терапія сприяла вірогідному ($P < 0,001$), зменшенню рівнів ПРЛ, ЛГ, коефіцієнту ЛГ/ФСГ, Тзаг. та зростанню концентрації E_2 , ССЗГ і, як наслідок, зменшенню ІВА. Застосування каберголіну призводило також до зменшення рівня кортизолу на $(17,8 \pm 0,3) \%$ ($P < 0,001$) та ДГЕА-С на $(7,8 \pm 0,2) \%$ ($P < 0,001$). Призначена терапія дала змогу досягти більш суттєвого ($P < 0,001$) зниження ІРІ та індексу НОМА-ІR ніж монотерапія метформіном. Показники ліпідів мали позитивну динаміку не лише відносно їх базальних рівнів, а й порівняно з відповідними даними жінок з ГПРЛ, які отримували тільки метформін. Через шість місяців від початку лікування було досягнуто зниження рівнів ГЦ ($P < 0,001$), ET-1 ($P < 0,05$), VEGF ($P < 0,001$) і підвищення показників ФК ($P < 0,001$) та аргініну ($P < 0,001$). По завершенню терапії спостерігалось зниження ІМТ на $(8,6 \pm 0,3) \%$ ($P < 0,05$), співвідношення ОТ/ОБ на $(4,8 \pm 0,1) \%$ ($P < 0,05$) та зменшення вмісту жирової тканини ($P < 0,01$). Призначення розробленої схеми терапії з каберголіном супроводжувалось настанням вагітності у 44,0 % жінок. Після стимуляції овуляції КЦ загальна кількість вагітностей збільшилась до 56,0 %.

У наявній літературі побутує припущення, що критерієм тяжкості захворювання може бути підвищення рівня АМГ. Водночас, на сьогоднішній день в стадії вивчення знаходиться прогностичне значення АМГ для відповіді яєчників при застосовуванні різних схем терапії (Grynnerup A.G., 2014; Dumont A., 2015; Bhide P., 2016). Слід зазначити, що в пацієток, які отримували стандартну монотерапію метформіном, середній рівень АМГ практично не змінювався, тоді як, на тлі запропонованих комбінованих схем терапії спостерігалось його вірогідне зниження, однак, наприкінці лікування в усіх групах хворих цей показник залишався вищим за середній показник контрольної групи ($P < 0,001$).

Результати досліджень показали, що базальний рівень АМГ до призначення лікування в 72 жінок, які позитивно відповіли на проведену терапію настанням вагітності, у середньому склав $(9,9 \pm 0,1)$ нг/мл та був вірогідно ($P < 0,001$) нижчим, ніж у жінок, які не отримали очікуваного ефекту $(18,7 \pm 0,3)$ нг/мл. Встановлено, що по завершенні шести місяців застосування обраної терапії при нормалізації ритму МЦ рівень АМГ у середньому дорівнював $(8,5 \pm 0,2)$ нг/мл; при відновленні овуляторних МЦ показник АМГ складав $(7,3 \pm 0,2)$ нг/мл; при відновленні фертильності, концентрація гормону в середньому становила $(5,3 \pm 0,2)$ нг/мл. Доведено існування статистично значущого зворотнього кореляційного зв'язку ($r = -0,42$; $P < 0,001$) між умістом АМГ у сироватці крові до початку стимуляції овуляції та настанням вагітності.

Аналіз ROC кривої для вивчення прогностичного потенціалу сироваткових рівнів АМГ у хворих на СПКЯ показав, що концентрацію АМГ 10,3 нг/мл ($AUC = 0,953$, чутливість 94 %, специфічність 89,5 %) до початку лікування можна вважати пороговою щодо позитивної відповіді на консервативну терапію, а зниження показника АМГ на тлі терапії не менш, ніж на 50 % є сприятливим прогностичним критерієм щодо відповіді на стимуляцію овуляції КЦ (рис. 4).

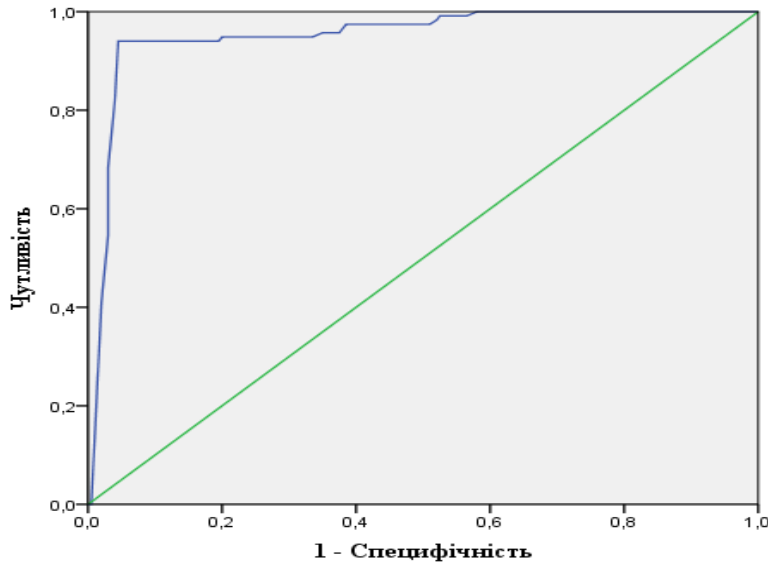


Рис.4. Аналіз прогностичної оцінки рівнів АМГ за результатами ROC кривої.

До початку терапії рівень VEGF в усіх досліджуваних групах істотно не розрізнявся та значно перевищував показники здорових жінок. Застосування комплексної терапії, призводило до суттєвого зниження рівня VEGF. Встановлено, що у пацієток, які позитивно відповіли на терапію настанням вагітності рівень VEGF в середньому склав $(112 \pm 4,6)$ пг/мл, тобто спостерігалось зниження концентрації VEGF на 51,3 % від показника до початку лікування. Доведено наявність статистично значущого зворотнього кореляційного зв'язку між вмістом VEGF в сироватці крові до початку стимуляції овуляції та настанням вагітності ($r = -0,461$; $P < 0,001$).

Високі базальні показники АМГ та VEGF, які зберігались в більшості хворих на тлі терапії при значному зниженні рівнів андрогенів указують на наявність виразних змін у фолікулярному апараті яєчників.

Терапія метформіном продемонструвала помірний позитивний вплив на структуру яєчників, а саме зменшення об'єму яєчників $(14,9 \pm 0,7)$ % за рахунок зменшення стромального компоненту на $(38,3 \pm 1,2)$ %. Виявлена кореляційна залежність між ступенем зниження об'єму яєчників та ІРІ ($r = -0,387$; $P < 0,05$) засвідчує, що зареєстровані зміни є епіфеноменом покращення метаболічного стану, однак не слід виключати й прямий вплив на яєчник метформіну, оскільки останній безпосередньо пригнічує утворення андрогенів в тека клітинах та може призводити до зменшення об'єму яєчників шляхом зменшення внутрішньояєчникових стромальних андрогенів. При цьому не спостерігалось впливу метформіну на фолікулярний апарат яєчників, ультразвукові показники матки та індекси судинного опору інтраоваріального та маткового кровотоку.

Монотерапія КОК призводила до зменшення ГА, що супроводжувалось позитивними змінами ультразвукових показників яєчників (зменшення об'єму яєчників, строми, зростання співвідношення об'єм яєчників/об'єм строми та зменшення кількості антральних фолікулів) та матки (збільшення її об'єму, товщини ендометрію та зменшення яєчничково-маткового індексу), водночас, не мала впливу на

доплерометричні показники інтраоваріального та маткового кровотоку та індекс артеріальної перфузії. Отже вищевикладене свідчить про недостатній позитивний ефект даних видів терапії.

При застосуванні удосконаленої схеми лікування виявлено більш виражену позитивну динаміку ультразвукових параметрів у вигляді зменшення об'єму яєчників, яке відбувалось за рахунок стромального і фолікулярного компонентів в наслідок зменшення ГА та ІР. В даному дослідженні доведено наявність корелятивних зв'язків ($P < 0,05$) між ступенем зниження об'єму яєчників та ІРІ, Тзаг., ІВА, а також ступенем зменшення кількості антральних фолікулів та Тзаг., ІВА й ступенем зниження рівня АМГ. Разом з цим, встановлено, що на тлі терапії спостерігалось збільшення ($P < 0,05$) об'єму матки, товщини ендометрію, зменшення ($P < 0,05$) яєчничково-маткового індексу, що було обумовлено покращенням показників андроген-естрогенового співвідношення у бік зменшення ГА. Призначення розроблених схем лікування призводило до зниження ($P < 0,05$) індексів судинного опору інтраоваріального кровотоку, що засвідчувало тенденцію до його відновлення та сприяло відновленню фолікулогенезу. Інтегральний аналіз міжсистемних взаємовідносин дозволив виявити кореляційну залежність ($P < 0,05$) між ступенем зниження VEGF та ступенем зниження індексів судинного опору інтраоваріального кровотоку. Зниження індексів судинного опору відбувалось й в маткових артеріях та супроводжувалось збільшенням індексу артеріальної перфузії. Покращення артеріальної перфузії матки сприяло формуванню функціонально активного (рецептивного) ендометрія, який є необхідною умовою для імплантації ембріона.

На підставі проведених досліджень було розроблено алгоритм корекції гормонально-метаболічних розладів та порушення функції ендотелію при лікуванні безпліддя у хворих на СПКЯ (рис. 5).

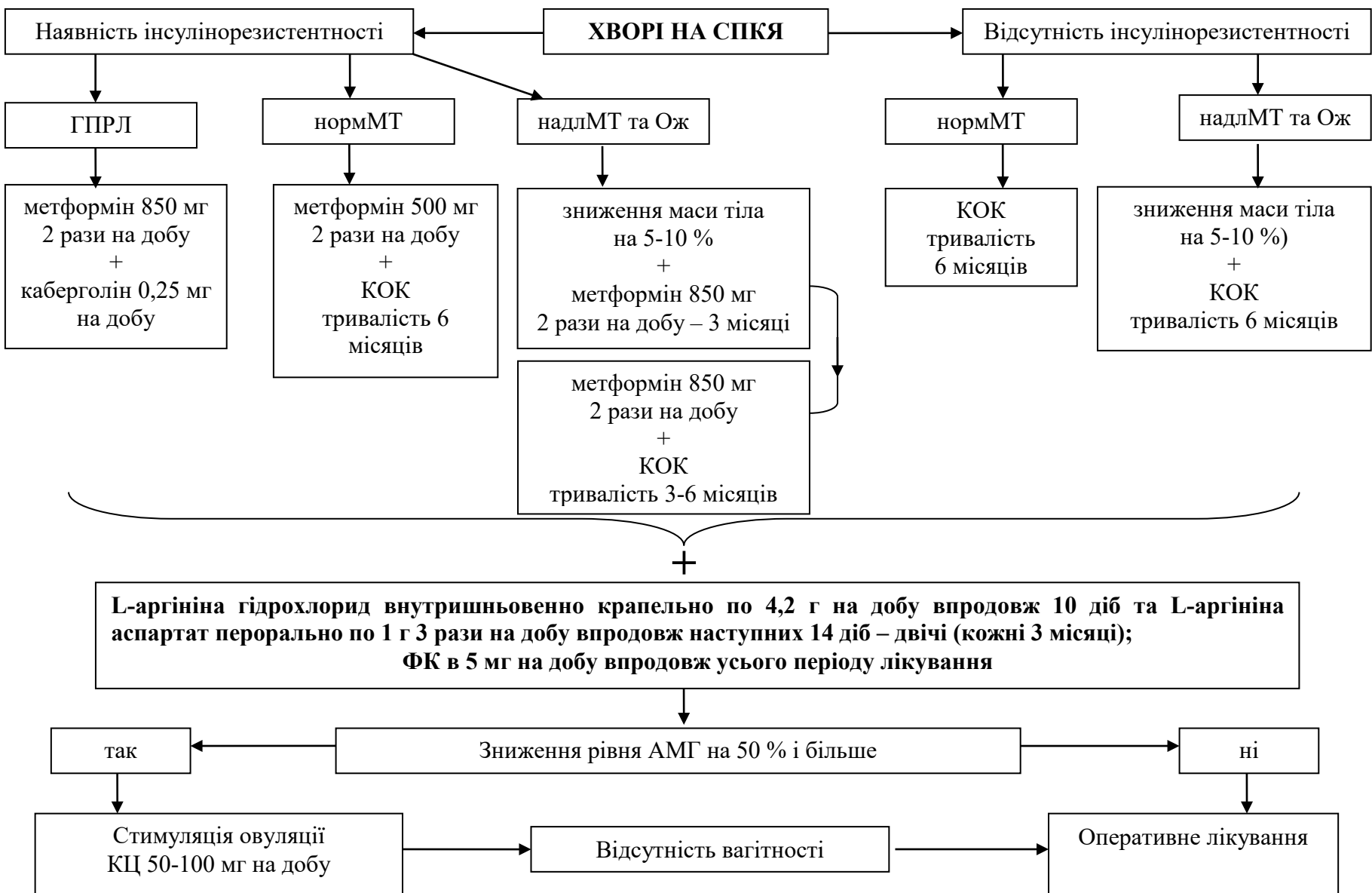


Рис. 5. Покроковий алгоритм корекції гормонально-метаболических розладів та порушення ендотеліальної функції при лікуванні безпліддя у хворих з класичним фенотипом СПКЯ.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та подано нове вирішення актуальної проблеми репродуктивної ендокринології, а саме, визначення гормонально-метаболічних аспектів патогенезу, особливостей стану ендотеліальної функції при безплідді у жінок зі СПКЯ та обґрунтування удосконалених підходів до фармакотерапевтичної корекції виявлених порушень.

1. У неплідних жінок, хворих на СПКЯ, характерною ознакою є порушення центральної ланки системи гіпофіз-яєчники та активація стероїд-синтезуючої функції надниркових залоз. Доведено, що розвиток надлишкової маси тіла призводить до поглиблення ГА за рахунок підвищення рівнів Тзаг., Твіл., ДГСА-С, збільшення величин ІВА та коефіцієнту Тзаг./Е₂, а також посилення утворення кортизолу.

2. У 16 % неплідних жінок зі СПКЯ зареєстроване помірне підвищення рівня ПРЛ, яке поєднується з гормональними змінами, притаманними класичному фенотипу захворювання, та негативно впливає на стан системи гіпофіз-яєчники-надниркові залози. Встановлено, що при помірній ГПРЛ відсутній нічний пік зростання рівня ПРЛ, характерний для нормопрولاктинемії. Показано, що у хворих на СПКЯ добовий ритм секреції ПРЛ не асоційований з циркадним ритмом секреції мелатоніну.

3. У жінок із класичним фенотипом СПКЯ встановлено порушення толерантності до вуглеводів (41,5 %), ГІ (43,1 %) та підвищення індексу НОМА-IR (60,5 %), що асоційовано з ІМТ та посилює ГА. Доведено існування прихованої ІР у хворих з нормальною масою тіла. Наявність помірної ГПРЛ сприяє зростанню частоти порушення толерантності до вуглеводів (70 %), ГІ (58,3 %) та ІР (83,3 %) незалежно від ІМТ. Все це необхідно враховувати при виборі персоналізованої терапії.

4. У 60,6 % неплідних жінок зі СПКЯ визначаються порушення ліпідного обміну з підвищенням атерогенних та зниженням рівнів антиатерогенних фракцій ліпідів, які поглиблюються за наявності ІР та зростання маси тіла. Встановлено, що одним із провідних факторів формування ліпідних порушень є притаманна СПКЯ гіперандрогенемія. У осіб з помірною ГПРЛ розвиток дисліпідемії головним чином обумовлений наявністю ГА та ГІ, ІР.

5. У хворих на СПКЯ біохімічна ГА асоціюється зі структурними змінами в яєчниках у вигляді збільшення стромального та фолікулярного компонентів, а також із розладами яєчкової гемодинаміки, які полягають у зростанні периферичного судинного опору в інтраоваріальній мережі, підвищенні кровотоку в фазу діастолі, гіперваскуляризації строми, що є підґрунтям для розвитку патологічного фолікулогенезу. Наявність ІР поглиблює структурні зміни в яєчниках, про що свідчить встановлений зв'язок між загальним об'ємом яєчників, коефіцієнтом об'єм яєчника/об'єм строми із показником рівня ІРІ.

6. У молодих жінок зі СПКЯ має місце зростання в крові ЕТ-1, яке не залежить від ІМТ та свідчить про формування ЕД. Предикторами розвитку порушень функції ендотелію в цього контингенту хворих є ГА та підвищення

рівня ПРЛ. Дисліпідемія та ІР є додатковими чинниками, які негативно впливають на функцію ендотелію.

7. У хворих на СПКЯ встановлено підвищення рівня VEGF в крові, який позитивно корелює з об'ємом яєчників та піковою систолічною швидкістю інтраоваріального кровотоку. Виявлена позитивна статистично значуща кореляція між показниками рівнів VEGF та ET-1, яка не залежить від кількості фолікулів, свідчить про формування ЕД у хворих зі СПКЯ на етапі ще початкових змін у фолікулярному апараті. Встановлено існування позитивного кореляційного зв'язку між рівнями VEGF та АМГ у крові в осіб з кількістю фолікулів в яєчниках понад 15, який вказує, що рівень VEGF, як і АМГ, може відображати ступінь виразності порушення фолікулогенезу.

8. У 53,8 % жінок зі СПКЯ визначається ГГЦ, предиктором формування якої є дефіцит ФК та порушення андроген-естрогенового балансу. Існування позитивної кореляції між рівнями ГЦ та ET-1 ($r = 0,297$; $P < 0,01$) й VEGF ($r = 0,431$; $P < 0,001$) свідчить, що ГГЦ є фактором ризику формування ЕД, яка може призводити до порушення кровопостачання яєчників та ановуляції.

9. Застосування метформіну при лікуванні хворих на СПКЯ з ІР впродовж шести місяців призводить до вірогідного зниження рівня ІРІ, індексу НОМА-ІР, підвищення концентрації ССЗГ та зменшення величин ІВА. Метформін суттєво не впливає на ІМТ, показники ліпідного спектра, рівні ET-1, VEGF, ФК, аргініну, водночас спричиняє зростання вмісту ГЦ у крові, що необхідно враховувати при корекції метаболічних розладів у безплідних жінок.

10. Зростання рівня ГЦ при застосуванні метформіну та КОК у неплідних жінок зі СПКЯ передбачає додавання до терапії ФК, що сприяє нормалізації вмісту ГЦ в крові та запобігає погіршенню функції ендотелію.

11. У жінок зі СПКЯ незалежно від ІМТ відбувається суттєве зниження рівня аргініну в крові, що є фактором ризику формування ЕД. Призначення такому контингенту хворих L-аргініну призводить до вірогідного зниження концентрації ET-1, VEGF та ГЦ на тлі суттєвого зростання аргініну в крові, що супроводжується позитивними гемодинамічними змінами в яєчниках та показниках фолікулогенезу.

12. У хворих на СПКЯ встановлено зростання секреції АМГ, яке асоційоване з клінічними та гормональними проявами ГА й ІР і не залежить від рівня ПРЛ. Наявність кореляційних зв'язків між концентрацією АМГ у крові та гормональними й ультразвуковими показниками, зміни яких притаманні СПКЯ, дозволяє розглядати його як діагностичний маркер захворювання. Доведено, що концентрацію АМГ не більше 10,3 нг/мл у крові до початку лікування безпліддя, а також зниження показника АМГ не менше, ніж на 50 % на тлі терапії гормонально-метаболічних розладів можна вважати сприятливим прогностичним критерієм щодо подальших заходів спрямованих на відновлення овуляції.

13. Запропонована комбінована терапія (метформін, КОК, ФК, L-аргінін, каберголін) супроводжується виразним зниженням гіперандрогенемії, нормалізацією рівня ПРЛ, зменшенням метаболічних порушень, покращенням стану ендотеліальної функції, гемодинаміки матки та яєчників, що обгунтовує

доцільність її використання в комплексі лікувальних заходів, спрямованих на корекцію порушень репродуктивної функції у жінок зі СПКЯ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Перед початком лікування безпліддя пацієнткам зі СПКЯ доцільно проводити обстеження для виявлення супутніх метаболічних і ендокринних розладів, порушень стану ендотеліальної функції та здійснювати вчасну корекцію наявних змін з метою підвищення ефективності терапії, спрямованої на відновлення овуляції.

2. З метою ранньої діагностики прихованих порушень вуглеводного обміну, проведення профілактичних заходів і вчасного призначення адекватного лікування всім хворим зі СПКЯ, незалежно від ІМТ, необхідно проводити ПТТГ із оцінкою як базального, так і стимульованого (через 120 хв після навантаження 75 г глюкози per os) рівнів глюкози та інсуліну в крові та визначенням індексу НОМА-ІR.

3. Для раннього виявлення дисфункції ендотелію у жінок зі СПКЯ та проведення своєчасних заходів щодо їх корекції, з метою покращення фолікулогенезу доцільно визначати рівні ET-1, ГЦ, аргініну та VEGF у крові.

4. У хворих на СПКЯ з надлМТ та Ож за наявності ІР терапію слід починати зі застосування метформіну у дозі 850 мг двічі на добу. Через три місяці від початку лікування метформіном додатково призначається КОК із антиандрогенним ефектом впродовж наступних трьох місяців. За умов відсутності ІР, із метою зниження ГА, рекомендовано застосовувати монотерапію КОК впродовж шести місяців.

5. Лікування хворих на СПКЯ з нормМТ та наявністю ІР варто проводити метформіном у дозі 500 мг двічі на добу в комбінації з КОК із антиандрогенним ефектом впродовж шести місяців.

6. Пацієнткам зі СПКЯ та ІР за наявності лабораторних ознак помірної ГПРЛ рекомендовано призначати комбіновану терапію: метформін у дозі по 850 мг двічі на добу в поєднанні з каберголіном у дозі 0,25 мг на тиждень. Концентрацію ПРЛ необхідно контролювати щомісяця, критерієм відміни каберголіну є зниження рівня ПРЛ більш, ніж на 50 % від базального рівня.

7. Враховуючи дефіцит фолатів та асоційований із ним підвищений вміст ГЦ у сироватці крові хворим на СПКЯ доцільно призначати ФК у дозі 5 мг на добу: для жінок із нормМТ не менше 12 тижнів, для пацієток із надлМТ та Ож – 24 тижні лікування. При застосуванні метформіну, КОК або в комплексній схемі терапії гормональних та метаболічних порушень ФК слід призначати впродовж усього періоду лікування.

8. Для покращення метаболічного стану, підвищення чутливості клітин до інсуліну, відновлення структури й функції ендотелію пацієнткам зі СПКЯ доцільно застосовувати L-аргінін у два етапи: спочатку L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно крапельно по 4,2 г на добу впродовж 10 діб, потім L-аргініну аспартат у вигляді розчину для перорального прийому по 5 мл тричі на добу

впродовж 14 діб. Рекомендовано повторне призначення запропонованого курсу лікування через три-чотири місяці.

9. В якості маркера діагностики та прогностичного показника ефективності консервативної терапії, перед плануванням вагітності при СПКЯ, запропоновано досліджувати концентрацію АМГ в сироватці крові. Прогностично сприятливим щодо заходів, спрямованих на відновлення овуляції, варто вважати рівень АМГ не більше 10,3 нг/мл або зниження даного показника на тлі комплексної консервативної терапії гормонально-метаболічних розладів не менше, ніж на 50 % від початкових значень.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Архипкіна Т. Л., Любимова Л. П., Хижняк О. О. Нарушения гормонального статуса и углеводного обмена у больных с поликистозом яичников. *Пробл. эндокрин. патології*. 2009. № 1. С. 25-30. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, участь у обговоренні даних та формулюванні висновків).

2. Архипкіна Т. Л., Любимова Л. П. Діагностична цінність фармакодинамічної проби з метоклопрамідом для уточнення функціонального стану лактотрофів у жінок з різними формами безпліддя. *Пробл. эндокрин. патології*. 2009. № 3. С. 45-49. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, концепція роботи, участь у обговоренні даних та формулюванні висновків).

3. Архипкіна Т. Л., Горбач Т. В., Любимова Л. П. Характер циркадных ритмов мелатонина и пролактина у больных синдромом поликистозных яичников. *Пробл. эндокрин. патології*. 2009. № 4. С. 26-31. (Дисертанту належить розробка ідеї і плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі та їх обговоренні, формулюванні висновків).

4. Архипкіна Т. Л., Любимова Л. П., Каленик Е. И. Роль пролактина в формировании нарушений углеводного обмена у больных синдромом поликистозных яичников. *Пробл. эндокрин. патології*. 2010. № 1. С. 38-44. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

5. Архипкіна Т. Л., Любимова Л. П., Зайцева Л. І. Терапія ендокринних порушень та відновлення репродуктивної функції в інсулінорезистентних хворих на синдром полікістозних яєчників. *Пробл. эндокрин. патології*. 2010. № 2. С. 41-48. (Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

6. Архипкіна Т. Л., Любимова Л. П., Тяжелова О. В. Значение антимюллерова гормона в диагностике синдрома поликистозных яичников. *Пробл. эндокрин. патології*. 2011. № 3. С. 11-17. (Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі

даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

7. Архипкина Т. Л., Любимова Л. П., Алексеева И. И. Оптимизация методов лечения больных синдромом поликистозных яичников с инсулинорезистентностью и гиперпролактинемией. *Міжнар. мед. журн.* 2011. Т. 17, № 2 (66). С. 58-62. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, участь у обговоренні даних та формулюванні висновків).

8. Архипкина Т. Л., Любимова Л. П., Тяжелова О. В. Секреция антимюллерового гормона у больных с синдромом поликистозных яичников на фоне Диане 35. *Міжнар. мед. журн.* 2012. Т. 18, № 1 (69). С. 61-64. (Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

9. Архипкіна Т. Л. Антимюллеровий гормон як прогностичний критерій індукції овуляції у хворих на синдром полікістозних яєчників. *Пробл. ендокрин. патології.* 2012. № 2. С. 5-9.

10. Архипкина Т. Л. Оценка критериев овариального резерва в диагностике синдрома поликистозных яичников. *Міжнар. мед. журн.* 2012. Т. 18, № 4 (72). С. 58-61.

11. Архипкіна Т. Л. Особливості клінічних та гормональних показників у жінок з регулярним менструальним циклом та кістозною дегенерацією яєчників. *Пробл. ендокрин. патології.* 2013. № 3. С. 63-69.

12. Архипкіна Т. Л. Критерії ефективності лікування метформіном хворих на синдром полікістозних яєчників та ожиріння. *Журн. клін. та експерим. мед. дослідж.* 2013. № 4. С. 445-451.

13. Arkhyrkina T., Liubimova L. Anti-Müllerian hormone as a predictor induction of ovulation in patients with polycystic ovary syndrome. *Giornale Italiano Di Ostetricia e Ginecologia.* 2013. Vol. XXXV, № 4. P. 520-522. (Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

14. Архипкіна Т. Л., Любимова Л. П., Гончарова О. О. Композиційний склад тіла та метаболічні особливості у хворих на синдром полікістозних яєчників із нормальною масою тіла. *Пробл. ендокрин. патології.* 2014. № 3. С. 34-39. (Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

15. Архипкина Т. Л., Любимова Л. П. Синдром поликистозных яичников и функция эндотелия. *Евразийский союз учёных.* 2014. № 7. С. 11-13. (Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

16. Архипкина Т. Л. Гомоцистеин и его связь с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников. *Евразийский союз учёных*. 2014. № 9. С. 12-14.

17. Arkhypkina T., Liubimova L. Prognostic criteria of the successful treatment of polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2014. Vol. XXXVI, № 1. P. 79-81. (Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

18. Involvement hormonal disorder in endothelial function at women with PCOS / T. Arkhypkina, L. Liubimova, N. Kravchun, O. Grishchenko. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2014. Vol. XXXVI, № 6. P. 460-462. (Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

19. Архипкіна Т. Л. Особливості гомоцистеїнемії у молодих жінок хворих на синдром полікістозних яєчників. *Світ медицини та біології*. 2015. Т. 48, № 1. С. 9-13.

20. Архипкіна Т. Л. Рівень гомоцистеїну в плазмі хворих із синдромом полікістозних яєчників та його роль у формуванні ендотеліальної дисфункції. *Пробл. ендокрин. патології*. 2015. № 1 (51). С. 15-20.

21. Трансвагинальная эхография в дифференциальной диагностике мультифолликулярных и поликистозных яичников / Р. Я. Абдуллаев, Т. Л. Архипкина, Л. П. Любимова, К. В. Яковенко, Р. Р. Абдуллаев. *Радіол. вісн*. 2015. Т. 3-4, № 56-57. С. 23-25. (Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

22. Рівні фолієвої кислоти та гомоцистеїну в крові у жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників, та динаміка цих показників під впливом фолатної терапії / Т. Л. Архипкіна, Ю. І. Караченцев, В. О. Бондаренко, Л. П. Любимова. *Пробл. ендокрин. патології*. 2016. № 2. С. 7-16. (Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

23. Вплив терапії метформіном на рівні фолієвої кислоти та гомоцистеїну у жінок із синдромом полікістозних яєчників / Ю. І. Караченцев, Т. Л. Архипкіна, Л. П. Любимова, В. О. Бондаренко. *Міжнар. ендокринол. журн*. 2016. № 1 (73). С. 81-86. (Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

24. Плазматична концентрація ендотеліну-1 у молодих жінок з синдромом полікістозних яєчників / Т. Л. Архипкіна, Л. П. Любимова, О. В. Тяжолова, Н. О. Кравчун. *Журн. клін. та експерим. мед. дослідж.* 2016. Т. 4, № 1. С. 161-168. (Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження,

концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).

25. Архипкіна Т. Л. Фолієва кислота та її роль у репродуктивному здоров'ї жінок з синдромом полікістозних яєчників. *Світ медицини та біології*. 2016. № 1 (55). С. 9-17.

26. Роль судинно-ендотеліального фактора росту в патогенезі синдрому полікістозних яєчників / Т. Л. Архипкіна, Ю. І. Караченцев, Л. П. Любимова Р. Я. Абдуллаєв, В. О. Бондаренко. *Пробл. ендокрин. патології*. 2016. № 4 (58). С. 91-104. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).*

27. Архипкіна Т. Л., Любимова Л. П. Гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия и их связи с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016. Т. 10, № 3. С. 24-28. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).*

28. Вплив терапії L-аргініном на рівень стабільних метаболітів циклу оксиду азоту, маркери ендотеліальної дисфункції та показники яєчничкової гемодинаміки у жінок хворих на синдром полікістозних яєчників / Т. Л. Архипкіна, Н. О. Карпенко, Л. П. Любимова, О. В. Тяжелова, І. О. Белкіна, М. Г. Лізогубова, Т. С. Гавриш. *Пробл. ендокрин. патології*. 2017. № 1 (59). С. 7-17. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).*

29. Архипкіна Т. Л. Особенности липидного спектра крови у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Пробл. ендокрин. патології*. 2017. № 3. С. 7-15.

30. Стан вуглеводного обміну у хворих із синдромом полікістозних яєчників / Т. Л. Архипкіна, Л. П. Любимова, К. В. Місюра, Ю. І. Караченцев. *Міжнар. ендокринол. журн.* 2017. Т. 13, № 6. С. 407-414. *(Дисертанту належить розробка ідеї та плану дослідження, концепція роботи; ключова роль у зборі даних, статистичному аналізі даних та їх обговоренні, підготовці статті до друку).*

31. Transvaginal Echography in Assessing Cyclic Changes in Endocervix in Young Women with Hormonal Imbalance / R. Ya. Abdullaiev, T. L. Arhipkina, Ph. N. Gorleku, D. G. Kiriya, R. R. Abdullaiev. *EC Gynaecology*. 2017. Vol. 6, Is. 3. P. 86-92. *(Дисертанту належить розробка плану дослідження, участь у обговоренні даних та формулюванні висновків).*

32. Особливості змін гормональних та біохімічних показників у хворих на СПКЯ при наявності аутоімунної патології щитоподібної залози / Т. Л. Архипкіна, О. А. Гончарова Л. П. Любимова, К. В. Місюра, О. В. Тяжелова. *Пробл. ендокрин. патології*. 2018. № 1 (63). С. 7-15. *(Дисертанту належить розробка ідеї і плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у*

статистичному аналізі та їх обговоренні, формулюванні висновків, підготовці статті до друку).

33. Transvaginal Echography in Assessing of Structures and Functional Changes in Polycystic Ovaries / R. Ya. Abdullaiev, T. L. Arhipkina, O. A. Goncharova, D. G. Kiriya, I. A. Tykha. *EC Gynaecology*. 2018. Vol. 7, Is. 6. P. 188-198. *(Дисертанту належить розробка плану дослідження, участь у обговоренні даних та формулюванні висновків).*

34. Спосіб діагностики гіперінсулінемії у хворих на полікістоз яєчників: пат. 43045 Україна. Т. Л. Архипкіна, Л. П. Любимова, В. О. Бондаренко, Ю. І. Караченцев; Заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». № U 200902991 ; заявл. 30.03.2009 ; опубл. 27.07.2009, Бюл. № 14. 5 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, розроблено та оформлено заявку, здійснено підготовку матеріалів заявки до друку).*

35. Спосіб лікування безпліддя у інсулінрезистентних жінок хворих на синдром полікістозних яєчників: пат. 57151 Україна. Т. Л. Архипкіна, Л. П. Любимова, В. О. Бондаренко, Ю. І. Караченцев; Заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». № U 201009538 ; заявл. 30.07.2010 ; опубл. 10.02.2011, Бюл. № 3. 6 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, розроблено та оформлено заявку, здійснено підготовку матеріалів заявки до друку).*

36. Спосіб діагностики синдрому полікістозних яєчників: пат. 69387 Україна. Т. Л. Архипкіна, Л. П. Любимова, В. О. Бондаренко, Ю. І. Караченцев; Заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». № u 201112514 ; заявл. 05.10.2011; опубл. 25.04.2012, Бюл. № 8. 3с. *(Здобувачем запропоновано ідею, розроблено та оформлено заявку, здійснено підготовку матеріалів заявки до друку).*

37. Спосіб визначення неплідних жінок, які підлягають стимуляції овуляції кломіфен цитратом: пат. 77229 Україна. Т. Л. Архипкіна, Л. П. Любимова, В. О. Бондаренко, Ю. І. Караченцев; Заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». № u 201207368 ; заявл. 18.06.2012 ; опубл. 11.02.2013, Бюл. № 3. 4 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, розроблено та оформлено заявку, здійснено підготовку матеріалів заявки до друку).*

38. Спосіб диференційованої терапії безпліддя у інсулін резистентних жінок хворих на синдром полікістозних яєчників з надлишковою масою тіла: пат. 95849 Україна. Т. Л. Архипкіна, Л. П. Любимова, В. О. Бондаренко, Ю. І. Караченцев; Заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». № u 201407806 ; заявл. 10.07.2014 ; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1. 5 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, розроблено та оформлено заявку, здійснено підготовку матеріалів заявки до друку).*

39. Спосіб терапії гіпергомоцистеїнемії у неплідних жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників: пат. 109913 Україна. Т. Л. Архипкіна,

Л. П. Любимова, В. О. Бондаренко, Ю. І. Караченцев; Заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». № у 201603944 ; заявл. 11.04.2016 ; опубл. 12.09.2016, Бюл. № 17. 5 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, розроблено та оформлено заявку, здійснено підготовку матеріалів заявки до друку).*

40. Спосіб терапії порушень фолікулогенезу у хворих на синдром полікістозних яєчників: пат. 115887 Україна. Т. Л. Архипкіна, Л. П. Любимова, В. О. Бондаренко, Ю. І. Караченцев; Заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». № у 201612655 ; заявл. 12.12.2016 ; опубл. 25.04.2017, Бюл. № 18. 5 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, розроблено та оформлено заявку, здійснено підготовку матеріалів заявки до друку).*

41. Диференційовані підходи до терапії безпліддя у хворих на синдром полікістозних яєчників з інсулінорезистентністю : метод. рекомендації / М-во охорони здоров'я України, Національна академія мед. наук України, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» ; Т. Л. Архипкіна, Ю. І. Караченцев, Н. О. Кравчун, Л. П. Любимова, О. О. Хижняк. Харків, 2010. 18 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, розроблено та оформлено методичні рекомендації, здійснено підготовку матеріалів рекомендацій до друку).*

42. Значення антимюллерового гормону в діагностиці та прогнозуванні ефективності лікування безпліддя у хворих на синдром полікістозних яєчників : метод. рекомендації / М-во охорони здоров'я України, Національна академія мед. наук України, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» ; Т. Л. Архипкіна, Ю. І. Караченцев, Л. П. Любимова, В. О. Бондаренко. Харків, 2013. 18 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, розроблено та оформлено методичні рекомендації, здійснено підготовку матеріалів рекомендацій до друку).*

43. Використання фолієвої кислоти в комплексній терапії хворих на синдром полікістозних яєчників : метод. рекомендації / М-во охорони здоров'я України, Національна академія мед. наук України, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» ; Т. Л. Архипкіна, Ю. І. Караченцев, Л. П. Любимова, В. О. Бондаренко. Харків, 2017. 23 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, розроблено та оформлено методичні рекомендації, здійснено підготовку матеріалів рекомендацій до друку).*

АНОТАЦІЯ

Архипкіна Т. Л. Ендокринне безпліддя при синдромі полікістозних яєчників: гормонально-метаболічні аспекти патогенезу та шляхи підвищення ефективності лікування. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, 2018.

Дисертаційну роботу присвячено встановленню особливостей патогенетичних взаємозв'язків між показниками гормонального профілю, вуглеводного і ліпідного обмінів та стану ендотеліальної функції у жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). На підставі отриманих результатів представлено нове рішення науково-практичної проблеми щодо розробки стратегії корекції гормонально-метаболических порушень при лікуванні безпліддя у пацієнток зі СПКЯ.

Поглиблено уявлення щодо впливу надлишкової маси тіла на показники системи гіпофіз-яєчники-надниркові залози у жінок зі СПКЯ. Доведено, що наявність помірної гіперпролактинемії погіршує гормональні та метаболическі порушення, які притаманні класичному фенотипу СПКЯ, та супроводжується розладами циркадного ритму секреції пролактину.

Встановлено високу частоту порушень вуглеводного обміну, яка асоційована з індексом маси тіла й гіперандрогенемією. Доведено, що за умов нормальної маси тіла існує прихована дисфункція β -клітин підшлункової залози та інсулінорезистентність. Виявлено дисліпідемію у 60,6 % хворих, яка зумовлена перш за все гіперандрогенемією та порушенням чутливості до інсуліну.

Доведено наявність ендотеліальної дисфункції у молодих жінок зі СПКЯ. Аргументовано, роль гіперандрогенемії в якості каузального чинника порушень функції ендотелію. Показано, що помірна гіперпролактинемія, дисліпідемія, надлишкова маса тіла та інсулінорезистентність є додатковими факторами, які потенціюють розвиток дисфункції ендотелію.

Визначено збільшення продукції антимюллерового гормону (АМГ), яке асоційоване з гіперандрогенемією, порушенням чутливості до інсуліну та не залежить від рівня пролактину. Доведено що АМГ, може бути діагностичним критерієм СПКЯ та прогностичним маркером репродуктивної відповіді на різні види терапії. Встановлено, що розлади в структурі яєчників та гемодинаміці, зумовлені гіперандрогенемією, а інсулінорезистентність посилює посталі структурні порушення.

Розроблено алгоритм та обґрунтована необхідність усунення метаболических розладів та порушень функції ендотелію, як одного из ключових етапів в лікуванні безпліддя у хворих зі СПКЯ.

Ключові слова: гіперандрогенемія, гіперпролактинемія, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, інсулінорезистентність, синдром полікістозних яєчників.

АНОТАЦІЯ

Архипкина Т. Л. Эндокринное бесплодие при синдроме поликистозных яичников: гормонально-метаболические аспекты патогенеза и пути повышения эффективности лечения. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – Государственное учреждение

«Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, 2018.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной проблемы современной репродуктивной эндокринологии – обоснованию и усовершенствованию алгоритма коррекции гормонально-метаболических нарушений при лечении бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), путём углубления существующих представлений о взаимосвязи между нарушениями гормонального гомеостаза, углеводного и липидного обменов с учётом состояния эндотелиальной функции и массы тела.

Расширено представление о влиянии избыточной массы тела и ожирения на показатели системы гипофиз-яичники-надпочечники и доказана их роль в формировании гиперандрогенемии и активации функции надпочечников. У 16 % бесплодных женщин диагностировано умеренную гиперпролактинемию, которая ухудшает гормональные и метаболические показатели, характерные для классического фенотипа СПКЯ, и сопровождается нарушением циркадного ритма секреции пролактина. Выявлено, что суточные изменения секреции пролактина не ассоциированы с колебанием уровня мелатонина.

Установлено, что у женщин с классическим фенотипом СПКЯ существует высокая частота нарушений толерантности к углеводам, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, которые коррелируют с индексом массы тела и выраженностью гиперандрогенемии. Доказано, что при наличии нормальной массы тела имеется скрытая дисфункция β -клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность. Аргументирована целесообразность проведения перорального теста толерантности к глюкозе с оценкой базального и стимулированного уровней инсулина в крови и определением индекса НОМА-IR. Сопутствующая умеренная гиперпролактинемия ухудшает уже имеющиеся нарушения углеводного обмена независимо от индекса массы тела.

Показано, что высокая частота дислипидемии, выявленная у женщин с СПКЯ, обусловлена гиперандрогенемией, инсулинорезистентностью и гиперпролактинемией.

Доказано формирование эндотелиальной дисфункции у молодых женщин с СПКЯ, о чём свидетельствуют повышение уровней эндотелина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста и снижение концентрации аргинина в сыворотке крови. Установлено, что гипергомоцистеинемия, выявленная у 53,8 % пациенток с СПКЯ, является следствием гипофолиемии и нарушения андроген-эстрогенового баланса и может приводить к формированию эндотелиальной дисфункции. Установлена роль гиперандрогенемии в качестве каузального фактора нарушения функции эндотелия. Показано, что умеренная гиперпролактинемия, дислипидемия, избыточная масса тела и инсулинорезистентность при наличии СПКЯ – дополнительные факторы, которые оказывают потенцирующее действие на развитие нарушений функции эндотелия.

Установлено, что у бесплодных женщин с СПКЯ увеличение продукции антимюллерового гормона ассоциировано с клиническими и лабораторными проявлениями гиперандрогенемии, инсулинорезистентностью и не зависит от

уровня пролактина в крови. Доказано, что концентрацию антимюллерового гормона, не превышающую 10,3 нг/мл в крови до начала лечения бесплодия, а также снижение данного показателя не менее чем на 50 % на фоне терапии гормонально-метаболических нарушений можно считать прогностически благоприятным критерием для дальнейших мероприятий, направленных на восстановление овуляции.

Установлено, что изменения в структуре и гемодинамике яичников в виде увеличения периферического сосудистого сопротивления в интраовариальной сети и гиперваскуляризация стромы обусловлены гиперандрогемией, а наличие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности усиливает возникшие нарушения.

Разработан алгоритм и обоснована необходимость коррекции гормонально-метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции, как один из ключевых этапов в лечении бесплодия у женщин с СПКЯ.

Ключевые слова: гиперандрогемия, гиперпролактинемия, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников.

SUMMARY

Arkhyrkina T. L. Endocrine infertility in polycystic ovary syndrome: hormonal-metabolic aspects of pathogenesis and ways to improve the effectiveness of treatment. – Manuscript.

Thesis for a Doctor of Medical Sciences degree in specialty 14.01.14 – endocrinology. – State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems, National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv, 2018.

The thesis is devoted to the determination of the peculiarities of pathogenetic relationships between hormonal profile, carbohydrate and lipid metabolism and the state of endothelial function in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Based on the results obtained, a new solution to the scientific and practical task of developing a strategy for correction of hormonal and metabolic disorders in the treatment of infertility in patients with PCOS is presented.

An overview of the effect of excess body weight on pituitary-ovarian-adrenal system indices in women with PCOS is deepened. It has been shown that the presence of moderate hyperprolactinemia worsens hormonal and metabolic disturbances inherent in the classical phenotype of PCOS and is accompanied by disorders of the circadian rhythm of prolactin secretion.

A high frequency of violations of carbohydrate metabolism, which is associated with body mass index and hyperandrogenemia, is established. It has been shown that in the presence of normal body mass there is a hidden dysfunction of the pancreatic β -cells and insulin resistance. It was revealed in 60,6% of patients, dyslipidemia, which is caused primarily by hyperandrogenemia and a violation of insulin sensitivity.

The presence of endothelial dysfunction in young women with PCOS patients is proved. The role of hyperandrogenemia as the causal factor of endothelial function disorders is argued. Moderate hyperprolactinemia, dyslipidemia, overweight and insulin resistance have been shown to be additional factors that potentiate the development of endothelial dysfunction.

An increase in AMH production, which is associated with hyperandrogenemia, a violation of insulin sensitivity and does not depend on prolactin levels, is determined. It is proved that AMH, may be a diagnostic criterion for PCOS and a prognostic marker for the reproductive response to different types of therapy. It has been established that disorders in the structure of the ovaries and hemodynamics are due to hyperandrogenemia, and insulin resistance aggravated structural disorders.

Pathogenetically substantiated and developed integrated unified approaches to the correction of hormonal metabolic disorders and endothelial dysfunction as one of the stages in treatment of reproductive function in infertile women with PCOS.

Key words: hyperandrogenemia, hyperprolactinemia, dyslipidemia, endothelial dysfunction, insulin resistance, polycystic ovary syndrome.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМГ	антимюллеровий гормон
ГА	гіперандрогенемія
ГГЦ	гіпергомоцистеїнемія
ГІ	гіперінсулінемія
ГПРЛ	гіперпролактинемія
ГЦ	гомоцистеїн
ДГЕА-С	дегідроепіандростерон сульфат
Е ₂	естрадіол
ЕД	ендотеліальна дисфункція
ЕТ-1	ендотелін-1
ІВА	індекс вільних андрогенів
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінорезистентність
ІРІ	імунореактивний інсулін
КОК	комбінований оральний контрацептив
КЦ	кломіфена цитрат
ЛГ	лютеїнізуючий гормон
МЦ	менструальний цикл
надлМТ	надлишкова маса тіла
нормМТ	нормальна маса тіла
НПРЛ	нормопрولاктинемія
Ож	ожиріння
ОТ	обвід талії
ОС	обвід стегон
ПРЛ	пролактин
Прог	прогестерон

ПТТГ	пероральний тест толерантності до глюкози
СПКЯ	синдром полікістозних яєчників
ССЗГ	сексстероїдзв'язуючий глобулін
ТГ	тригліцериди
Твіл.	вільний тестостерон
Тзаг.	загальний тестостерон
ум. од.	умовні одиниці
ФК	фолієва кислота
ФСГ	фолікулостимулюючий гормон
ХС	холестерин
ХС-ЛПВЩ	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС-ЛПДНЩ	холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС-ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
НОМА β -cell	індекс функції β -клітин підшлункової залози
НОМА-IR	індекс інсулінорезистентності
NO	оксид азоту
NOx	стабільні метаболіти циклу оксиду азоту
VEGF	ендотеліальний фактор росту
Vmax	максимальна систолічна швидкість кровотоку
17-ОНП	17-гідроксипрогестерон