

ционных работ во фронтальном участке зубного ряда / Т. П. Терешина, О. И. Аншукова, О. Л. Чулак // Наукові та практичні аспекти індивідуальної та професійної гігієни порожнини рота у дітей та дорослих :

конф., 14–15 квіт. 2009 р., Одеса : матеріали. – Одеса, 2009. – С. 114–116.

11. *Микробиология и иммунология в стоматологии* : учеб. пособие / Л. Б. Борисов, И. С. Фрейдлин,

В. М. Калинин, А. П. Носов. – Л., 1987. – 81 с.

12. *Определитель бактерий Берджи* / пер. с англ. ; под ред. Дж. Холта, Н. Криг, П. Снит, Дж. Стеил. – М. : Мир, 1997. – 123 с.

УДК 618.11-006.2-092

Є. А. Полякова

КЛІНІКО-ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Одеський національний медичний університет

Відповідно до сучасних даних, одним із найчастіших захворювань, з яким стикається акушер-гінеколог у своїй практиці, є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). За оцінками експертів, загалом у світі від 6–7 до 10 % жінок фертильного віку мають клінічні прояви СПКЯ, причому в останні роки відзначається тенденція до збільшення частоти цього серйозного захворювання [1–3]. Асоціюється СПКЯ з високим ризиком інсулін-незалежного цукрового діабету, метаболічного синдрому та їх ускладнень. У 80 % жінок із СПКЯ в репродуктивному віці виникає олігоменорея та визначаються ановуляторні цикли [1; 2; 4]. У 25–37 % випадків у жінок із СПКЯ вагітність завершується спонтанним викиднем, тобто в 1,5–2 рази частіше, ніж у загальній популяції [5]. Ця патологія поряд з ендокринними порушеннями, притаманними метаболічному синдрому, — гіперінсулінемією, підвищеним рівнем ЛГ, дисфункцією ендометрія — призводить до суттєвого зменшення репродуктивного потенціалу жінок із СПКЯ.

Незважаючи на те, що досі до кінця не вивчені складні патофізіологічні механізми СПКЯ, сьогодні загальноновизнаною є наявність зв'язку між СПКЯ та інсулінорезистентністю — патологічним станом, який характеризується зниженням фізіологічної відповіді тканин на дію інсуліну та призводить до

метаболічних і гемодинамічних порушень, відомих як метаболічний синдром. Основними ознаками цього стану є дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, абдомінальне ожиріння, гіперкоагуляція та недостатність фібринолітичних механізмів, гіперандрогенія, стеатогепатоз і зниження толерантності до глюкози [6]. При цьому якщо раніше інсулінорезистентність розглядали як характеристику СПКЯ, асоційованого з ожирінням, то останнім часом було виявлено, що вона також може спостерігатися і за відсутності підвищеного індексу маси тіла (ІМТ).

Відомо, що класичними органами-мішенями для інсуліну є м'язова, жирова тканини та печінка. Виявлення здатності інсуліну стимулювати стероїдогенез у яєчниках, а також виявлення рецепторів до інсуліну в стромальних і фолікулярних клітинах яєчника дозволили зробити висновок, що яєчник є ще одним важливим органом-мішенню для інсуліну. Уявлення про місце інсуліну в регуляції функції яєчників значно розширилися після уточнення ролі інсуліноподібних факторів росту I і II (ІРФ-I, ІРФ-II) та відкриття у тканині яєчника рецепторів I й II типу відповідно до ІРФ-I та ІРФ-II. Цьому сприяло і виявлення здатності яєчника продукувати білки, що зв'язують інсуліноподібні фактори росту. На-

разі роль останніх як регуляторів функції яєчників нині визнається нарівні з інсуліном [6–8].

Метою дослідження була оцінка ролі інсулінорезистентності у детермінації особливостей перебігу захворювання у жінок із СПКЯ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано у НДІ НТПЗ ОНМедУ та гінекологічному відділенні МКЛ № 9 (Одеса). Участь у дослідженні взяли 80 пацієнток репродуктивного віку із верифікованим СПКЯ. У контрольну групу увійшли 50 здорових жінок того ж віку.

Усі хворі були обстежені відповідно до чинних клінічних протоколів (накази МОЗ України від 15.12.2003 № 582 та від 31.12.2004 № 676) [9; 10]. Проводили тести функціональної діагностики, оцінювали гормональний профіль пацієнток шляхом визначення в плазмі крові рівнів: тестостерону, естрадіолу, гонадотропних гормонів, ТТГ, пролактину, андростендіону, ДГЕА-сульфату, інсуліну — імуноферментним методом (діагностична система «Хема-Медика», Росія). Проводили УЗД органів малого таза на апараті Sonoline-400 ("Siemens", Німеччина) у ранню фолікулярну фазу (3–5-й день менструального циклу) [11].

Тест на толерантність до глюкози проводили за стан-



дартною методикою натще через 12 год після останнього прийому їжі та 15-хвилинного відпочинку. Призначали 40%-й розчин глюкози з розрахунку 300 мг на 1 кг маси [12]. Індекс резистентності НОМА розраховували за формулою D. R. Matthews et al. [13]:

$$\frac{\text{рівень інсуліну (}\mu\text{О/мл)} \times (\text{рівень глюкози (ммоль/л)})}{22,5}$$

Для одержання зразків ДНК використовували букальний зскрібок. Для виділення ДНК використовували набори реактивів "DNA Prep". Досліджували функціональні однонуклеотидні поліморфізми заміни основ у кодоні генів *PPARG* (*rs1801282*) та *FTO* (*rs939609*) за допомогою діагностичних наборів для виявлення точкових мутацій методом ПЛР з алель-специфічними праймерами, з подальшою електрофоретичною детекцією результату у системі «SNP-експрес» виробництва НПФ «Літех» (Москва, 2010). Паралельно проводили дві реакції ампліфікації з двома парами алель-специфічних праймерів [14].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) [15].

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі особливостей клінічного перебігу СПКЯ у жінок встановлено, що середній вік пацієнток становив (25,1 ± 0,7) року. Гірсутне число (ГЧ) дорівнювало (12,3 ± 0,6) бала, що свідчить про значну гетерогенність вибірки. Натомість у контрольній групі середні значення гірсутного числа знаходилися в межах інтервалу (6,3 ± 0,4) бала. При аналізі клініко-анамнестичних даних встановлено, що в обстежених пацієнток основної групи з хронічною гіперандрогенною ановуляцією перебіг захворювання відзначався певною стереотипністю. Порушення менструального циклу відзначалося у 97,5 % пацієнток, з них у 75 %

— у вигляді олігоменореї (II–III ст. за E. Treloar et al.), а у 12,5 % — у вигляді аменореї. У жінок основної групи ІМТ становив (26,6 ± 0,5) кг/м². У контролі середній ІМТ — (23,3 ± 0,3) кг/м² (p < 0,05).

За даними УЗД у жінок визначалися зміни, характерні для СПКЯ, зокрема збільшення об'єму яєчників з гіперехогенною строю, потовщення серединного М-еха, наявність множинних кістозних утворень.

Частота гомозиготного варіанта СС за функціональним поліморфізмом *rs189282* (ген *PPARG2*) становила 40,0 % у контрольній групі та 25,0 % — в основній. Натомість частота гомозиготного варіанта АА за функціональним поліморфізмом *rs939609* (ген *FTO*) становила 28,0 % у контрольній групі та 33,3 % — в основній.

Значний інтерес становлять результати дослідження метаболічного профілю й ультрасонографічних характеристик (табл. 1).

При зіставленні показників інсулінорезистентності та генотипів пацієнток із СПКЯ вста-

новлено, що наявність гомозиготного варіанта СС за функціональним поліморфізмом *rs189282* (ген *PPARG2*) та гомозиготного варіанта АА за функціональним поліморфізмом *rs939609* (ген *FTO*) збільшує ступінь інсулінорезистентності та водночас обтяжує перебіг захворювання. Зокрема, пацієнткам із СПКЯ — носіям вищевказаних точкових мутацій — було притаманне збільшення об'єму яєчників і кількості фолікулів.

Крім того, ступінь інсулінорезистентності, на відміну від даних літератури, практично не корелював із значенням ГЧ (r = 0,14; p > 0,05) і демонстрував зворотну залежність від ІМТ (r = -0,30; p < 0,05). Таким чином, підстав для застосування індексу НОМА для прогнозування перебігу СПКЯ немає, натомість більш цінним клінічним предиктором є наявність функціональних поліморфізмів генів *FTO* та *PPARG2*.

Слід зазначити, що для всіх пацієнток (табл. 2) було характерним суттєве зростання співвідношення ЛГ/ФСГ (у се-

Таблиця 1

Метаболічний профіль і ультрасонографічні характеристики обстежених жінок

Показник	Основна група, n=80	Контрольна група, n=50	p
ГЧ, бали	12,3±0,5	6,1±0,6	<0,001
ГТТ, ммоль/л	8,2±0,4	4,9±0,3	<0,001
НОМА-ІР	2,4±0,1	0,9±0,06	<0,001
ІМТ, кг/м ²	26,6±0,5	23,3±0,3	<0,01
Об'єм яєчників, см ³	11,3±0,5	6,5±0,3	<0,001
Кількість фолікулів	12,1±0,6	8,5±0,5	<0,001
ВТ/ВБ	0,70±0,01	0,80±0,01	<0,001

Таблиця 2

Гормональний профіль обстежених жінок

Показник	Основна група, n=80	Контрольна група, n=50	p
ЛГ, мМО/л	12,8±0,7	7,0±0,7	<0,001
ФСГ, мМО/л	6,7±0,3	7,2±0,4	0,32
ЛГ/ФСГ	2,0±0,1	1,0±0,1	<0,001
Естрадіол, пг/мл	45,4±0,1	70,7±5,2	<0,001
Тестостерон, нмоль/л	2,7±0,2	1,7±0,2	<0,01
Прогестерон, нмоль/л	8,9±0,8	39,8±2,1	<0,001



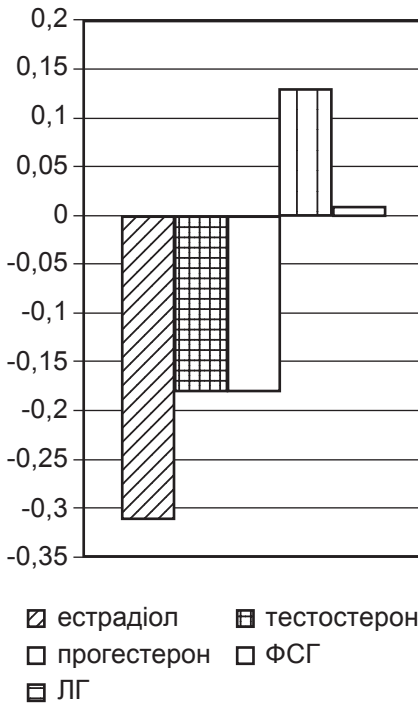


Рис. 1. Кореляція показника інсулінорезистентності з вмістом сироваткових гормонів

редньому $2,0 \pm 0,1$ проти $1,0 \pm 0,1$ у контролі) за рахунок зростання вмісту ЛГ (до $12,8 \pm 0,7$) мМО/л) та зменшення вмісту ФСГ (до $6,7 \pm 0,3$) мМО/л); виражена гіперандрогенія ($2,7 \pm 0,2$) проти $1,7 \pm 0,2$) нмоль/л) і гіпопрогестеронемія ($8,0 \pm 0,8$) проти $29,8 \pm 2,1$) нмоль/л) на фоні помірної гіпоестрогенемії ($45,4 \pm 0,1$) проти $70,7 \pm 5,2$) пг/мл).

Встановлено, що індекс НОМА-IR практично не корелював з рівнем тестостерону ($r = -0,18$; $p > 0,05$), що не відповідає даним літератури [6]. Відсутність значущого кореляційного зв'язку зі значеннями НОМА була притаманна й для інших показників гормонального профілю (рис. 1), однак у відношенні сироваткового естрадіолу у пацієнок реалізувався зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,31$; $p < 0,05$).

Висновки

1. Значення індексу інсулінорезистентності НОМА у пацієнок із СПКЯ втричі перевищують рівні у здорових жінок.

2. У жінок, гомозиготних за функціональним поліморфіз-

мом *rs189282* (ген *PPARG2*) та функціональним поліморфізмом *rs939609* (ген *FTO*), збільшується ступінь інсулінорезистентності й обтяжується перебіг захворювання.

3. Показники інсулінорезистентності в обстежених жінок практично не корелювали зі значеннями інших показників метаболічного та гормонального профілів. У зв'язку з цим прогностичне значення рівня інсулінорезистентності у жінок із СПКЯ обмежується визначенням контингентів хворих, які потребують метаболічної корекції в складі комплексної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

- Манухин И. Б. Синдром поликистозных яичников / И. Б. Манухин, М. А. Геворкян, Н. Е. Кушлинский. – М., 2004. – 240 с.
- Давыдова Г. Н. Клинические проявления синдрома поликистозных яичников / Г. Н. Давыдова, Ж. Л. Холодова // Вестник РГМУ. – 2008. – № 53. – С. 88–89.
- Дедов И. И. Синдром поликистозных яичников : рук. для врачей / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 335 с.
- Reproductive endocrinology* / eds. S. S. C. Yen, R. B. Jaffe. – Philadelphia : W. B. Saunders Co, 1986. – 806 p.
- Duckitt K. Recurrent miscarriage / K. Duckitt, A. Qureshi // Clin Evid (Online). – 2011, Feb. 1, 2011. pii 1409.
- Villa J. Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome / J. Villa, R. E. Pratley // Curr. Diab. Rep. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 179–184.
- Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome / C. J. Glueck, R. Papanna, P. Wang [et al.] // Metabolism. – 2003. – Vol. 52 (7). – P. 908–915.
- Kelly C. J. Insulin-like growth factor binding protein-1 in PCOS: a systematic review and meta-analysis / C. J. Kelly, S. R. Stenton, H. Lashen // Hum Reprod Update. – 2011. – Vol. 17 (1). – P. 4–16.
- Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року

№ 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 03.11.2008 № 624. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20081103_624.html.

10. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 15.12.2003 № 582. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20031215_582.html

11. Ткачук В. А. Клиническая биохимия / В. А. Ткачук. – М. : ГЭОТАР-Мед, 2004. – 515 с.

12. Клінічна біохімія / за ред. О. Я. Склярєва. – К. : Медицина, 2006. – 432 с.

13. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski [et al.] // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.

14. Генетическая медицина / В. Н. Запорожан, В. А. Кордюм, Ю. Н. Бажора [и др.] ; под ред. В. Н. Запорожана. – Одесса : ОГМУ, 2008. – 431 с.

15. Халафян А. А. Statistica 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. – М. : Изд-во Бином, 2007. – 512 с.

