

**ПОКАЗНИКИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЖІНОК З
СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ**

Кваліфікаційна робота

Рівень вищої освіти – перший (бакалаврський)

Виконала:

студентка 4 курсу, 400 А групи
спеціальності 091 Біологія

Джуран Юлія Сергіївна

Керівник:

кандидат біологічних наук,
доцент **Волощук О.М.**

Чернівці–2024

АНОТАЦІЯ

Бакалаврська робота присвячена аналізу лабораторних маркерів інсулінорезистентності у жінок з високим індексом маси тіла та синдромом полікістозних яєчників.

Встановлено, що у жінок як з надмірною масою тіла, так і з ожирінням, індекс вільних андрогенів значно перевищував норму, що вказує на наявність у цих пацієнток гіперандрогенії, та разом з результатами УЗД-діагностики дозволяє підтвердити діагноз “синдром полікістозних яєчників”. Водночас показано, що у всіх жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням, вміст глікозильованого гемоглобіну перевищував норму, тоді як у жінок з надмірною масою тіла цей показник знаходився або у межах норми, або досягав верхньої межі норми. Водночас у всіх жінок з ожирінням індекс НОМА перевищував норму, що свідчить про наявну інсулінорезистентність. У частини жінок з надмірною масою тіла цей показник зберігається у межах норми, проте у деяких жінок індекс НОМА досягає верхньої межі норми.

Зроблено висновок, що для жінок з синдромом полікістозних яєчників збільшення маси тіла є фактором ризику розвитку інсулінорезистентності.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, індекс маси тіла, індекс вільних андрогенів, глікозильований гемоглобін, індекс НОМА

ABSTRACT

The bachelor thesis is devoted to the analysis of laboratory markers of insulin resistance in women with a high body mass index and polycystic ovary syndrome. It was established that in both overweight and obese women, the index of free androgens significantly exceeded the norm, which indicates the presence of hyperandrogenism in these patients, and together with the results of ultrasound diagnostics, it allows to confirm the diagnosis of "polycystic ovary syndrome". At the same time, it was shown that in all women with polycystic ovary syndrome and obesity, the content of glycosylated hemoglobin exceeded the norm, while in women with excess body weight, this indicator was either within the norm or reached the upper limit of the norm. At the same time, the NOMA index exceeded the norm in all obese women, which indicates the presence of insulin resistance. In some women with excess body weight, this indicator remains within the normal range, but in some women the NOMA index reaches the upper limit of the norm. It was concluded that for women with polycystic ovary syndrome, an increase in body weight is a risk factor for the development of insulin resistance.

Key words: polycystic ovary syndrome, body mass index, free androgen index, glycosylated hemoglobin, NOMA index

Кваліфікаційна робота містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів наукових досліджень інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ **Ю.С. Джуран**
(підпис)

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ I ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Особливості патогенезу синдрому полікістозних яєчників.....	7
1.2. Порушення гонадотропної функції як механізм виникнення синдрому полікістозних яєчників.....	11
1.3. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія при синдромі полікістозних яєчників.....	13
1.4. Клінічні прояви синдрому полікістозних яєчників.....	14
1.5. Лабораторна діагностика синдрому полікістозних яєчників.....	17
РОЗДІЛ II МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	19
2.1. Об'єкти та методи дослідження.....	19
РОЗДІЛ III РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	22
ВИСНОВКИ.....	26
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	27
ДОДАТКИ.....	31

ВСТУП

Синдром полікістозних яєчників належить до поширених патологій ендокринної системи і виявляється практично у 10 % жінок репродуктивного віку. Водночас синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) розглядається не лише як патологія репродуктивного плану, але й як глобальна проблема щодо соматичного здоров'я пацієнтів, їх ендокринно-метаболічного статусу та ризику розвитку серцево-судинних захворювань [1]. При СПКЯ часто спостерігається інсулінорезистентність (ІР), компенсаторна гіперінсулінемія (ГІ) та ожиріння, які відіграють провідну роль у розвитку оваріальної гіперандрогенії [2].

Основними клінічними проявами СПКЯ є збільшення яєчників з багатьма антральними яєчниками, ановуляція, порушення менструального циклу, гіперандрогенемія, гірсутизм та ожиріння [3]. Етіологія та патогенез СПКЯ до сьогодні залишається не до кінця вивченим. Вважається, що в основі захворювання лежить підвищення частоти і амплітуди імпульсної секреції гонадоліберину гіпоталамусом, що призводить до гіперсекреції лютеїнізуючого гормону гіпофізом. Це призводить до порушення ароматизації яєчникових андрогенів у естрогени і процесів росту й атрезії фолікулів [4].

За Роттердамським консенсусом, СПКЯ діагностують у разі існування двох із трьох критеріїв: 1) оліго- та/або ановуляції; 2) клінічних (гірсутизм, акне) та прояви гіперандрогенії; 3) полікістозних яєчників за даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого тазу [5]. Такі пацієнтки мають високу імовірність виникнення безпліддя, ожиріння, гіпертонії та цукрового діабету 2 типу.

Проте, враховуючи існування різних форм СПКЯ, продовжується пошук найінформативніших критеріїв діагностики СПКЯ, а також оптимальних методів лікування, спрямованих не тільки на відновлення оваріальної функції, але і нормалізацію метаболічних порушень [6].

У роботі Артьоменко зі співавторами показано, що “залежно від клінічної картини та скарг пацієнтки можливе використання додаткових методів дослідження, а саме: визначення рівнів лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів, тестостерону і глобуліну, що зв’язує статеві гормони, дослідження рівня ліпідів крові, рівня 25(OH)D, вуглеводного обміну (концентрація глюкози натще, глюкозотолерантний тест та/або глікований гемоглобін). Разом із цим певним категоріям пацієнток відповідно до клінічної картини може бути показане визначення рівнів сироваткового пролактину та заліза, а також обстеження функції щитоподібної залози. Ці всі додаткові методи дослідження належать до компетенції лікарів первинної ланки і виконуються саме зі скринінговою метою задля виявлення можливих захворювань, які пов’язані із СПКЯ” [7].

Біохімічна оцінка гормонального статусу необхідна для доведення наявності синдрому полікістозних яєчників і виключення інших захворювань. При цьому найчастішою причиною звернення пацієнток для обстеження є безпліддя.

Метою роботи був аналіз лабораторних показників інсулінорезистентності у жінок з високим індексом маси тіла та синдромом полікістозних яєчників.

Для досягнення мети були поставлені **завдання**:

1. Визначити індекс вільних андрогенів як біохімічного критерію наявності синдрому полікістозних яєчників у жінок з надмірною масою тіла або ожирінням.
2. Визначити вміст глікованого гемоглобіну та індекс НОМА як показника інсулінорезистентності у жінок з надмірною масою тіла або ожирінням.

РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості патогенезу синдрому полікістозних яєчників

Клінічно синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – гетерогенне поліетіологічне захворювання, що розвивається внаслідок інсулінорезистентності та гіперандрогенії. СПКЯ зустрічається приблизно у 15 % жінок репродуктивного віку, у 75 % пацієток з ановуляторним безпліддям, у 85 % жінок з гірсутизмом і у 95 % – з гіперандрогенією [8]. В останні роки спостерігається тенденція до підвищення кількості пацієток з нетиповими проявами синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), що характеризуються не лише клінічною, але і біохімічною гетерогенністю [9].

Жінки з синдромом полікістозних яєчників мають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань, оскільки у них виявлено підвищення вмісту атерогенних фракцій ліпопротеїнів високої щільності і зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності. Супутнє ожиріння поглиблює вираженість і частоту цих порушень. У практично кожної п'ятої пацієнтки з СПКЯ спостерігаються депресивні стани.

Причини, що призводять до розвитку синдрому полікістозних яєчників, можна поділити на первинні порушення ритму виділення гонадотропін рилізінг гормону; генетично детерміновані (точкові мутації інсулінових рецепторів, які викликають резистентність до інсуліну); пренатальні (виникнення СПКЯ після важкого гестозу); психогенні (виникнення СПКЯ при психотичних станах); стрес-зумовлені (підвищення синтезу β -ендорфіну); порушення синтезу лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [10].

Це захворювання виникає, коли первинний дефект зумовлює підвищення одного із факторів ризику розвитку полікістозних яєчників: співвідношення концентрації лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в плазмі крові, співвідношення внутрішньояєчникової концентрації андрогенів і естрогенів, фолікулярна атрезія.

Для цієї патології характерна дисфункція яєчників, що виявляється порушеннями менструального циклу у вигляді оліго- або рідше аменореї внаслідок хронічної оліго- або ановуляції, а надалі порушеннями репродуктивної функції [11]. До клінічних виявів гіперандрогенії, насамперед, належать гірсутизм, акне і облісіння за чоловічим типом. У молодому віці синдром полікістозних яєчників проявляється порушеннями менструальної та генеративної функції, проте пізніше проявляється також метаболічними порушеннями та серцево-судинною патологією [12].

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених цій проблемі, етіологія і патогенез синдрому полікістозних яєчників до теперішнього часу не вивчені. Серед численних біохімічних виявів СПКЯ найбільш часто реєструють яєчникову гіперандрогенію, встановлення причин якої є центральною ланкою в розумінні патогенезу синдрому і його наслідків. На сьогодні прийнято вважати що провідну роль у патогенезі СПКЯ відіграє інсулінорезистентність (ІР), що призводить до компенсаторної гіперінсулінемії та спостерігається більш ніж у 80 % таких пацієнток [13]. Механізми розвитку інсулінорезистентності при СПКЯ – багатофакторні. На клітинному рецепторному і пострецепторному рівнях при СПКЯ має місце порушення трансдукції сигналу інсуліну в клітину [14]. СПКЯ часто спостерігають у членів однієї і тієї ж сім'ї, що дозволяє припустити генетичну детермінованість інсулінорезистентності у жінок із СПКЯ. У таких пацієнток існує ген або комбінація генів, які роблять їх яєчники більш чутливими до інсуліну. Особливо перспективними у цьому вважають молекулярно-генетичні маркери, насамперед, функціональний поліморфізм таких генів, як FSHR (ген рецептора до фолікулостимулюючого гормону) та AR (ген рецептора до андрогенів), ESR1 і ESR2 (гени α - і β -рецепторів до естрогенів), CYP19 (ген ароматази), CYP11A, CYP21 [8].

Незважаючи на достатню кількість досліджень, у яких розглядаються питання діагностики кістозних утворень яєчників, залишаються не зрозумілими механізми виникнення і персистенції кіст яєчників. Переважно

дослідники схилиються до думки, що в основі появи кістозних утворень лежить порушення продукування гонадотропних гормонів, причиною чого може бути зниження чутливості гіпофіза до зростання вмісту естрогенів у крові. Водночас продукування гонадотропнів залежить від стану аутокринно-паракринної регуляції гіпоталамо-гіпофізарного комплексу [15]. На яєчниковому рівні внаслідок міжклітинних взаємодій у ростучому фолікулі виникають порушення, що призводять до нетривалої або перманентної ановуляції, що у свою чергу надалі призводить до утворення функціональних кіст.

Між фолікулярними кістами і домінантними фолікулами існують значні відмінності у наборі експресованих рецепторів та внутрішньоклітинних білків, що може також пояснювати причини появи функціональних оваріальних кіст і надалі – патологій яєчників, зокрема апоплексія яєчника й ановуляторна безплідність. Показано, що у фолікулярній рідині нормальних передовуляторних і кістозних фолікулів виявляються “8 протеїнів, експресія яких була підвищена у фолікулярній рідині кістозних фолікулів. До цих протеїнів належать: мітохондріальна f1-аптаза (MFA), еритроцит-асоційований фактор (ЕАФ), метіонін-синтетаза (MeC), рецептор судинного ендотеліального фактора зростання (СЕФЗ-р), гліцеральдегід 3-фосфатдегідрогеназа (ГАФДГ), протеїн теплового шоку 70 (ПТШ70), лактоглобулін і І-р субодиниця сукцинатдегідрогенази [16]. Можливо, підвищена експресія даних протеїнів відіграє важливу роль у формуванні кістозних фолікулів і фолікулярних кіст у ссавців, у зв'язку з чим ці білки можуть використовуватися як біомаркери фолікулярних кіст яєчників” [19].

Важлива роль у процесах оваріального циклу значну роль належить інтраоваріальним рецепторам статевих гормонів. Наслідком порушення фізіологічного балансу експресії рецепторів стероїдів стає утворення кіст у яєчниках, ановуляція, лютеїнізація окремих фолікулів, поява крововиливів у порожнину кістозних фолікулів і кіст жовтого тіла. “Оваріальний естрадіол

відіграє ключову роль в регуляції синтезу і секреції гонадотропінів гіпоталамо-гіпофізарним комплексом. Крім того, широко відомі такі пара/аутокринні ефекти естрогену, як збільшення маси яєчників, стимуляція зростання клітин гранульози, посилення дії ФСГ, ослаблення апоптозу. Естрогенові рецептори (ER) присутні у всіх трьох компонентах гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі (гіпоталамус, гіпофіз, яєчники). Рецептори естрогенів у надлишку експресуються в клітинах гранульози яєчників” [19].

Яєчник – це жіночий парний орган, що по суті є гормональної залозою [17]. Яєчники протягом життя постійно синтезуються статеві гормони – естрогени і прогестерон, з їх допомогою формується нормальний менструальний цикл і здійснюється тісний зв’язок з усіма ланками ендокринної системи організму. Зовнішня оболонка (білкова) яєчника покликана захищати його від будь-якого негативного зовнішнього впливу, тому сформована щільною сполучною тканиною. Під білковою оболонкою в кірковій речовині яєчника відбувається зародження і дозрівання статевих клітин. Незрілі яйцеклітини знаходяться у фолікулах, що мають зовнішню капсулу і заповнених прозорою фолікулярною рідиною. Для дозрівання яйцеклітині потрібно близько 14 днів (перша, фолікулярна фаза менструального циклу), весь цей період супроводжується секрецією естрогенів. Потім, за закінчення терміну формування, фолікул переміщається до поверхні яєчника, розривається (овуляція) і випускає яйцеклітини в черевну порожнину, де і відбувається запліднення. Із залишків зруйнованого фолікула утворюється тимчасова гормональна структура – жовте тіло, що відповідає за вироблення прогестерону. Якщо запліднення яйцеклітини не відбувається, вона руйнується, а жовте тіло живе ще 10-12 днів (друга, лютеїнова фаза циклу), а потім настає менструальна кровотеча. Всі вищеописані процеси в яєчниках відбуваються в регулярному, циклічному ритмі і продовжуються аж до менопаузи. Вищими структурами, що регулюють гормональну функцію яєчників, є гіпофіз і гіпоталамус. Гормони гіпофіза впливають на функцію яєчників [18]. Так, в першу фазу циклу, в

гіпофізі синтезується фолікулостимулюючий (ФСГ), а в другу – лютеїнізуючий (ЛГ) гормони. У фолікулярну фазу ФСГ контролює процеси розвитку яйцеклітини, а за формування жовтого тіла у другу фазу циклу відповідає ЛГ. У середині циклу симетричний максимальний викид ФСГ і ЛГ активує овуляцію. При СПКЯ в результаті зміни будови яєчників порушується механізм фізіологічної овуляції та менструальний цикл. Фолікули не досягають належної зрілості, а починають накопичувати рідину, перетворюючись на дрібні кісти.

Фолікулогенез можна розділити на три періоди. В перший, гормонезалежний період, відбувається формування пулу ростучих фолікулів, коли останні ростуть від стадії примордіального до стадії вторинного. Припускають, що фактор, який визначає початок росту і диференціювання примордіальних фолікулів, є внутрішньояєчковим гормонезалежним фактором [19]. У другий період фолікулогенезу відбувається базальний ріст фолікулів від стадії вторинного до стадії великого антрального (1-2 мм в діаметрі). Ця стадія росту фолікулів може відбуватися лише у присутності базальних рівнів гіпофізарних гонадотропінів, в першу чергу ФСГ, і називається гормоночутливою фазою.

Третій, гормонозалежний, період фолікулогенезу характеризується формуванням пулу малих антральних фолікулів і овуляцією. Якщо перші дві стадії відбуваються під впливом інтраваріальних факторів за відсутності гонадотропінів, то останній етап пряму регулюється гіпофізом. Порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової і яєчничкової системи може призвести до порушення фолікулогенезу, накопичення малих антральних фолікулів, які сприяють розвитку гіперандрогенії і формуванню СПКЯ.

1.2. Порушення гонадотропної функції як механізм виникнення синдрому полікістозних яєчників

Один із механізмів патогенезу СКПЯ розглядає як причину цього синдрому порушення ритму виділення гонадотропного релізінг-гормону, що

може бути детерміновано генетично [15]. Значна роль також належить стресовим факторам, що підвищують синтез і виділення ендогенних опіоїдів, у тому числі ендорфіну, що призводить до порушення нейроендокринного контролю в регуляції секреції гонадотропного рилізінг-гормону (GnRH), результатом чого стає підвищення базального рівня секреції ЛГ і відносне зменшення продукування ФСГ. Період статевого дозрівання є критичним у житті дівчинки, на фоні якого генетичні фактори і зовнішні впливи сприяють посиленню різноманітних нейроендокринних синдромів.

Синтез статевих гормонів починається з ЛГ-індукованої продукції андрогенів у клітинах фолікулів. Основними регуляторами синтезу андрогенів є ЛГ, інсуліноподібний фактор росту-I і цитохром P450. У метаболізмі андрогенів в естрогени (естрадіол і естрон) задіяний фермент цитохром-P450-ароматаза, що забезпечує процес ароматизації андрогенів [20]. Синтез цього ферменту регулюється ФСГ і відбувається у клітинах гранульози фолікула. Гіперстимуляція ЛГ порушує фолікулогенез в яєчниках, формується кістозна атрезія фолікулів з гіперплазією тека клітин, строми і підвищенням синтезу андрогенів. У результаті відносного дефіциту ФСГ, необхідного для синтезу цитохром-P-450-ароматази, що активує ферменти метаболізму андрогенів у естрогени, відбувається накопичення андрогенів і дефіцит естрадіолу.

Хоча точна етіологія СПКЯ досі неясна, вважають, що перевищення рівня андрогенів є основним пусковим механізмом цього захворювання. Продукція підвищеного рівня андрогенів у першу чергу відбувається в яєчниках і меншою мірою – у надниркових залозах і периферичній жировій тканині, впливаючи на чутливість гіпоталамуса до рівня периферійних гормонів. Це призводить до збільшення секреції ЛГ, який у свою чергу стимулює клітини теки яєчників виробляти більше андрогенів. Відносне зниження секреції ФСГ призводить до зменшення ароматизації андрогенів у естрадіол і порушує розвиток фолікулів. Як наслідок, виникають тривалі періоди олігоменореї як характерного симптому СПКЯ [21].

За механізмом зворотнього зв'язку, зменшення рівня естрадіолу стимулює синтез ЛГ, що підвищує базальний рівень цього гормону. Крім того, естрогени підвищують чутливість клітин гіпофізу до гонадотропного рилізінг-гормону, що сприяє хронічній гіперсекреції ЛГ. Підвищення концентрації андрогенів позитивно корелює з рівнем інгібіну В, який пригнічує секрецію ФСГ.

Тобто, основним фактором підвищення частоти і амплітуди секреції ЛГ є зміни синтезу гонадотропного рилізінг-гормону. Проте підвищення секреції гонадотропного рилізінг-гормону може бути не первинним, а вторинним у відповідь на гіперпродукцію андрогенів і зменшення синтезу естрадіолу в яєчниках. У свою чергу, первинне порушення біосинтезу стероїдів може бути наслідком дисбалансу аутопаракринної регуляції росту і дозрівання фолікулів, а також дисрегуляції цитохром-Р450-ароматази [22].

1.3. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія при синдромі полікістозних яєчників

Припускають, що у більшості пацієнток з СПКЯ інсулінорезистентність та гіперінсулінемія зумовлені не дефектом інсулінового рецептору, а порушеннями на рецепторному і пострецепторному рівні трансдукції інсулінового сигналу у клітину. В нормі інсулін зв'язується з трансмембранним інсуліновим рецептором, активуючи ряд процесів, зокрема аутофосфорилування тирозину і послідовні реакції транспорту глюкози в клітину. Механізми, що запускають сигнал трансдукції, зумовлені процесом тирозинфосфорилування внутрішньоклітинних субстратів інсулінового рецептора [23]. В результаті каскадних механізмів запускається процес транспорту глюкози в клітину, опосередкований інсуліном. При СПКЯ рецептори до інсуліну не змінені і не виявлено їх генетичних мутацій. У пацієнток з СПКЯ інсулінорезистентність реалізується на рівні периферійних тканин (м'язевої тканини) зменшенням

утилізації глюкози. Наслідком інсулінорезистентності стає гіперінсулінемія, що є важливим механізмом гіперандрогенії [24].

Причини інсулінорезистентності до кінця не вивчені. У пацієток з синдромом полікістозних яєчників спостерігається інгібування трансдукції інсулінового сигналу у клітину в результаті переважання серинфосфорилування інсулінового рецептору (інгібіторний механізм).

Певна роль в периферійній інсулінорезистентності належить гіперандрогенії, оскільки андрогени змінюють структуру м'язової тканини у бік переважання м'язових волокон II типу, менш чутливих до інсуліну. Інсулін також підвищує активність цитохрому P450, таким чином підвищуючи продукування андрогенів. Гіперандрогенія також сприяє підвищенню концентрації вільного біологічно активного тестостерону за рахунок зменшення утворення ПЗСГ (глобулін, що зв'язує стероїдні гормони) в печінці [25].

Отже, можна виділити кілька механізмів формування інсулінорезистентності у пацієток з СПКЯ:

- генетична схильність;
- периферійна інсулінорезистентність, викликана дією андрогенів на скелетні м'язи;
- порушення метаболізму інсуліну в печінці;
- серинфосфорилування інсулінового рецептору.

1.4. Клінічні прояви синдрому полікістозних яєчників

Клініка СПКЯ характеризується різноманітністю та варіабельністю симптомів. Основними клінічними проявами СПКЯ є порушення менструального циклу, ановуляторне безпліддя і андрогензалежні дерматопатії (гірсутизм, вугревий висип), а у 50 % жінок – ожиріння. Пацієнтки звертаються до лікаря зі скаргами на порушення менструального циклу, первинне безпліддя, ранні втрати вагітності, надлишкове оволосіння, ожиріння [26].

Визначені наступні клінічні варіанти СПКЯ [27]:

1. типова, яєчникова форма, зумовлена первинним ферментативним дефектом яєчників,
2. поєднана форма оваріальної і наднирникової гіперандрогенії,
3. центральна або диенцефальна форма з вираженими порушеннями гіпоталамо-гіпофізарних зв'язків.

Загальноклінічне обстеження пацієнта включає вивчення анамнезу, огляд з використанням антропометричних методів дослідження. У більшості пацієнток з СПКЯ спостерігаються спадкові порушення генеративної функції, ожиріння і гіпертонічна хвороба.

Менструальна функція характеризується своєчасним віком – 12-13 років. Пізнє менархе може бути у пацієнток з нормальною масою тіла, що пояснюється зменшенням жирової тканини, яка в період статевого дозрівання виступає джерелом статевих стероїдів. Порушення менструального циклу спостерігається з періоду менархе по типу олігоаменореї у більшості жінок. Порушення менструального циклу є загальним симптомом СПКЯ, притаманним більше ніж 75% дорослого населення із СПКЯ, і часто ці розлади є раннім клінічним проявом захворювання у підлітків. Під нерегулярними менструаціями розуміють менструації, які відбуваються з інтервалом більше ніж 68 тижнів за відсутності патології щитовидної залози, надниркових залоз або гіпофізарної дисфункції. Водночас ця клінічна ознака не дає змоги відрізнити нерегулярні менструації від ановуляцій, пов'язаних з пубертатним періодом, оскільки гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова вісь дозріває поступово протягом декількох років після менархе [28]. Незважаючи на те, що у багатьох підлітків регулярний цикл встановлюється протягом двох років після менархе, порушення можна спостерігати і після цього періоду, часто без очевидних причин.

Генеративна функція характеризується первинним ановуляторним безпліддям, що є одним із важливих клінічних критеріїв СПКЯ. У 10 % жінок

в анамнезі були вагітності, проте переважно закінчувались самовільним перериванням в ранні терміни.

Об'єктивне дослідження включає визначення індексу маси тіла, морфотипу, ступеня вираженості андрогензалежних дерматопатій.

Морфотип – жіночий, що свідчить про збалансований вплив естрогенів і андрогенів на фізичний розвиток в пубертатний період. У пацієнток з вісцеральним ожирінням є ознаки чоловічого типу тілобудови за рахунок специфічного розподілу жирової тканини.

Ожиріння визначається за індексом маси тіла (ІМТ), що розраховується як відношення маси тіла в кг до росту в метрах у квадраті. Надлишкова вага спостерігається при ІМТ 26-30, ожиріння – при ІМТ вище 30 [29].

Стан шкіри характеризується різним ступенем вираженості гірсутизму. Виділяють три ступеня вираженості гірсутизму в залежності від інтенсивності росту волосся: одиничні (1 бал), рідкі (2 бали), густі (3 бали); їх структури – тонкі (1 бал), товсті (2 бали), стержневі (3 бали); забарвлення – ідентичного забарвлення (1 бал), темні (2 бали), чорні (3 бали); кількості зон патологічного оволосіння – над верхньою губою, бакендарди, підбородок, біла лінія живота, внутрішня поверхня стегон, грудина, спина, сідниці (кожна зона 1 бал) [19].

I ступінь (слабко виражений гірсутизм) – поодинокі, тонкі волосини ідентичного забарвлення на верхній губі, білій лінії живота, біля сосків (8 балів).

II ступінь (помірно виражений гірсутизм) – рідкі, товсті волосини в тих самих зонах та на внутрішній поверхні стегон (12 балів).

III ступінь (виражений гірсутизм) – чорні, густі, стержневі волосини на всіх вищевказаних зонах росту (18 балів).

У пацієнток з СПКЯ гірсутизм виникає з віку менархе, прогресує на фоні збільшення ступеню ожиріння і інсулінорезистентності, а також тривалості хронічної гіперандрогенної ановуляції. Виражений гірсутизм зазвичай вказує на наявність інсулінорезистентності.

Отже, уже на I етапі дослідження виявляються клінічні ознаки СПКЯ, що виникають з віку менархе: порушення менструального циклу (85-90 %), гірсутизм (65-70 %), ожиріння (50 %), первинне ановуляторне безпліддя (90 %).

1.5. Лабораторна діагностика синдрому полікістозних яєчників

Діагностика синдрому полікістозних яєчників розпочинається з аналізу анамнезу пацієнтки: лікар опитує про характер менструального циклу, чи були викидні або недоношені вагітності, чи народжувала пацієнтка. Також збирається інформація про особливості виникнення акне та гірсутизму (у якому віці виявилися перші ознаки); про наявність у родичів акне, гірсутизму, безпліддя, ожиріння, цукрового діабету 2 типу [30].

Діагностику проводять з метою оцінки ступеня важкості клінічних проявів, патогенезу надлишкового утворення андрогенів, впливу на репродуктивну здатність, а також для оцінки ймовірних метаболічних порушень. Для оцінки вираженості гіперандрогенії визначають вміст загального тестостерону у крові, а також розраховують індекс вільних андрогенів. Цей показник дозволяє визначити надлишок андрогенів навіть за умови збереження рівня загального тестостерону у межах норми. Якщо рівень загального або вільного тестостерону у нормі, також додатково визначають вміст андростендіону і ДГЕА-С. Саме індекс вільних андрогенів та андростендіон вважають найчутливішими маркерами гіперандрогенії [31]. Вміст андрогенів у крові визначають на 3-5 день циклу, поки ще не виділяється лютеїнізуючий гормон, який підвищує вміст різних форм тестостерону у середньому на 20-30 %. Якщо менструальний цикл збережений, то на 19-24 добу рекомендовано визначити вміст прогестерону; якщо його вміст буде нижчий за 3-4 нг/мл, то цикл вважається ановуляторним. У такому випадку на наступний день визначають вміст андрогенів. Менструальний цикл вважається порушеним, якщо його тривалість менше 24 діб або перевищує 38 діб.

Відсутність овуляції у двох циклах із трьох, які відбуваються поспіль, вказує на хронічне порушення овуляції. Підтвердити такі порушення можна під час УЗД [32].

Рекомендовано також визначати співвідношення ЛГ/ФСГ. У більшості пацієнток із синдромом полікістозних яєчників рівень ЛГ перевищує норму, співвідношення ЛГ/ФСГ вище значення 2,5. Проте навіть якщо співвідношення ЛГ/ФСГ менше 2, це не дозволяє виключити цей діагноз. Водночас у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників у 2-3 рази підвищений вміст антимюллерова гормону, який посилює резистентність фолікулів до ФСГ. У свою чергу це буде порушувати перетворення андрогенів у естрогени та буде індукувати виникнення гіперандрогенії [33].

Крім оцінки гормонального статусу, пацієнткам із синдромом полікістозних яєчників визначають показники глікованого гемоглобіну, індекс НОМА або проводять тест на толерантність до глюкози. Також можуть визначати показники ліпідного профілю, зокрема вміст холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів високої та низької густини, насамперед у жінок з ожирінням.

Критеріями УЗД підтвердження наявності синдрому полікістозних яєчників є виявлення не менше 12 фолікулів діаметром від 9 до 12 мм та збільшення об'єму яєчника. Таке обстеження проводять у ранню фолікулярну фазу, якщо менструальний цикл збережений, або на 10-12 добу після менструації, якщо цикл порушений [34].

РОЗДІЛ II МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Об'єкти та методи дослідження

У роботі проведений аналіз результатів лабораторних досліджень 26 жінок віком від 25 до 34 років, які звернулися до лікаря з приводу безпліддя. Усім жінкам було проведене клінічне обстеження, зокрема проаналізовані дані анамнезу (чи є спадкова схильність, як виникли прояви захворювання, чи порушена менструальна функція, чи є ознаки гірсутизму, акне тощо). Наявність синдрому полікістозних яєчників була підтверджена результатами ультразвукового обстеження, зокрема у всіх пацієнток об'єм яєчників перевищував 9 см^3 та були виявлені периферичні гіпоехогенні структури (фолікулів) діаметром 6 – 10 мм.

Усім жінкам визначений індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{довжина тіла (м}^2\text{)}.$$

Залежно від ІМТ було виділено дві групи пацієнток: I – жінки з ІМТ від 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ (надлишкова маса); II – жінки з ІМТ понад 30 кг/м^2 (ожиріння).

Для підтвердження наявності гіперандрогенії розраховували індекс вільних андрогенів (ІВА) за формулою:

$$\text{ІВА} = (\text{T}_{\text{заг.}} / \text{ГЗСГ}) \times 100 \%, \text{ де}$$

$\text{T}_{\text{заг.}}$ – вміст загального тестостерону,

ГЗСГ – глобулін, що зв'язує стероїдні гормони.

Визначення вмісту тестостерону у крові

Вміст загального тестостерону визначають на 2-3 день менструального циклу. Для визначення використовують набір реагентів Тестостерон - ІФА для імуноферментного визначення концентрації тестостерону в сироватці крові. "Імуноферментний аналіз на твердій фазі (ІФА) заснований на принципі конкуренції. Невідома кількість антигену, присутнього у зразку, і фіксована кількість антигену, міченого ферментом, конкурують за сайти зв'язування антитіл, нанесених на лунки. Після інкубації лунки промивають

для зупинки реакції конкуренції. Після реакції субстрату інтенсивність розвиненого кольору обернено пропорційна кількості антигену у зразку. Результати зразків можна визначити безпосередньо, використовуючи стандартну криву.

ПРОЦЕДУРА АНАЛІЗУ 1. Піпетуйте по 25 мкл кожного стандарту, контролю та зразку у відповідні лунки мікропланшета.

2. В кожну лунку піпетуйте 200 мкл кон'югату ферменту.

3. Накрийте планшет клейкою фольгою. Ретельно перемішайте протягом 10 секунд.

4. Інкубуйте 60 хв при КТ (18-25 °C).

5. Зніміть клейку фольгу. Видаліть від інкубаційного розчину. Промийте планшет 3×300 мкл розведеного промивного буфера. Видаліть зайвий розчин, натиснувши перевернутим мікропланшетом на паперовий рушник.

6. В кожну лунку піпетуйте 100 мкл розчину субстрату ТМБ.

7. Інкубуйте 15 хв при КТ (18-25 °C).

8. Зупиніть реакцію субстрату, додаючи 100 мкл стоп-розчину ТМБ в кожну лунку. Перемішайте вміст, обережно струшуючи мікропланшет. Колір змінюється від синього до жовтого.

9. Виміряйте оптичну густину фотометром при 450 нм через 10 хв після піпетування стоп-розчину. Концентрацію зразків можна прочитати безпосередньо зі стандартної кривої” [35].

Визначення у крові вмісту глобуліну, що зв'язує стероїдні гормони

Для визначення концентрації глобуліну, що зв'язує стероїдні гормони (ГЗСГ) в сироватці крові використовують набір реагентів фірми LDN. “ГЗСГ SHBG ІФА – це твердофазний імуноферментний аналіз (ІФА), що базується на сендвіч принципі. Лунки мікропланшета покриті моноклональним (мишачим) антитілом, спрямованим на унікальний антигенний сайт молекули SHBG. Аліквоту зразка пацієнта, що містить ендogenous SHBG, інкубували в

покритій лунці з кон'югатом ферменту, який є анти-SHBG антитілом, кон'югованим з пероксидазою хрому. Після інкубації зв'язаний кон'югат змивається. Кількість зв'язаного пероксидазою кон'югату пропорційна концентрації SHBG у зразку. При додаванні розчину субстрату, інтенсивність кольору, що розвивається, пропорційна концентрації ГЗСГ у зразку пацієнта” [36].

Визначення глікованого гемоглобіну

Визначення проводять з використання набору реактивів “Глікозилований гемоглобін СпЛ”. “У методі використовуються мічені антитіла і антигени для прямого визначення процентного вмісту HbA1C в цільній крові. Визначення ґрунтується на конкурентному зв'язуванні загального гемоглобіну і HbA1C зі специфічними латексними частинками пропорційно їх концентрації. Моноклональні антитіла до HbA1C людини, перехресно мічені козячими антитілами до IgG миші, специфічно взаємодіють з HbA1C з розвитком аглютинації латексних частинок. Ступінь аглютинації залежить від кількості пов'язаного HbA1C. Збільшення мутності суміші вимірюється на фотометрі. Значення HbA1C % в пробах обчислюється за калібрувальною залежністю, встановленою при вимірюванні калібраторів” [37].

Визначення індексу НОМА

НОМА показник, який вираховується за формулою:

$$\text{НОМА} = \text{інсулін натще (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5.$$

Вміст глюкози визначають глюкозооксидазним методом, вміст інсуліну – твердофазним імуноферментним аналізом.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel, використовуючи t-критерій Стюдента. Вірогідними вважали результати, якщо $p \leq 0,05$.

РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Синдром полікістозних яєчників належить до поширених патологій ендокринної системи і розглядається не лише як патологія репродуктивного характеру, що є причиною безпліддя, але й як проблема щодо метаболічного статусу жінок. При СПКЯ часто спостерігається інсулінорезистентність (ІР), компенсаторна гіперінсулінемія (ГІ) та ожиріння, які відіграють провідну роль у розвитку оваріальної гіперандрогенії [9]. Тому на першому етапі лабораторних досліджень у жінок з клінічними ознаками синдрому полікістозних яєчників насамперед визначають показники, які є маркерами гіперандрогенії.

Аналіз історій хвороб показав, що у жінок як з надмірною масою тіла, так і з ожирінням, індекс вільних андрогенів значно перевищував норму (рис. 1), що вказує на наявність у цих пацієнток гіперандрогенії. Андрогенія і УЗД-підтвердження є основними критеріями наявності у жінок синдрому полікістозних яєчників.

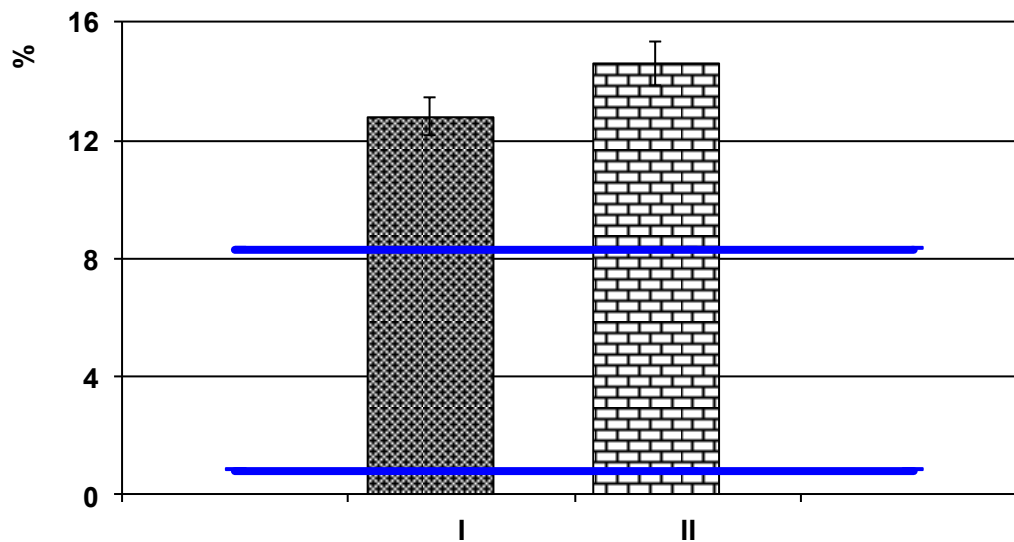


Рис. 1. Індекс вільних андрогенів у жінок з синдромом полікістозних яєчників

I – жінки з ІМТ 25 – 29,9 кг/м²

II – жінки з ІМТ > 30 кг/м²

Андрогени – це стероїдні гормони з андрогенною та метаболічною активністю, основними представниками яких є дегідроепіандростерон (ДГЕА) і його сульфат (ДГЕА-С), андростендіон, андростендіол, загальний тестостерон та його фракції. “В організмі жінки джерелами синтезу андрогенів є стероїдопродукувальні органи – яєчники та надниркові залози, а також периферійні тканини – жирова, шкіра, м’язи, мозок. У яєчниках андрогени утворюються здебільшого у клітинах внутрішньої оболонки фолікула (тека-клітини) під дією ЛГ гіпофіза та частково – у стромі. У надниркових залозах місцем синтезу андрогенів є сітчаста зона кори. Основними андрогенами яєчників вважають тестостерон та андростендіон, надниркових залоз – ДГЕА. У надниркових залозах регуляція синтезу андрогенів здійснюється адренокортикотропним гормоном гіпофіза (АКТГ). У периферійних тканинах під дією ферменту 5 α -редуктази із тестостерону синтезується дигідротестостерон (ДГТ) – найактивніший андроген” [30]. Також показано, що “при СПКЯ може спостерігатися нормальний рівень загального тестостерону, при високих рівнях загального тестостерону понад 4 нмоль/л слід провести діагностичний пошук інших причин гіперандрогенемії, таких як пухлини, що продукують андрогени, або вроджена дисфункція кори надниркових залоз” [30].

Відомо, що у частини жінок з синдромом полікістозних яєчників може формуватися інсулінорезистентність, тому після підтвердження діагнозу СПКЯ пацієнткам проводять визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну, а також визначають індекс НОМА.

У роботі Сосюки зі співавторами показано, що “гіперандрогенія (ГА) та інсулінорезистентність (ІР) – дві ключові ланки патогенезу СПКЯ, які утворюють патологічне «замкнене коло»: високий рівень андрогенів зумовлює формування абдомінального ожиріння та ІР; ІР призводить до компенсаторної гіперінсулінемії (ГІ), яка є важливою ланкою патогенезу ГА. ІР визначають у більшості жінок із СПКЯ незалежно від наявності нормальної, надмірної маси тіла чи ожиріння. Вона призводить до

зменшення утилізації глюкози в організмі, у результаті чого виникає компенсаторна (ГІ). При цьому спостерігається дефект рецепторів інсуліну, тому його дія реалізується через рецептори інсуліноподібного фактора росту-1 (ІПФР-1)” [38].

Аналіз історій хвороб показав, що у всіх жінок з ожирінням та СПКЯ вміст глікозильованого гемоглобіну перевищував норму, тоді як у жінок з надмірною масою тіла цей показник знаходився або у межах норми, або досягав верхньої межі норми (рис. 2).

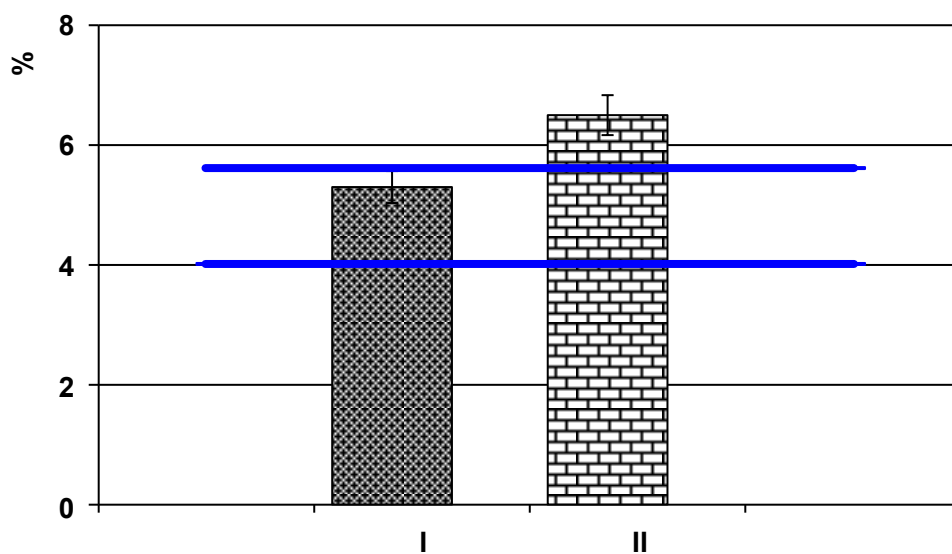


Рис. 2. Вміст глікованого гемоглобіну у жінок з синдромом полікістозних яєчників

Відомо, що глікозильований гемоглобін – це гемоглобін, у якому глюкоза неферментативно з’єднана з β -ланцюгами білка глобіну (позначається як HbA1c). Рівень глікозильованого гемоглобіну корелює з вмістом глюкози у крові, тому цей показник є маркером оцінки гіперглікемії. Глікозильований гемоглобін накопичується всередині еритроцитів, тому він зберігається у еритроциті доти, доки він циркулює. Тому вміст глікозильованого гемоглобіну показує рівень глікемії у останні 3 місяці.

Водночас пацієнткам з СПКЯ визначають індекс НОМА, який вважається маркером оцінки інсулінорезистентності. Аналіз історій хвороб показав, що у всіх жінок з ожирінням індекс НОМА перевищував норму (рис. 3), що свідчить про наявну інсулінорезистентність. У частини жінок з

надмірною масою тіла цей показник зберігається у межах норми, проте у деяких жінок індекс НОМА досягає верхньої межі норми.

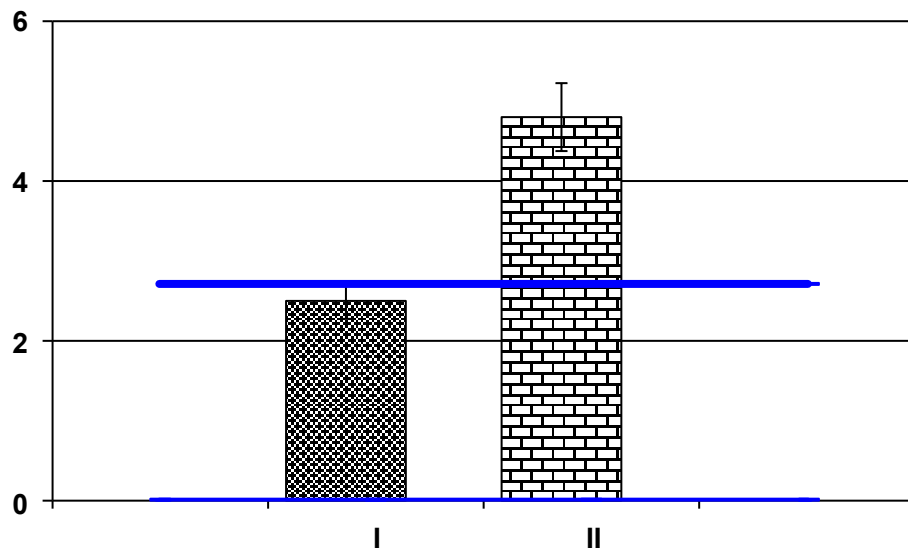


Рис. 3. Індекс НОМА у жінок з синдромом полікістозних яєчників

У роботі Сосюки зі співавторами показано, що “відомі два механізми, завдяки яким інсулін підвищує рівень андрогенів у крові. Коли концентрація інсуліну висока, він самотійно або разом з лютеїнізуючим гормоном (ЛГ) безпосередньо діє на тека- та стромальні клітини яєчників, спричинюючи підвищення синтезу андрогенів. Другий механізм (непрямий) – ГІ пригнічує утворення у печінці глобуліну, який зв’язує статеві гормони (ГЗСГ), та протеїнів, які зв’язують тестостерон та ІПФР-1. Це призводить до підвищення у плазмі вмісту вільних фракцій андрогенів (особливо тестостерону), порушенню МЦ та фолікулогенезу у яєчниках” [38].

Отже, результати проведеного аналізу історій хвороб дозволяють зробити висновок, що чим вища маса тіла жінки, тим ймовірніше буде розвиватися інсулінорезистентність.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у жінок як з надмірною масою тіла, так і з ожирінням, індекс вільних андрогенів значно перевищував норму, що вказує на наявність у цих пацієнток гіперандрогенії, та разом з результатами УЗД-діагностики дозволяє підтвердити діагноз “синдром полікістозних яєчників”.

2. Показано, що у всіх жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням, вміст глікозильованого гемоглобіну перевищував норму, тоді як у жінок з надмірною масою тіла цей показник знаходився або у межах норми, або досягав верхньої межі норми. Водночас у всіх жінок з ожирінням індекс НОМА перевищував норму, що свідчить про наявну інсулінорезистентність. У частини жінок з надмірною масою тіла цей показник зберігається у межах норми, проте у деяких жінок індекс НОМА досягає верхньої межі норми.

Результати проведеного аналізу історій хвороб дозволяють зробити висновок, що для жінок з синдромом полікістозних яєчників збільшення маси тіла є фактором ризику розвитку інсулінорезистентності.