

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА БІОХІМІЧНОГО ТА ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФІЛІВ ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Доц. Т. Л. ВЕСІЧ, проф. І. О. ТУЧКІНА, канд. мед. наук Д. Ш. ТАРАВНЕХ

Харківський національний медичний університет, Україна

Проведено порівняльний аналіз гормональних і біохімічних показників жінок із синдромом полікістозних яєчників у сполученні з метаболічним синдромом та без нього. Отримані дані свідчать про наявність яєчкової гіперандрогенії, яка призводить до порушення центральних і периферичних механізмів регуляції стероїдогенезу. Гормональна секреція і біохімічні показники жінок залежать від клінічної форми захворювання. У пацієток із метаболічним синдромом спостерігались помірна гіперпролактинемія, зниження рівня соматомедину-С на тлі інсулінорезистентності. У жінок із синдромом полікістозних яєчників без метаболічних порушень на перший план виходить помірна гіперандрогенія.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, біохімічний і гормональний профілі, стероїдогенез.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) розглядається не як самостійне захворювання, а як феномен, що об'єднує ряд симптомів і має загальні клінічні та біохімічні прояви [1]. СПКЯ супроводжується порушеннями функції яєчників, підвищеною секрецією андрогенів, естрогенів, інсуліну, патологією гіпофізу і гіпоталамусу [2].

Кількість жінок, які страждають на цей синдром, в розвинених країнах щороку збільшується, а проблеми, пов'язані з реалізацією їхньої репродуктивної функції набувають особливого значення [3].

СПКЯ є клінічним синдромом, при якому спостерігається присутність в яєчнику фолікулярних кіст розмірами 2–6 мм або більших, що містять атретичні фолікули. Як правило, яєчники збільшені в об'ємі та мають потовщену згладжену білкову оболонку (рис. 1).

СПКЯ часто супроводжується розвитком метаболічного синдрому (МС), що позначається на зміні гормонального і біохімічного профілів

пацієток із цією патологією [4]. Механізми, які лежать в основі формування СПКЯ, недостатньо вивчені й дискусійні, що свідчить про мультифакторну етіологію й складну діагностику для лікування цього захворювання.

Виділяють чотири клінічних фенотипи СПКЯ:

- 1) гіперандрогенія і хронічна ановуляція та полікістозна морфологія яєчників;
- 2) гіперандрогенія й овуляторна дисфункція;
- 3) гіперандрогенія й полікістозна морфологія яєчників;
- 4) оліго/ановуляція й полікістозна морфологія яєчників.

За клінічними даними виділяють класичний фенотип СПКЯ (наявність трьох критеріїв) і три неповних фенотипи, клінічна картина яких визначається попарними комбінаціями перелічених ознак [5].

Сучасні уявлення про патогенез СПКЯ базуються на теорії S. S. C. Yen (1986), який вважав, що пусковим механізмом розвитку захворювання є гіперандрогенія надниркових залоз. Крім того, має значення збільшення маси тіла вище критичного рівня, при цьому порушується конверсія андрогенів в естрогени в печінці та жировій тканині й розвивається МС [6].

У гіпоталамусі збільшується продукція гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), підвищується продукція аденом гіпофізу, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), виникає відносна недостатність фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) й порушується співвідношення ЛГ/ФСГ [7]. За впливу високих доз ЛГ на яєчники збільшується продукція андрогенів клітинами theca interna folliculi та їх гіперплазія.

При цьому відносно низький рівень ФСГ зумовлює зниження активності ФСГ-залежної ароматази, і клітини гранульози втрачають здатність

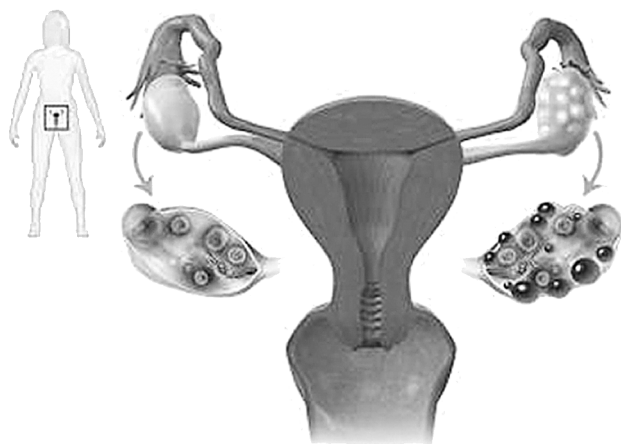


Рис. 1. Синдром полікістозних яєчників

ароматизувати андрогени в естрогени [8]. Гіперандрогенія, яка розвивається на цьому тлі, гальмує нормальне зростання фолікулів, що сприяє формуванню їх кістозної атрезії [9].

Розглядаючи клінічні прояви СПКЯ, зупинимось на таких варіантах: синдром із інсулінорезистентністю й без неї [10]. У першому варіанті на тлі інсулінорезистентності в організмі жінки формується компенсаторна гіперпродукція інсуліну (гіперінсулінемія). Підвищений рівень інсуліну, у свою чергу, призводить до розвитку ановуляції у нормальних яєчниках, підвищення секреції гранульозними клітинами андрогенів і естрогенів [11].

У другому варіанті рівень інсуліну в крові нормальний, але є порушення чутливості яєчникових рецепторів до інсуліну, яка також призводить до ановуляції, гіперандрогенії та гіперестрогенемії [12].

Таким чином, інсулінорезистентність тканин організму, гіперінсулінемія та підвищення секреції інсуліну при СПКЯ можуть бути як наслідком, так і причиною ожиріння [13].

Особлива увага приділяється також визначенню антимюллерова гормону (АМГ) як основного показника оваріального резерву, оскільки його вміст при СПКЯ істотно підвищується за рахунок секреції гранульозними клітинами атретичних фолікулів [14].

Досліджуючи біохімічні та клінічні аспекти СПКЯ, необхідно проводити дослідження АМГ, продукція якого прямо пропорційна стадії розвитку фолікулів і корелює з числом антральних фолікулів [15]. У жінок із СПКЯ рівень АМГ зазвичай підвищується за рахунок великої кількості атретичних фолікулів.

Отже, питання, що стосуються репродуктивного здоров'я жінок із СПКЯ, порушення у них менструальної функції, ожиріння, гіперандрогенії, гірсутизму, інсулінорезистентності та ряду інших патологічних станів, заслуговують на особливу увагу.

Метою цього дослідження стало проведення порівняльного аналізу гормональних (ЛГ, ФСГ, пролактину (ПРЛ), тестостерону (Т), дегідроепіандростерону-С (ДГЕА-С), інсуліну, соматомедину-С) і біохімічних показників жінок із СПКЯ на тлі МС і без нього.

Проведено обстеження 140 жінок із СПКЯ, з яких у 72 виявлено МС (основна група), а 68 осіб були без метаболічних проявів (група порівняння).

Усі жінки спостерігались в амбулаторних умовах. У них зібрано медико-соціологічні дані за спеціально розробленою анкетною, проведено необхідні для виконання роботи дослідження, в тому числі лабораторні та ультразвукові. Критеріями включення в основну групу було поєднання гіперандрогенії, метаболічних розладів (абдомінально-вісцеральне ожиріння, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія) на тлі СПКЯ. Критеріями включення в групу порівняння була гіперандрогенія без метаболічних порушень за наявності СПКЯ.

Середній вік жінок у групах становив $27,3 \pm 1,6$ року. Обстеження пацієнок обох груп здійснювалося відповідно до Клінічних рекомендацій МОЗ України (2016).

Регулярний менструальний цикл (МЦ) відзначався у 28 ($31,4 \pm 5,1\%$) жінок основної групи і 26 ($40,1 \pm 5,5\%$) осіб групи порівняння. У решти пацієнок в обох групах були різні порушення циклу, однак достовірних відмінностей у частоті порушень МЦ у групах не було. У 27 ($35,2 \pm 5,3\%$) жінок з основної групи і 23 ($36,4 \pm 5,1\%$) з групи порівняння менструації були болісними ($p > 0,05$).

Усім пацієнткам проводилося визначення вмісту гормонів у сироватці крові: ЛГ, ФСГ, ПРЛ, АМГ, Т, ДГЕА-С, інсуліну і соматомедину-С (IFR-1). Оцінку рівня зазначених гормонів проводили методом імунохемілюмінісцентного аналізу на обладнанні IMMULITE 2000 Immunoassay System (фірма DPC, США). Біохімічні дослідження крові жінок групи порівняння проводилися стандартними методами на аналізаторі Stat Fax 4500.

Ультразвукова діагностика стану органів репродуктивної системи здійснювалася на сканері Siemens Acuson Sequoia 512 (OB/Vascular). Для діагностування СПКЯ нами використовувалися узгоджені критерії ASRM/ESHRE, прийняті в Роттердамі (2003): УЗ-реєстрація 12 і більше фолікулів у яєчнику, що мають діаметр 2–9 мм і/або збільшення оваріального об'єму понад 10 мл.

Виконувалася також доплерометрія маткових і яєчникових артерій. Дослідження проводилося трансвагінальним датчиком на 6–7-й день регулярного МЦ у тих жінок, у яких він був збережений, та/або в будь-який час за наявної оліго-або аменореї.

Отримані результати оброблялися за допомогою прикладної програми Statistica 10. Достовірність відмінностей між показниками оцінювалася t -критерієм Фішера – Стьюдента.

Визначення біохімічних показників у сироватці крові жінок із СПКЯ були пов'язані з попередньою корекцією метаболічних розладів і соматичних захворювань.

Результати біохімічного аналізу крові жінок порівнюваних груп подано в табл. 1.

Найбільш значущі зміни біохімічних показників у групах було отримано за такими параметрами, як вміст холестерину – в основній групі він становив $7,2 \pm 0,05$ ммоль/л, у групі порівняння $5,9 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) – $1,47 \pm 0,04$ ммоль/л і $1,12 \pm 0,01$ ммоль/л, а також ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) – $3,8 \pm 0,03$ ммоль/л і $2,8 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,001$) відповідно. Значні зміни спостерігались також у показниках вільних жирних кислот – $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л і $0,7 \pm 0,1$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$). Решта середніх значень біохімічних показників перебувала в межах норми, а відмінності в основній групі й групі порівняння визначалися

за рахунок широкого розкиду індивідуальних показників.

На особливу увагу заслуговує дослідження інсулінорезистентності у жінок із СПКЯ, оскільки розвиток цього стану тісно пов'язаний з гіперандрогенією, що є безпосередньою причиною формування синдрому.

Значення вмісту глюкози у плазмі натще (ГПН) і пероральний тест на толерантність до глюкози (ПТТГ) у крові відображено в табл. 2.

Встановлення рівня глюкози свідчило про те, що практично у всіх жінок основної групи її вміст у крові був підвищений до проведення ПТТГ і в середньому становив $6,22 \pm 0,2$ ммоль/л, тоді як у групі порівняння він був нормальним і в середньому становив $4,64 \pm 0,2$ ($p < 0,001$).

Після проведення ПТТГ у цілому ситуація не змінилася: в основній групі через 60 хв від початку навантаження середній вміст глюкози дорівнював $9,54 \pm 0,3$ ммоль/л, у групі порівняння — $7,81 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,001$). Через 120 хв в основній групі зберігалася гіперглікемія на рівні $7,84 \pm 0,2$ ммоль/л, у групі порівняння середнє значення було близьким до норми — $6,81 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Гормональні дослідження крові показали, що зміни гормонального фону в обох групах жінок із СПКЯ були односпрямовані, незалежно від наявності метаболічних порушень. Достовірних відмінностей, за винятком рівня пролактину, у групах не виявлено. Спостерігалася певне підвищення вмісту ЛГ (в основній групі — $16,4 \pm 1,3$ МО/л, у групі порівняння — $15,7 \pm 1,2$ МО/л); водночас вміст ФСГ в аналогічний період МЦ дорівнював $4,7 \pm 0,6$ МО/л і $5,8 \pm 1,1$ МО/л відповідно. Разом із тим співвідношення ЛГ/ФСГ в основній групі становило в середньому $3,4 \pm 0,2$; в групі порівняння — $2,7 \pm 0,1$ ($p < 0,01$). Така різниця у співставленні ЛГ/ФСГ може свідчити про більш глибокі порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи у жінок із СПКЯ з МС.

Показники гормонального профілю жінок із СПКЯ відображено в табл. 3.

Важливим показником є вміст ПРЛ, який не перевищував норми, але його значення в основній групі були достовірно вищими, ніж у групі порівняння: $479,6 \pm 22,1$ мОД/л і $321,2 \pm 26,4$ мОД/л ($p < 0,001$). Розглядаючи індивідуальні показники ПРЛ у групах, слід зазначити, що у 11 ($14,1 \pm 3,6\%$) жінок основної групи значення пролактину становили від 550 до 625 мОД/л, що ми розцінили як помірну гіперпролактинемію. У групі порівняння жінок із гіперпролактинемією не виявлено.

Середній вміст андрогенів в основній групі становив: Т — $3,8 \pm 0,6$ нмоль/л, а в групі порівняння — $3,9 \pm 0,8$ нмоль/л. Рівень ДГЕА-С також незначно перевищував нормальні показники і в основній групі становив $15,22 \pm 1,7$ ммоль/л, в групі порівняння — $16,03 \pm 1,4$ ммоль/л. Таким чином, гіперандрогенію у більшості жінок в обох групах можна вважати помірною.

Таблиця 1

Показники біохімічного аналізу крові жінок із синдромом полікістозних яєчників ($M \pm m$)

Показник	Граничні значення	Групи жінок		p_{1-2}
		основна, $n = 72$	порівняння, $n = 68$	
Загальний білок	65–85	$61,3 \pm 1,5$	$66,1 \pm 1,2$	$> 0,05$
Креатинін	27–71	$48,4 \pm 2,2$	$53,1 \pm 2,3$	$> 0,05$
Сечовина	3,3–6,6	$3,4 \pm 0,5$	$3,7 \pm 0,4$	$> 0,05$
Білірубін загальний	8,6–20,5	$19,3 \pm 1,1$	$14,4 \pm 1,4$	$< 0,05$
АСТ	0,1–0,45	$0,34 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01$	$< 0,001$
АЛТ	0,1–0,68	$0,67 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,01$	$< 0,001$
Холестерин (загальний)	3,6–5,2	$7,1 \pm 0,04$	$5,7 \pm 0,02$	$< 0,001$
ЛПВЩ	0,86–2,28	$1,4 \pm 0,03$	$1,11 \pm 0,01$	$< 0,001$
ЛПНЩ	1,95–4,51	$3,6 \pm 0,02$	$2,6 \pm 0,01$	$< 0,001$
СЖК	0,28–0,89	$1,6 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,2$	$< 0,05$

Примітка. p — показник достовірності відмінності даних у жінок порівнюваних груп. Те саме в табл. 2, 3.

Таблиця 2

Показники глюкози і толерантності до неї у жінок із синдромом полікістозних яєчників ($M \pm m$)

Показник	Групи жінок		p_{1-2}
	основна, $n = 72$	порівняння, $n = 68$	
ГПН	$6,22 \pm 0,2$	$4,64 \pm 0,2$	$< 0,001$
ПТТГ (через 60 хв)	$9,54 \pm 0,3$	$7,81 \pm 0,3$	$< 0,001$
ПТТГ (через 20 хв)	$7,84 \pm 0,2$	$6,81 \pm 0,2$	$< 0,01$

Таблиця 3

Показники гормонального профілю жінок із синдромом полікістозних яєчників ($M \pm m$)

Показник	Граничні значення	Групи жінок		p_{1-2}
		основна, $n = 72$	порівняння, $n = 68$	
ЛГ, МО/л	2–14	$16,4 \pm 1,3$	$15,7 \pm 1,2$	$> 0,05$
ФСГ, МО/л	3,5–13,0	$4,7 \pm 0,6$	$5,8 \pm 1,1$	$> 0,05$
Інсулін, мкОд/мл	3–20	$9,7 \pm 1,4$	$8,8 \pm 1,2$	$> 0,05$
Пролактин, мОд/л	40–530	$479,6 \pm 22,1$	$321,2 \pm 26,4$	$< 0,001$
ДГЕА-С, ммоль/л	2,45–14,55	$15,22 \pm 1,7$	$16,03 \pm 1,4$	$> 0,05$
Тестостерон, нмоль/л	0,45–3,75	$3,8 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,8$	$> 0,05$
Соматомедин-С, нг/мл	121–336	$122,4 \pm 22,9$	$186,7 \pm 19,4$	$< 0,05$
АМГ, нг/мл	0,5–7,0	$3,7 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,7$	$> 0,05$

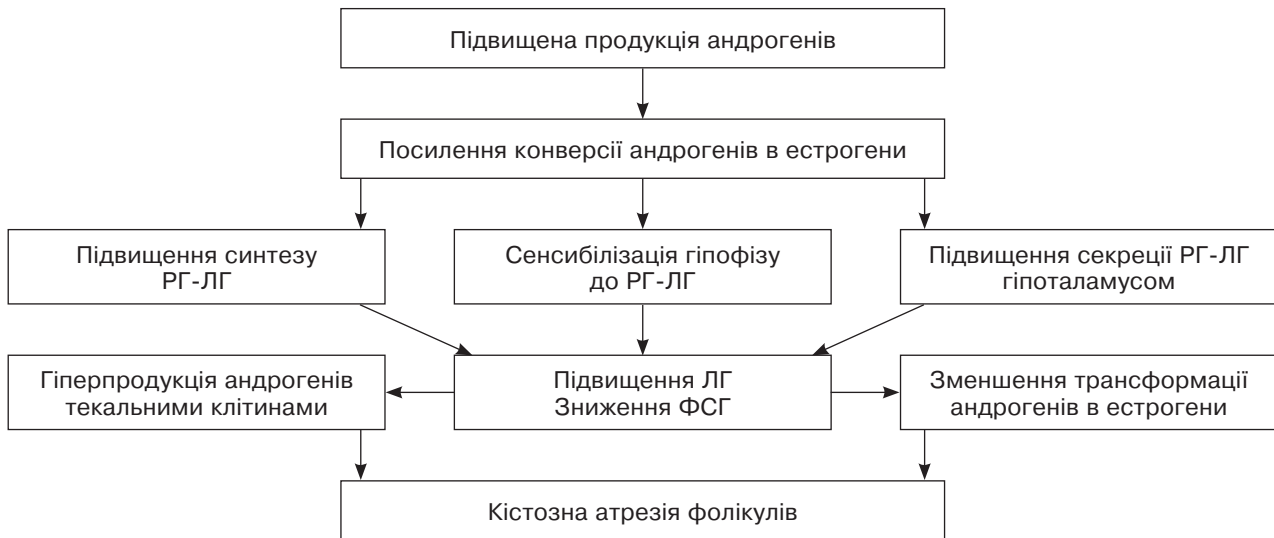


Рис. 2. Схема механізмів регуляції стероїдогенезу при синдромі полікістозних яєчників

Зміни рівнів інсуліну й соматомедину-С є однією із найважливіших ланок патогенезу СПКЯ. Однак у переважній більшості жінок в обох групах показники інсуліну перебували в межах нормальних лабораторних значень і в середньому становили в основній групі $9,7 \pm 1,4$ мкОд/мл, а в групі порівняння — $8,8 \pm 1,2$ мкОд/мл. Значення соматомедину-С в основній групі були достовірно нижчими, ніж у жінок групи порівняння: $122,4 \pm 22,9$ нг/мл проти $186,7 \pm 19,4$ нг/мл ($p < 0,05$). З огляду на подані показники глюкози, можна з упевненістю діагностувати інсуліно-резистентність і цукровий діабет 2-го типу у всіх жінок основної групи, а також у 16 (23,9 \pm 5,3%) осіб групи порівняння.

Вміст АМГ у всіх жінок із СПКЯ в обох групах був у межах норми і становив $3,7 \pm 0,9$ нг/мл і $3,2 \pm 0,7$ нг/мл відповідно, що підтверджувало у них достатній оваріальний резерв.

Список літератури

1. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы / И. И. Дедов и др. // Проблемы эндокринологии. 2010. Т. 56, № 4. С. 3–8.
2. Козуб Н. И. Поликистоз яичников // Международный медицинский журн. 1998. № 4. С. 67–70.
3. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников: современный подход к диагностике и лечению бесплодия. 2-е изд. М.: МЕД-пресс-информ, 2008. С. 21–51.
4. Лечение метаболического синдрома у пациенток с синдромом поликистозных яичников / В. К. Дорожкин и др. // Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи: актуальные вопросы гематологии: сб. статей науч.-практ. конф. Самара, 2017. С. 104–105.
5. Генетические аспекты формирования синдрома поликистозных яичников / А. А. Найдукова, Е. К. Каприна, А. Е. Донников, Г. Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. 2016. № 3. С. 16–22.
6. Yen S. S. C. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders // Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management. Philadelphia: Saunders W.B., 1986. P. 462–487.
7. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review / Y. H. Chang et al. // Diabetes Metab. Res. Rev. 2020. Т. 27, № 6. P. 515–527. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.1201>
8. Dağ Z. Ö., Dilbaz B. J. Impact of obesity on infertility in women // Turk. Ger. Gynecol. Assoc. 2019. Т. 16, № 2. P.111–117.
9. Agacayak E., Tunc S. Y., Sak S. Levels of neopterin and other inflammatory markers in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome // Med. Sci.

- Monit. 2015. № 21. P. 2446–2455. doi: <https://doi.org/10.12659/mmsm.894368>
10. Endocrine and clinical effects of myoinositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study / P. G. Artini et al. // *Gynecol. Endocrinol.* 2020. Т. 29, № 4. P. 375–379.
 11. Шифрина Ю. О., Драккина О. М., Ивашкин В. Т. Молекулярные аспекты инсулинорезистентности // *Российские медицинские вести.* 2012. № 3. С. 17–25.
 12. Further investigation in europeans of susceptibility variants for polycystic ovary syndrome discovered in genome-wide association studies of Chinese individuals / M. A. Brower et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Т. 100, № 1. P. 182–186. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2689>
 13. A methodological and functional proteomic approach of human follicular fluid en route for oocyte quality evaluation / L. Bianchi et al. // *J. Proteomics.* 2019. № 90. P. 61–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.02.025>
 14. Николаенков И. П., Потин В. В., Тарасова М. А. Анти-мюллеров гормон и синдром поликистозных яичников // *Журн. акушерства и женских болезней.* 2013. Т. 62, № 6. С. 55–59.
 15. Dai G., Lu G. Different protein expression patterns associated with polycystic ovary syndrome in human follicular fluid during controlled ovarian hyperstimulation // *Reprod. Fertil. Dev.* 2012. Т. 24, № 7. P. 893–904. doi: <https://doi.org/10.1071/rd11201>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЕЙ ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Т. Л. ВЕСИЧ, И. А. ТУЧКИНА, Д. Ш. ТАРАВНЕХ

Проведен сравнительный анализ гормональных и биохимических показателей женщин с синдромом поликистозных яичников в сочетании с метаболическим синдромом и без него. Полученные данные свидетельствуют о наличии яичниковой гиперандрогении, которая приводит к нарушению центральных и периферических механизмов регуляции стероидогенеза. Гормональная секреция и биохимические показатели женщин зависят от клинической формы заболевания. У пациенток с метаболическим синдромом наблюдались умеренная гиперпролактинемия, снижение уровня соматомедина-С на фоне инсулинорезистентности. У женщин с синдромом поликистозных яичников без метаболических нарушений на первый план выходит умеренная гиперандрогения.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, биохимический и гормональный профили, стероидогенез.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF BIOCHEMICAL AND HORMONAL PROFILES OF WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

T. L. VIESICH, I. O. TUCHKINA, D. Sh. TARAWNEH

Hormonal and biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome in combination with and without metabolic syndrome were comparatively analyzed. The data obtained indicate the presence of ovarian hyperandrogenism, which leads to an impairment of the central and peripheral mechanisms of steroidogenesis regulation. Hormonal secretion and biochemical parameters of women depend on clinical form of the disease. The patients with metabolic syndrome had moderate hyperprolactinemia, decreased somatomedin-C levels on the background of insulin resistance. In women with polycystic ovary syndrome without metabolic disorders, a moderate hyperandrogenism comes to the fore.

Key words: polycystic ovary syndrome, biochemical and hormonal profiles, steroidogenesis.

Надійшла 28.12.2020