

**А.В. Бойчук, А.Ю. Франчук, В.О. Шрам, Б.М. Бегош, О.І. Хлібовська, Ю.Б. Бойчук**  
**НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ СКЛЕРОПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ**  
**У КЛОСТИЛБЕГІТ-РЕЗИСТЕНТНИХ ЖІНОК**

*Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського*

НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ СКЛЕРОПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ У КЛОСТИЛБЕГІТ-РЕЗИСТЕНТНИХ ЖІНОК. Досліджувалося використання клостилбегіту для індукції овуляції у жінок із склеропополікістозними яєчниками. Після аналізу анамнестичних, клініко-лабораторних даних і оцінки проведеного курсу лікування 30 жінок, зроблено висновок про резистентність жінок до даного препарату (у 90,1% випадків) і необхідність пошуку додаткових, патогенетично обґрунтованих засобів, для покращення результатів індукції овуляції.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СКЛЕРОПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У КЛОСТИЛБЕГИТ-РЕЗИСТЕНТНЫХ ЖЕНЩИН. Проводилось исследование эффективности применения клостилбегита для индукции овуляции у женщин со склерополикистозными яичниками. В результате анализа анамнестических, клинико-лабораторных данных и оценки проведенного курса лечения 30 женщин, пришли к выводу о резистентности женщин к этому препарату (у 90,1% случаев). Для улучшения результатов индукции овуляции необходим поиск дополнительных препаратов, которые влияют на патогенез данного заболевания.

NEW WAYS OF TREATMENT OF POLYCYSTOSYS OVARIES AT WOMEN, RESISTANT TO CLOSTYLBEGIT. At 30 women with polycystosys ovaries ovulation was induced by clostylbegit. Having analyzed the anamnesis, clinical and laboratory data, and the results of the induction of ovulation, we concluded, that 90,1% of women are resistant to such a therapy. We need to find additional methods for inducing the ovulation in such group of patients.

**Ключові слова:** склеропополікістозні яєчники, індукція овуляції, клостилбегіт-резистентність, інсулінорезистентність

**Ключевые слова:** склерополикистозные яичники, индукция овуляции, клостилбегит-резистентность, инсулинорезистентность

**Key words:** polycystosys ovaries, induction of ovulation, clostylbegit-resistance, insulin-resistance.

**ВСТУП.** Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), відомий також, як синдром Штейна-Левенталя – поліендокринний синдром, що супроводжується порушенням функції яєчників (відсутність або нерегулярність овуляції, підвищена секреція андрогенів і естрогенів), підшлункової залози (гіперсекреція інсуліну), кори наднирників (гіперсекреція наднирникових андрогенів), гіпоталамуса і гіпофіза (2). Частота даного синдрому в гінекологічній практиці досягає 11% і у 94% хворих супроводжується безпліддям. Крім того, пацієнток із СПКЯ відносять до групи підвищеного ризику в плані виникнення гіперпластичних процесів і передракових станів ендометрія.

Клініко-діагностичними ознаками СПКЯ є: порушення менструального циклу, яке відмічається у 93% хворих (олігоменорея – 65%, вторинна аменорея – 27%, первинна аменорея – 8%), ановуляція – у 100%, гірсутизм – у 37%, гіперандрогенія – у 54%, інсулінорезистентність (14,5%), порушення співвідношення ЛГ/ФСГ > 3,5 за рахунок підвищення рівня ЛГ – у 59% хворих, підвищення маси тіла, а також збільшення, потовщення капсули і кістозні зміни яєчників у 100% жінок. Наявність вищеописаних ознак дозволяє достовірно діагностувати СПКЯ [1, 3, 5, 6].

Дискусії з приводу етіології і патогенезу СПКЯ тривають протягом багатьох років і далекі від за-

вершення. Ведучою є центральна теорія патогенезу, згідно з якою патологічний стан пояснюється порушенням утворення трансмітерів в гіпоталамічній ділянці, зміною цитохоріального ритму виділення гонадотропін-релізінг-гормону (ГнРГ) і, як наслідок, кількісними змінами секреції гонадотропних гормонів: ЛГ і ФСГ [4].

Останні роки привнесли нові аспекти у розуміння даної проблеми. Це, перш за все, пов'язано із вивченням ролі факторів міжклітинної взаємодії, а саме факторів росту (ФР). ФР – фактори росту – це біологічно активні з'єднання, які стимулюють чи інгібують поділ і диференціацію клітин і є основними переносниками мітогенного сигналу клітини. На відміну від гормонів, ФР, як правило, продукуються неспецифічними клітинами, які знаходяться у багатьох тканинах. Найбільш вивченими є інсуліноподібні ФР (ІФР-1, ІФР-2), значення яких в патогенезі СПКЯ активно вивчається в даний час [4, 6]. Роль інсуліну в патогенезі розвитку СПКЯ базується на наступних висновках:

а) В тканинах людського яєчника знаходяться рецептори до інсуліну і структурно-зв'язаних ІФР-1;

б) у жінок з гіперандрогенією і у здорових жінок інсулін стимулює продукцію андрогену тека-клітинами і стромою культивованих клітин;

в) інсулін підвищує відповідь тека-клітин і стромы на гонадотропіни.

При даному захворюванні відбувається патологічне зниження інсулін-чутливості периферичних тканин, перш за все жирової і м'язової (розвитку їх інсулінорезистентності) і збереження інсулін-чутливості тканини яєчників. Можлива також ситуація патологічно підвищеної інсулін-чутливості яєчників при збереженні нормальної чутливості до інсуліну периферичних тканин [3].

В першому випадку, як наслідок інсулінорезистентності організму, виникає компенсаторна гіперсекреція інсуліну, яка призводить до розвитку гіперінсулінемії. А патологічно підвищений рівень інсуліну в крові викликає гіперстимуляцію яєчників і підвищення секреції яєчниками андрогенів, естрогенів і порушення овуляції.

В другому випадку рівень інсуліну в крові нормальний, але реакція яєчників на стимуляцію нормальним рівнем інсуліну патологічно підвищена, внаслідок чого відбувається гіперсекреція яєчниками андрогенів, естрогенів і порушення овуляції.

Мета дослідження – виявлення ефективності індукції овуляції клостилбегітом (кломіфен-цитратом) у жінок із СПКЯ, його вплив на регуляцію менструального циклу і на зниження таких показників як гірсутизм, гіперінсулінемія та ожиріння.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Підстерезженням знаходилося 30 здорових невагітних жінок (перша група) та 30 жінок із СПКЯ (друга група), яким проводили індукцію овуляції клостилбегітом загальноприйнятим методом.

Їх вік коливався від 20 до 30 років ( $24 \pm 2,1$ ). Непліддя тривало від 1 до 10 років і складало в середньому  $3,2 \pm 1,0$  роки. У 2 групі жінок обстежуваним проводили метросальпінгографію (МСГ) для виявлення прохідності маткових труб. Анамнестичні дані і результати об'єктивного обстеження оцінювали за даними розробленої нами анкети, в якій враховувалися наступні симптоми: суб'єктивні і об'єктивні критерії овуляторно-менструального циклу, ступінь гірсутизму, масово-зростовий індекс. Група жінок із СПКЯ була проконсультована ендокринологом з приводу патології щитовидної залози і цукрового діабету. В комплекс обстеження включали: загальноклінічне і гормональне дослідження (імунферментним методом), тести функціональної діагностики (вимірювання базальної температури, каріопікнотичний індекс, симптом натягу слизу, симптом зіниці, симптом папороті), тест із навантаженням глюкозою, рівень базальної інсулінемії. В усіх шлюбних парах стан здоров'я чоловіка оцінювався за результатами спермограми. В дослідження було включено лише тих жінок, чоловіки яких виявилися здоровими.

Індукцію овуляції в досліджуваній групі жінок проводили клостилбегітом протягом трьох менструальних циклів по наступній схемі: з 5-го дня менструального циклу препарат призначали по 50 мг протягом 5 днів. У випадку виникнення овуляції, стимуляцію за даною схемою проводили

додатково протягом двох менструальних циклів. Якщо овуляція не виникала, дозу препарату підвищували до 100 мг. У випадку негативного результату, індукцію клостилбегітом вважали неефективною і припиняли її проводити.

Усі жінки другої групи протягом дослідження отримували гіпокалорійну діету для зниження маси тіла.

З метою виявлення овуляції тести функціональної діагностики (ТФД) проводили чотири рази на місяць (на 7, 11, 14 і 22 дні менструального циклу) до лікування і після проведеного курсу індукції овуляції. Отримані результати порівнювали з контрольною групою здорових жінок.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** За даними анкетного дослідження у першій групі жінок менархе наступило у  $12 \pm 0,3$  роки. Менструальний цикл був регулярний, через  $28 \pm 2,1$  днів, по 3-4 дні. Місячні не болючі. За результатами ТФД в усіх обстежуваних (100%) відмічалася овуляція. У них була двохфазна температурна крива. При цьому встановлено, що на 14 день менструального циклу симптом зіниці +++ , симптом папороті +++ , довжина цервікального слизу  $8,6 \pm 0,7$ , КПІ  $82 \pm 3,1\%$  .

При аналізі анкетних даних жінок другої групи виявлено, що менархе у них наступило в  $15 \pm 1,2$  роки, менструальний цикл був не регулярний, місячні болючі, тривалістю  $2 \pm 1,0$  дні. Адренархе розвинулось у  $14 \pm 1,1$  роки. У всіх 30 обстежуваних жінок другої групи перед початком лікування відмічалася стійка ановуляція (100%), про що свідчили тести функціональної діагностики (однофазна температурна крива, негативні симптоми зіниці і папороті, низький відсоток КПІ –  $32 \pm 2,1$ ). Порушення менструального циклу у вигляді олігоменореї було у 20 жінок (66%), аменореї – у 1 жінки (0,3%). Гірсутизм різного ступеня спостерігався у 17 жінок (56,6%). У 25 обстежуваних (83,3%) відмічався аcantosis nigricans. За результатами УЗД усі пацієнтки мали потовщення капсули і кістозні зміни яєчників. Підвищення рівня базального інсуліну було у 19 жінок (57%). Окрім того, усі мали підвищений масово-зростовий індекс (МЗІ):  $32,6 \pm 0,8$ . Приведені дані свідчать про яєчниковий генез непліддя (СПКЯ) у обстежуваних жінок.

У жодної пацієнтки через місяць після початку індукції, овуляції не відбувалося. Коливання маси тіла було  $0,5 \pm 0,2$  ( $p > 0,05$ ), що не є достовірним критерієм зниження ваги. Тому усім жінкам ще двічі проводили стимуляцію овуляції за вище приведеною схемою.

Через 2 місяці овуляція наступила у 1 жінки (3,3%) Згідно з результатами ТФД температурна крива у неї була двохфазна, симптом зіниці ++ , симптом папороті ++ , КПІ 81%, довжина цервікального слизу 7,5 см. МЗІ знизився незначно, на 1,1 кг.

За даними ТФД через 3 місяці проведеної терапії овуляція наступила ще у 2 пацієнток другої групи (6,6%). У них відмічалася двохфазна крива базальної температури, симптом зниці ++, симптом папороті ++, КПІ  $80 \pm 0,4\%$ , довжина цервікального слизу  $7,4 \pm 0,3$  см. Але, незважаючи на наявність овуляції, жодна жінка не завагітніла. У решті 27 обстежуваних (90,1%) овуляції не відбулося. Що ж до МЗІ, він знизився лише на  $2,5 \pm 0,9$ , ( $p > 0,05$ ), що вказує на недостовірну нормалізацію маси тіла. Рівень базального інсуліну не знизився і залишився на попередньому рівні.

**ВИСНОВКИ.** 1. Переважна більшість досліджуваних жінок (90,1%) виявилися кломіфен-ре-

зистентними, а індукція овуляції запропонованим методом у них неефективною.

2. Кломіфен-резистентність супроводжується наступними ознаками: гірсутизмом (56,6%), гіперінсулінемією (57%) і підвищенням маси тіла (100%)

3. Наші дослідження вказують на те, що для підвищення ефективності індукції овуляції у кломіфен-резистентних жінок, в комплекс консервативного лікування необхідно включати препарати, які б нормалізували вуглеводний і жировий обмін.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Планується пошук комбінації лікарських засобів для підвищення ефективності лікування СПКЯ.

#### Література

1. Скольская С.Я., Скольская Т.В. Применение Сиофора в комплексном лечении бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников. // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – №4.

2. Матыцина Л.А. Гиперандрогении у девушек: клинические проявления и коррекция. – Здоровье женщины – 2005. – №2.

3. Синдром поликистозных яичников. – Материал из Википедии.

4. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Чечурова Т.Н., Мишеева Н.Г., Белоусова Н.Ю. Эндокринное бесплодие у женщин. Диагностика и лечение. // М.: РАМН, 2005.

5. Товстановська В. Гіперінсулінізм в клініці акушерства та гінекології і його терапія. // К.: НМУ ім. О.Богомольця.

6. Тихомиров Л.А., Лубни Д.М. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы. // Фарматека – 2004. – №11.

УДК 575.191:618.177

О.Г. Шиманська, Н.І. Карпекіна, О.Л. Жилко, І.М. Ленчук, О.О. Плюта

### КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОДРУЖНІХ ПАР З НЕПЛІДДЯМ

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,  
Хмельницький міський перинатальний центр*

КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОДРУЖНІХ ПАР З НЕПЛІДДЯМ. Проведено цитогенетичне обстеження 146 подружніх пар з непліддям. Хромосомні аномалії виявлені в 13,7% випадків, зокрема: у 16,1% жінок з непліддям та у 11,2% чоловіків. Всі виявлені порушення кариотипу представлені стабільними хромосомними абераціями, нестабільних хромосомних аберацій не виявлено. Асоціації акроцентриків мали місце у 2,1% жінок з непліддям та у 1,4% чоловіків. Найбільша кількість змін кариотипу у пар з непліддям знайдено в таких вікових категоріях: у жінок – від 31 до 35 років (7,5%), у чоловіків – від 26 до 30 (4,8%) та від 31 до 35 років (4,8%).

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕМЕЙНЫХ ПАР С БЕСПЛОДИЕМ. Проведено цитогенетическое обследование 146 семейных пар с бесплодием. Хромосомные аномалии обнаружены в 13,7% случаев: у 16,1% женщин с бесплодием и у 11,2% мужчин. Все выявленные нарушения кариотипа представлены стабильными хромосомными аберациями, нестабильных хромосомных абераций не обнаружено. Ассоциации акроцентриков имели место у 2,1% женщин с бесплодием и у 1,4% мужчин. Самое большое количество нарушений кариотипа у семейных пар с бесплодием обнаружено в таких возрастных категориях: у женщин – от 31 до 35 лет (7,5%), у мужчин – от 26 до 30 (4,8%) и от 31 до 35 лет (4,8%).

CLINICAL AND GENETIC PECULIARITIES OF COUPLES WITH INFERTILITY. It was carried out cytogenetic examination of 146 couple with infertility. Chromosomal abnormalities were found in 13,7% cases, in particular, in 16.1 % of women with infertility and in 11.2% of men. All chromosomal abnormalities are stable. Unstable chromosomal abnormalities were not observed. Acrocentric associations were found in 2.1% of women with infertility and in 1.4% of men. The biggest number of chromosomal changes in karyotype of persons with infertility take place in such age categories: women – from 31 till 35 years old (7,5%), men – from 26 till 30 years old (4,8%) and from 31 till 35 years old (4,8%).