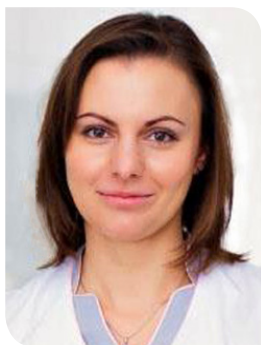




МЕНСТРУАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ЖІНОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ



Н.Ю. ПЕДАЧЕНКО

д. мед. н, доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

ВСТУП

Експерти ВООЗ оцінюють метаболічний синдром (МС) як пандемію XXI століття, поширеність якої становить 25–35%. За прогнозами ВООЗ, до 2025 року в світі кількість людей з ожирінням – головною компонентою МС, – становитиме 300 мільйонів осіб [16, 17]. Незважаючи на те, що наразі дедалі більше посилюється інформованість населення щодо небезпеки МС як наслідку зайвої ваги, захворюваність на ожиріння в усьому світі швидко зростає [3, 4, 16]. Патогенетичні шляхи контролю енергетичного обміну і маси жирової тканини тісно пов'язані з тими, які регулюють народжуваність. Існує припущення, що в людському організмі є така гомеостатична система, порушення балансу і втрата контролю в якій призводить до зростання кількості випадків ожиріння з відповідними метаболічними змінами. Однак фізіологія цієї системи досі залишається невизначеною і потребує поглибленого вивчення і розуміння, особливо з огляду на її безсумнівний вплив на репродуктивну функцію.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Порушення метаболізму, асоційовані з ожирінням, а саме: інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія, що значно погіршують якість життя, викликаючи такі проблеми зі здоров'ям, як цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання, дисліпідемії, артеріальна гіпертензія [10, 14, 16]. Значна частина населення нашої планети з порушеннями фертильності мають ожиріння або надмірну вагу тіла [2, 5, 12, 18], що супроводжується у них порушеннями менструального циклу, недостатністю лютеїнової фази (НЛФ), ановуляціями з наступним розвитком безплідності і невиношування. Жирова тканина є не тільки місцем накопичення ліпідів, а й складним ендокринним органом, який секретує багато біологічно активних пептидів – адипокінів (лептин, адипонектин, резистин, ретинолзв'язуючий протеїн-4) [6, 7, 9, 20, 22]. Попередні

дослідження показують, що морфологія і функція жирової тканини у жінок з МС відрізняється від такої у худих овуляторних жінок [11, 19]. У жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), розвиток якого притаманний особам з МС [11, 12, 15], підшкірна жирова тканина характеризується збільшенням адипоцитів, посиленою інфільтрацією їх макрофагами, а також порушеннями у синтезі адипокінів.

Розповсюдженість МС у жінок репродуктивного віку, за різними критеріями, становить від 6 до 35% [3]. Варто зазначити, що компоненти МС (порушення карбогідратного метаболізму, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія) негативно впливають як на загальне, так і на репродуктивне здоров'я жінки [3, 14, 17]. Згідно з критеріями Американської асоціації клінічних ендокринологів (2002), до факторів ризику розвитку МС включено СПКЯ. Як відомо, патогенетичними ланками якого також є гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, що у жінок з СПКЯ можуть призводити до артеріальної гіпертензії, ожиріння та гірсутизму. В літературі [18, 22] активно обговорюється етіопатогенетична єдність МС та СПКЯ. Згідно з нашими даними [11, 12], майже 80% жінок репродуктивного віку з МС мають СПКЯ, що клінічно проявляється ановуляторними циклами, олігоменореєю та матковими кровотечами внаслідок хронічної відносної гіперестрогенії [14]. Інсулінорезистентність є основним інтегральним механізмом, навколо якого формується ланцюг метаболічних і гормональних порушень, з формуванням оваріальної дисфункції та порушенням лютеогенезу у жінок з овуляторною формою СПКЯ на фоні МС [16].

Лютеїнова фаза є періодом між овуляцією та настанням вагітності або початком менструального циклу на два тижні пізніше. Лютеїнова фаза нормального МЦ характеризується утворенням жовтого тіла, яке продукує стероїдні гормони: естрогени і, головним чином, прогестерон [2]. Імплантація ембріона відбувається під час так званого імплантаційного вікна, базисне значення якого полягає у

ідеальній синхронізації ембріональних та ендометріальних сигналів [27]. Після імплантації, бластоциста синтезує хоріонічний гонадотропін людини, роль якого полягає у підтримці функції жовтого тіла [27]. НЛФ розвивається внаслідок недостатнього виробництва прогестерону, що відповідає за секреторну трансформацію ендометрію та, відповідно, можливість імплантації, а також підтримання ранніх термінів вагітності [27]. Дефект лютеїнової фази є однією з причин неадекватної імплантації, багатьох випадків викиднів, що часто спостерігаються у жінок репродуктивного віку з МС [19]. Клінічно у жінок з овуляторною формою СПКЯ на фоні МС також визначається висока частота порушень МЦ, що може обумовлюватись прогестероновою недостатністю лютеїнової фази.

Мета проведеного нами дослідження: визначити особливості анатомо-функціонального стану репродуктивної системи у жінок дітородного віку з МС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилось на клінічних баз кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та відділу ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України.

Діагноз «МС» встановлювався згідно з критеріями Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, 2006), а саме: за умов наявності основного з них – абдомінального ожиріння, а також двох з таких:

- артеріальна гіпертензія;
- гіперглікемія;
- дисліпідемія.

СПКЯ діагностувався нами відповідно до Роттердамських критеріїв (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2003) [21, 26]. Клінічна гіперандрогенія визначалась на 11 ділянках тіла в балах згідно з модифікованою шкалою Ферримана–Гальвея (Ferriman-Gallwey, 1961) > 8 балів.

Для визначення стану репродуктивної системи проводилося гінекологічне обстеження, а також УЗД органів малого тазу (матки, ендометрію, придатків) на ультразвуковому апараті ATL 1600 (Philips, виробництва США) із застосуванням вагінального (зі змінною частотою 4–7,5 МГц) трансд'юсеру. При цьому оцінювали стан, розміри і наявність структурних змін матки, стан ендометрію, його товщину, а також відповідність ендометрію фазі МЦ. Вивчалася ультразвукова структура і розміри яєчників, наявність в них кіст, а також ознак овуляторного циклу або полікістозу. Дослідження проводили динамічно у фолікулярній та лютеїновій фазах МЦ або у будь-який день циклу за умов оліго-/амеореї.

Базальні рівні фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, естрадіолу, загального та вільного тестостерону, дигідротестостерону, дигідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-С), кортизолу, антимюлерового гормону (АМГ), пролактину та секс-стероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ) визначалися на 1-3-й день менструального циклу. Рівень прогестерону визначали двічі з інтервалом в три дні в середині лютеїнової фази, починаючи з 7-го дня від установлення факту овуляції. Вимір оптичної щільності проведено на фотометрі MSR-1000 (Syntron, США, 1995). Ендокринологічні дослідження проведені в лабораторії ендокринології з групою біохімії Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України.

Адекватність лютеїнової фази МЦ оцінювалась за допомогою визначення рівнів прогестерону, а також пайпель-біопсії ендометрію з наступним патоморфологічним дослідженням. Аспіраційна біопсія ендометрію виконувалась на 7-9-й день після овуляції, в день забору крові для визначення рівня прогестерону після виконання УЗД для визначення ехоскопічних ознак секреторної трансформації ендометрію, наявності та розміру жовтого тіла. Аспіраційна біопсія виконувалась амбулаторно без застосування анестезії за допомогою ендометріальних пайпель-аспіраторів. Для дослідження аспірувалися декілька фрагментів ендометріальної тканини з дна та стінок матки. Ми не залучали до дослідження істмічний відділ та нижній сегмент матки через те, що ці ділянки менш чутливі до гормональної стимуляції [27].

Отримані цифрові дані обробляли з використанням ліцензійних статистичних програм Excel Microsoft Office 2003 і Stata 12 із застосуванням методів варіаційної статистики. Аналіз порівняльності розподілів якісних ознак в групах проводили з використанням критерію χ^2 . Порівняння кількісних параметрів базувалося на попередній оцінці нормальності розподілу даних за критерієм Шапіро–Уїлкі. Для порівняння показників з нормальним характером розподілу використовували t-критерій Ст'юдента. При відхиленні вихідних характеристик від параметрів нормального розподілу використовували непараметричні критерії Манна–Уїтні для попарного порівняння та Краскелла–Уолліса при одночасному порівнянні більше двох груп. З метою визначення порогових рівнів показників, прогностично значимих для розвитку патології, використано ROC-аналіз. Статистична значимість відмінностей оцінювалася на рівні не нижче 95% (ризик помилки $p < 0,05$). Оцінка характеру зв'язку між показниками проводилася за допомогою коефіцієнтів кореляції Спірмена і Пірсона.



Відповідно до отриманих результатів дослідження, можна припустити, що роль порушень функціонування наднирників у генезі формування МС менш суттєва, порівняно з порушеннями оваріального андрогенного стероїдогенезу

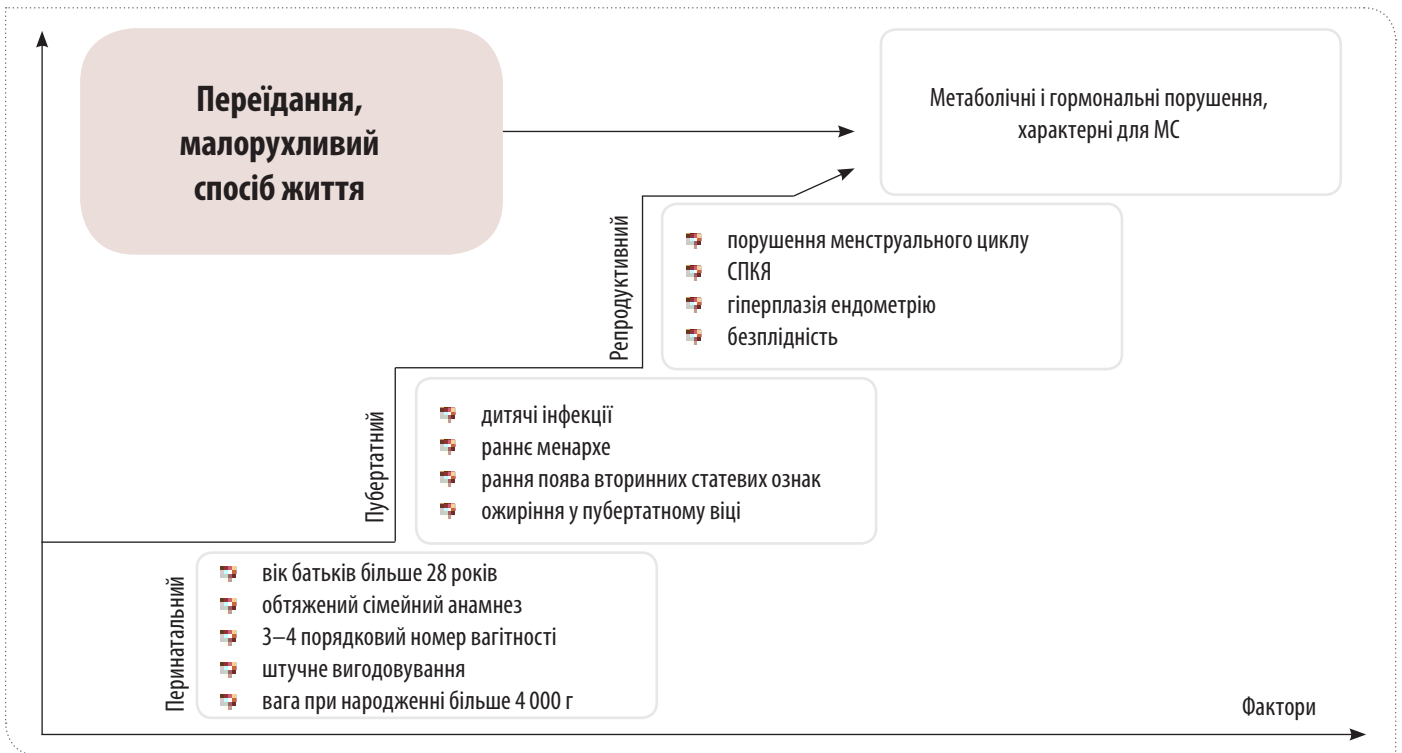


РИСУНОК 1. ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ МС У РІЗНИХ ВІКОВИХ ПЕРІОДАХ

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведених анамнестичних досліджень нами була розроблена схема послідовності впливу різних факторів, що беруть участь у формуванні МС, з урахуванням різних періодів онтогенезу (рис. 1).

Клінічно у пацієнок з МС найчастіше спостерігається СПКЯ, що діагностувався нами згідно з критеріями, прийнятими на Роттердамському консенсусі 2003 р. (79,2% у жінок з МС, порівняно з 11,3% у пацієнок без МС; $p = 0,011$). Також привертає увагу висока частота гіперпроліферативних процесів ендометрію у жінок з МС (47,2% при МС, порівняно з 15,3% у здорових жінок; $p < 0,05$). У жінок з МС ми визначили високий рівень доброякісних захворювань молочних залоз порівняно із здоровими жінками групи контролю, що становить відповідно 68,9 та 26,5% ($p < 0,05$). У жінок з МС з овуляторною формою СПКЯ ми визначили наявність високого рівня дефекту лютеїнової фази менструального циклу за даними пайпель-біопсії на 7-9-й день після овуляції, порівняно зі здоровими жінками (57,5% у порівнянні з 9,8%, $p < 0,05$). При цьому ми виявили, що пацієнтки з МС достовірно частіше страждають на безплідність, ніж жінки групи контролю (56,3 та 25,3% відповідно; $p = 0,001$).

Висока частота зазначених проявів оваріально-менструальної дисфункції у жінок з МС може бути свідченням тісного взаємозв'язку між метаболічними змінами, властивими патогенезу МС, та розвитком дисгор-

мональних змін у жіночій репродуктивній системі.

Цей зв'язок підтверджується ще й тим, що у жінок з МС не встановлено достовірних відмінностей, порівняно з жінками без МС, у рівнях захворюваності на ендометріоз (12,3 і 13,3% відповідно; $p = 0,724$), патологію шийки матки (28,9 і 26,3% відповідно; $p = 0,568$) та доброякісних пухлин яєчників (27,4 і 15,3% відповідно; $p > 0,05$).

Гістологічне дослідження аспіраційного біоптату порожнини матки жінок з МС показало відставання морфологічної структури ендометрію від реального дня циклу на $2,8 \pm 0,2$ дня у всіх пацієнок з овуляторною формою СПКЯ на фоні МС, що дозволило нам гістологічно підтвердити у них діагноз НЛФ. В результаті аспіраційної біопсії ендометрію у 48,4% жінок з МС, у яких при УЗД візуалізувались ознаки лютеїнової фази овуляторних менструальних циклів, виявилось, що отримана гістологічна картина не тільки не відповідає II фазі МЦ, проте й свідчить про наявність у даного контингенту жінок гіпопластичних змін ендометрію: в аспіраті з порожнини матки виявлено фрагменти гіпопластичного ановуляторного ендометрію проліферативного типу: залози дрібні, гіпопластичні, трубчасті, епітелій залоз проліферативний, строма дещо набрякла з дрібними судинами капілярного типу без ознак секреторної трансформації (рис. 2).

Отже, за результатами аспіраційної біопсії ендометрію у секреторній фазі можна зробити висновок, що у пацієнок з МС спостерігається НЛФ, навіть за умов овуляторної форми СПКЯ.

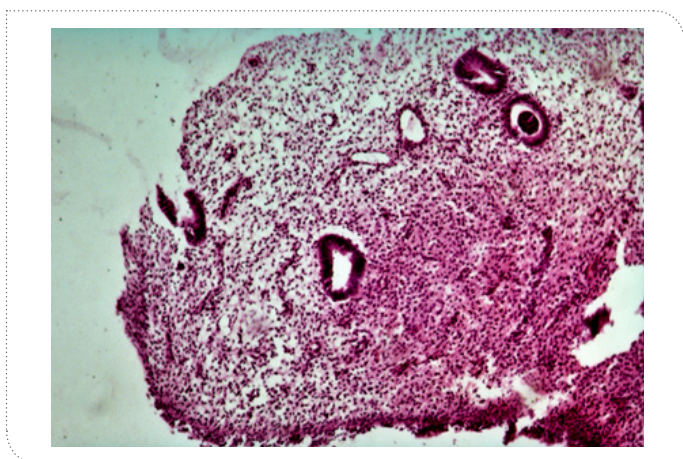


РИСУНОК 2.
ЕНДОМЕТРІЙ ЖІНКИ З МС НА 24-й ДЕНЬ МЦ

Фрагмент ановуляторного ендометрію проліферативного типу: залози дрібні, гіпопластичні, трубчасті, епітелій залоз проліферативний, строма дещо набрякла з дрібними судинами капілярного типу без ознак секреторної трансформації. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 40$

Аналіз показників гормонального гомеостазу показав (табл. 1), що у пацієнок репродуктивного віку з МС не спостерігається суттєвих відмінностей у сироваткових рівнях ФСГ порівняно зі здоровими жінками ($7,80 \pm 3,7$ та $8,41 \pm 3,5$ мМО/мл, відповідно; $p = 0,440$). При цьому концентрації ЛГ мали суттєві відмінності як по відношенню до контрольної групи жінок. Так, сироваткова концентрація ЛГ у жінок з МС становила $8,60 \pm 5,2$ мМО/мл проти $5,76 \pm 3,0$ мМО/мл у здорових пацієнок ($p = 0,004$).

ТАБЛИЦЯ 1. КОНЦЕНТРАЦІЇ РЕПРОДУКТИВНИХ ГОРМОНІВ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК У ФОЛІКУЛЯРНІЙ ФАЗІ МЦ, М \pm Δ

Показники	Групи дослідження		P
	Жінки з МС (n = 35)	Контрольна група (n = 54)	
ФСГ, мМО/мл	$7,80 \pm 3,7$	$8,41 \pm 3,5$	0,440
ЛГ, мМО/мл	$8,60 \pm 5,2$	$5,76 \pm 3,0$	0,004
Пролактин, нг/мл	$12,6 \pm 6,1$	$10,27 \pm 4,6$	0,089
АМГ, нг/мл	$7,84 \pm 2,5$	$5,63 \pm 3,7$	0,0001
Естрадіол, пг/мл	$0,47 \pm 0,14$	$3,35 \pm 0,42$	0,0001
Прогестерон, нг/мл	$4,83 \pm 1,6$	$17,25 \pm 3,6$	0,0001

ТАБЛИЦЯ 2. РОЗПОДІЛ ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК ЗА РІВНЕМ ЕСТРАДІОЛУ ТА ПРОГЕСТЕРОНУ, абс. (%)

Групи	Естрадіол		Прогестерон	
	гіпоестрогенія	нормоестрогенія	гіпопрогестеронемія	Нормпрогестеронемія
Жінки з МС,				
N = 35	32 (91,4)	3 (8,6)	31 (88,6)	4 (11,4)
Контрольна група,				
N = 54	19 (35,2)	35 (64,8)	11 (20,3)	43 (79,6)
p	$\chi^2 = 42,3$ p = 0,0001	$\chi^2 = 47,8$ p = 0,0001		

Вивчення сироваткового рівня пролактину показало, що у пацієнок з МС немає суттєвих відмінностей у його рівнях, хоча і визначено тенденцію ($p = 0,089$) до зростання рівня даного гормону у пацієнок з МС. Сироваткова концентрація АМГ у пацієнок з МС виявилась суттєво вищою порівняно зі здоровими жінками ($p = 0,0001$) (табл. 1).

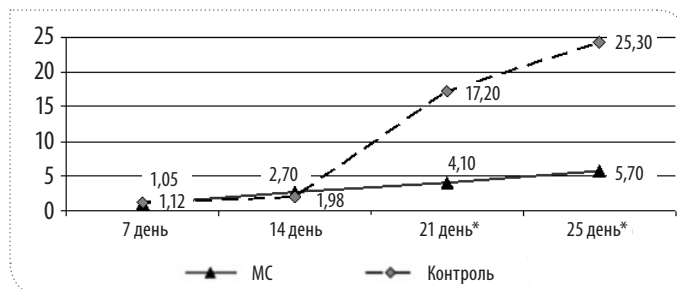


РИСУНОК 3.
РІВНЬ ПРОГЕСТЕРОНУ ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК У РІЗНИХ ФАЗАХ МЦ, НГ/МЛ*
* різниця статистично значима між групами ($p < 0,05$)

У ході нашого дослідження визначались також показники оваріального стероїдогенезу. Особливо треба наголосити, що у жінок з МС, не дивлячись на адекватну стимуляцію з боку центральних гормонів, сироваткові рівні периферичних статевих стероїдів залишались низькими і, хоча й укладалися у межі нормативних значень, проте суттєво відрізнялись від даних контрольної групи. Середні рівні сироваткового естрадіолу становили у пацієнок з МС $0,47 \pm 0,14$ пг/мл, у здорових жінок $3,35 \pm 0,42$ пг/мл ($p = 0,0001$) (табл. 1).

При аналізі середніх показників рівнів прогестерону в сироватці крові в межах кожної з груп (табл. 1) нами виявлено достовірне зменшення вмісту прогестерону в сироватці крові в другій фазі природного або індукованого гестагенами менструального циклу у пацієнок з МС, порівняно з відповідними показниками групи контролю (рис. 3). Так, середні показники рівня прогестерону при МС становили $4,83 \pm 1,6$ нг/мл та $17,25 \pm 3,6$ нг/мл – у здорових жінок ($p = 0,0001$).

Для встановлення базального рівня естрогенної насиченості визначали рівні естрадіолу в сироватці крові на 2-3-й день менструального циклу, при цьому до гіпоестрогенної групи відносили жінок з концентрацією естрадіолу $\leq 7,76$ пг/мл, до нормоестрогенної – із рівнем естрадіолу $\geq 7,76$ пг/мл (табл. 2). Отримані результати ми представили графічно на рисунку 4.

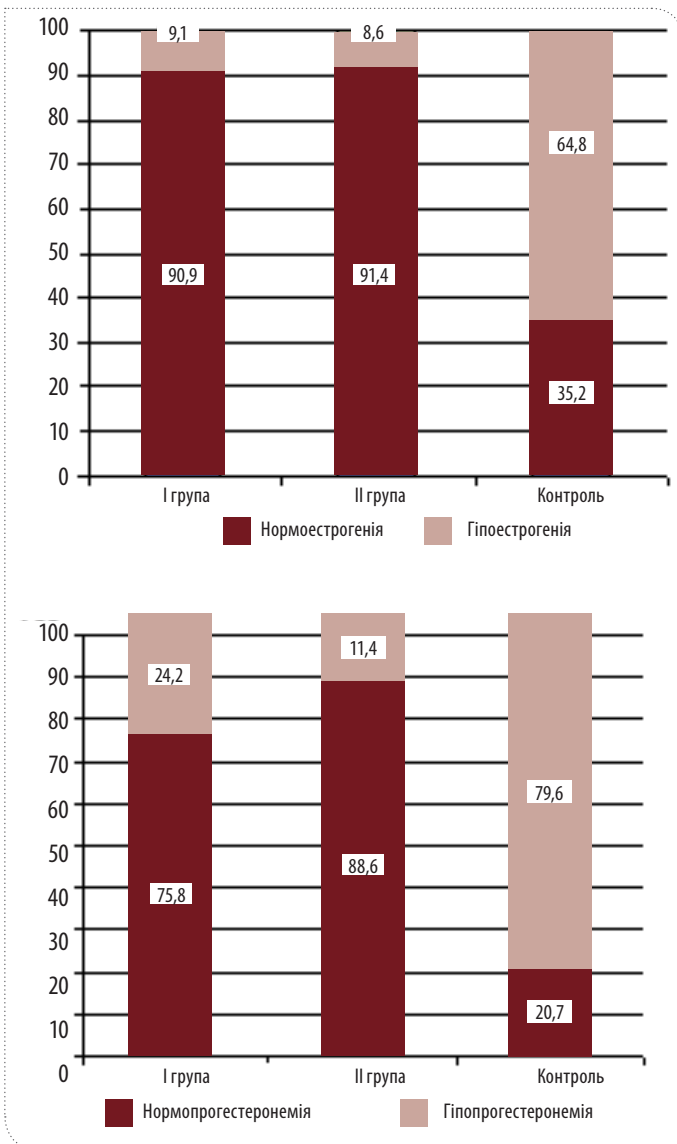


РИСУНОК 4. РОЗПОДІЛ ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК ЗА БАЗАЛЬНИМИ РІВНЯМИ ЕСТРАДІОЛУ ТА ПРОГЕСТЕРОНУ, %

Аналіз базального рівня естрадіолу показав (табл. 2), що серед жінок репродуктивного віку з МС переважав гіпоестрогенний стан. А саме: 32 (91,4%) пацієнтки з МС мали абсолютну гіпоестрогенію, тоді як серед здорових жінок репродуктивного віку контрольної групи найвищою була питома вага нормоестрогенії – 35 (64,8%) ($\chi^2 = 42,3$; $p = 0,0001$). У той же час у пацієнток з МС було виявлено також і абсолютну гіпопрогестеронемію. Так, у 31 (88,6%) пацієнтки з МС спостерігався стан гіпопрогестеронемії. При цьому серед здорових жінок більшість (43 жінки, 79,6%) мали нормальний рівень прогестерону ($\chi^2 = 47,8$; $p = 0,0001$).

Тобто ми з'ясували, що у жінок з МС має місце стан відносної гіперестрогенії на фоні абсолютної гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії. Внаслідок зазначених дисгормональних змін спостерігається відсутність адекватного протективного впливу прогестерону на гормонозалежні тканини і, відповідно, підвищується ризик гіперпроліферативних процесів гормонозалежних органів. Клінічно це проявляється високим рівнем гіперпроліферативних процесів ендометрію і молочних

залоз, високою частотою СПКЯ та, як наслідок, порушень МЦ на фоні ановуляції [8, 11, 13].

Враховуючи мультифакторність розвитку МС, а також наявність в анамнезі у даного контингенту пацієнток стресогенних чинників, всім жінкам проводили не лише дослідження функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, але й гормонів наднирників та андрогенів – кортизолу, ДГЕА-С, дигідротестостерону, 5 α -андростерону, загального та вільного тестостерону, а також ССЗГ (табл. 3).

ТАБЛИЦЯ 3. КОНЦЕНТРАЦІЯ ГОРМОНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК, М \pm Δ

Групи жінок	Жінки МС (n = 35)	Контрольна група (n = 50)	P
Андростендіон, нг/мл	10,68 \pm 6,5	5,88 \pm 5,4	0,0001
ССЗГ, пг/мл	78,91 \pm 44,2	103,5 \pm 46,7	0,0045
Дигідротестостерон, пг/мл	533,6 \pm 431,9	541,8 \pm 522,6	0,936
Загальний тестостерон, нг/мл	1,96 \pm 0,46	0,22 \pm 0,33	0,0001
Вільний тестостерон, пг/мл	5,77 \pm 1,4	3,31 \pm 1,26	0,0001
ДГЕА-С, мкг/мл	2,38 \pm 1,4	2,36 \pm 1,1	0,943
Кортизол, мкг/дл	182,3 \pm 105,1	182,5 \pm 101,8	0,993

Варто зазначити, що у жінок з підвищеним рівнем тестостерону та наднирникових андрогенів мали місце клінічні ознаки гіперандрогенії (високе гірсутне число, андройдне ожиріння). Що стосується вивчення рівнів андрогенів, то у жінок з МС сироваткові концентрації загального тестостерону суттєво перевищували відповідні його рівні у здорових пацієнток контрольної групи (табл. 3).

Регуляція сироваткових рівнів андрогенів, зокрема тестостерону, відбувається також завдяки важливому додатковому механізму, а саме: за допомогою вироблення гепатоцитами ССЗГ, який впливає на стан андрогенії [12]. Зниження концентрації ССЗГ спостерігається в гіперандрогенних станах. У ході нашого дослідження ми встановили, що при МС має місце суттєве зменшення сироваткової концентрації зазначеного глобуліну. Середній рівень вільного тестостерону у жінок з МС теж виявився суттєво вищим, ніж у здорових жінок (табл. 3).

Для детальнішого аналізу андрогенного статусу пацієнток з МС ми визначали ще й рівні наднирникових андрогенів – біологічно слабкого ДГЕА-С та більш метаболічно активних дигідротестостерону, андростендіону, а також рівня кортизолу.

У ході дослідження з'ясувалось, що у жінок з МС спостерігалось суттєве підвищення рівня андростендіону порівняно з таким у здорових жінок (табл. 3). Рівень дигідротестостерону не мав суттєвих відмінностей відносно груп дослідження. Ми також не виявили статистично значимих відмінностей за рівнем ДГЕА-С і кортизолу між групами жінок. Тобто, згідно з отриманими результатами, можна припустити, що роль порушень функціонування наднирників у генезі формування МС менш суттєва, порівняно з порушеннями оваріального андрогенного стероїдогенезу.

Беручи до уваги особливості клінічних проявів гінекологічної патології, системного гормонального гомеостазу, виявлених у жінок з МС, головною компонентою якої є ожиріння, основною ланкою зниження частоти МС

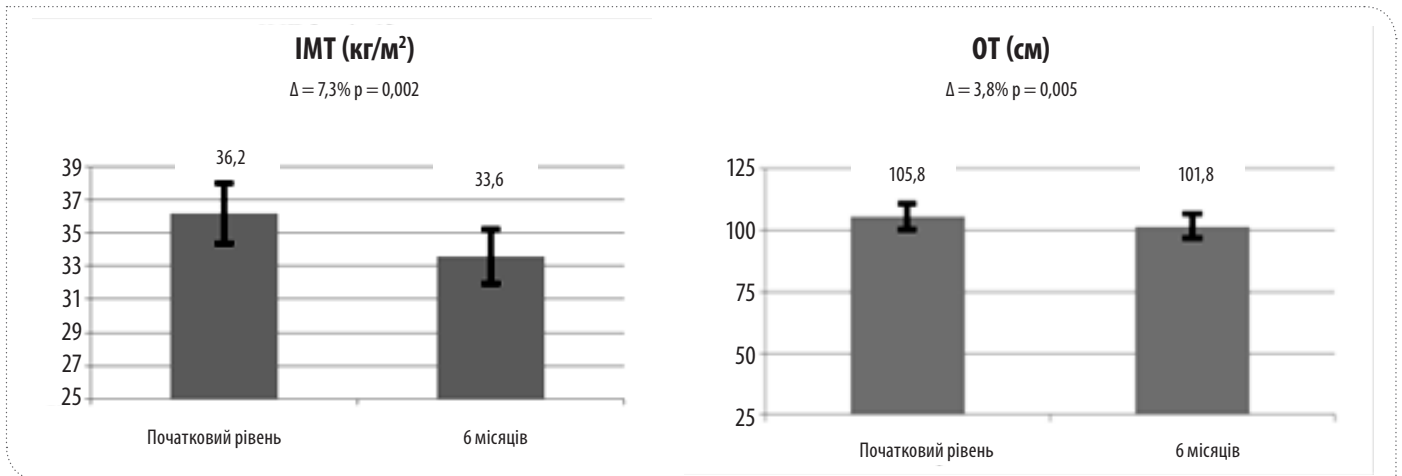


РИСУНОК 5.
ДИНАМІКА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ДАНИХ ЖІНОК З МС ЗАВДЯКИ ЗМІНИ СТИЛЮ ЖИТТЯ

та обумовленої ним менструальної дисфункції має бути зменшення гіперплазії жирової тканини [19, 23, 25]. Нами розроблено програму модифікації стилю життя, яка дозволяє значно зменшити масу жирової тканини в абдомінальній області та сприяє підвищенню якості життя й збереженню у жінок з даною патологією репродуктивного потенціалу.

Програма зміни стилю життя включає рекомендації щодо корекції харчування та помірних фізичних навантажень (контроль виконання проводився за допомогою записів дотримання дієти і показань крокоміру кожні 2 тижні протягом 6 місяців). З метою персоніфікації харчування використовувався модульний метод корекції порушень харчового статусу, розроблений на кафедрі гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, який включає два етапи (Харченко Н.В., Анохіна Г.А., 2013):

➤ перший етап – визначення потреб в енергії, основних компонентах харчування та мікронутрієнтах залежно від антропометричних показників та фізичної активності жінок;

➤ другий етап – корекція харчування залежно від виявлених при обстеженні порушень харчового статусу, стану ліпідного, вуглеводного обміну, гормональних особливостей та супутньої патології.

Зазначена програма була запропонована в монорежимі групі, що включала 50 пацієнток репродуктивного віку з МС. Окрему групу склали пацієнтки з МС (50 пацієнток), яким на фоні проходження програми зміни стилю життя проводили полікомпонентну метаболічну фітотерапію – призначали препарат Тазалок™ протягом 6 місяців по 50 крапель 2 рази на день за 20 хв до прийому їжі. Лікарські рослини, що входять до складу фітокомплексу Тазалоку™, містять флавоноїди, що мають властивість селективної модуляції рецепторів стероїдних гормонів (гормонкорегуюча дія), оптимізації печінкового та кишкового метаболізму гормонів, що цілком доцільно для використання жінками репродуктивного віку з МС та НЛФ менструального циклу [28]. Крім того, комплексний фітопрепарат Тазалок™ містить фітоантиестрогени і має протекторний ефект щодо проліферативних гормонозалежних процесів [29], що теж є обґрунтованим для

застосування жінками з МС з огляду на високий ризик розвитку гіперпроліферативної патології гормонозалежних органів.

Аналіз ефективності запропонованої програми жінкам із МС показав зниження рівнів показників, що відображають наявність гіперплазії жирової тканини. Так, індекс маси тіла (ІМТ) зменшився на 7,30 % ($p < 0,01$), окружність талії (ОТ) – на 3,8% ($p > 0,05$). Причому суттєвих відмінностей між групами не було виявлено (рис. 5).

Встановлено, що проходження шестимісячної програми зміни стилю життя сприяє не лише зменшенню ІМТ та товщини інтраабдомінального жиру (ІАЖ), а і суттєвому зниженню рівнів АМГ ($7,92 \pm 3,42$ проти $6,14 \pm 1,12$ нг/мл; $p = 0,001$), загального ($1,92 \pm 1,0$ проти $1,48 \pm 0,75$ нг/мл; $p = 0,014$) і вільного тестостерону ($5,30 \pm 1,24$ проти $3,92 \pm 1,18$ пг/мл; $p < 0,0001$), а також до збільшення рівнів естрадіолу ($0,30 \pm 0,21$ проти $1,28 \pm 0,24$ пг/мл; $p < 0,0001$) та прогестерону ($2,99 \pm 3,12$ проти $13,69 \pm 2,45$ нг/мл; $p < 0,0001$), що супроводжується відновленням овуляторних циклів у 14% жінок ($p = 0,08$).

Додавання до програми зміни стилю життя метаболічної полікомпонентної фітотерапії, зокрема препарату Тазалок™, обумовлює зниження концентрацій АМГ ($8,06 \pm 4,09$ нг/мл проти $5,75 \pm 3,8$ нг/мл; $p = 0,004$) загального ($1,64 \pm 1,07$ проти $0,98 \pm 1,21$ нг/мл; $p = 0,005$) і вільного тестостерону ($5,95 \pm 3,21$ проти $3,95 \pm 2,75$ пг/мл; $p = 0,001$), а також збільшення рівнів естрадіолу ($0,61 \pm 0,39$ проти $1,75 \pm 0,44$ пг/мл; $p = 0,0001$) та прогестерону ($6,74 \pm 6,26$ проти $6,74 \pm 6,26$ нг/мл; $p = 0,0001$), супроводжуючись відновленням овуляторних МЦ у 28% жінок ($p < 0,05$).

Таким чином, встановлено, що зниження ІМТ та специфічне зменшення гіперплазії абдомінальної жирової тканини зумовлюють поліпшення гомеостазу репродуктивних гормонів, зниження рівня андрогенів і відновлення овуляції, більш вираженого у жінок, які додатково приймали Тазалок™.

Наприкінці проходження програми зміни стилю життя учасниці були розподілені на тих, у кого відновились овуляції (ВО+), і тих, у яких вони не відновились (ВО-). Виявлено, що в ановуляторних жінок з МС, які брали участь у програмі зміни стилю життя, відновлення ову-

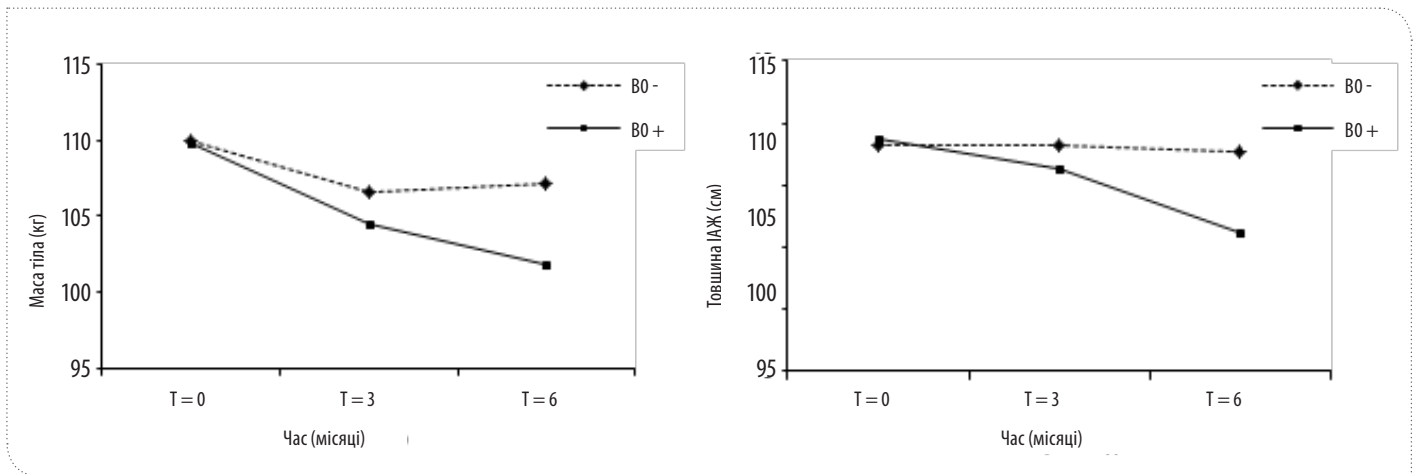


РИСУНОК 6.

ДИНАМІКА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЖІНОК З МС, ЯКІ БРАЛИ УЧАСТЬ У ПРОГРАМІ ЗМІНИ СТИЛЮ ЖИТТЯ, З РОЗПОДІЛОМ ПАЦІЄНТОК НА ТИХ, У КОГО ВІДНОВИЛИСЬ ОВУЛЯЦІЇ (BO+), І ТИХ, ЯКІ ЗАЛИШИЛИСЬ АНОВУЛЯТОРНИМИ (BO-) ВПРОДОВЖ 6 МІСЯЦІВ

ляції статистично значимо пов'язане з втратою ваги ($8,3 \pm 2,2$ проти $5,2 \pm 1,1\%$ за 6 місяців, $p < 0,001$) і зменшенням товщини ІАЖ ($16,8 \pm 2,7$ проти $9,1 \pm 1,6\%$ за 6 місяців, $p < 0,001$) (рис. 6).

Важливим результатом застосування запропонованої програми для жінок з МС є те, що після її проходження спостерігається не лише зменшення гіперплазії жирової тканини і нормалізація рівнів гормональних параметрів, а й відновлення взаємозв'язків функціонального стану жирової тканини, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової систем у пацієнток з МС, встановлених нами за допомогою кореляційно-регресійного аналізу. Так, за результатами застосування програми зміни стилю життя у жінок першої групи спостерігалось часткове пригнічення гормонами жирової тканини синте-

репродуктивного віку з МС, які приймали Тазалок™ на фоні проходження програми зміни стилю життя.

Також важливо зазначити, що жінкам двох груп з овуляторними циклами або овуляторною формою СПКЯ на фоні МС повторно виконувалась пайпель-біопсія ендометрію для контролю лікування після проходження запропонованої 6-місячної програми зміни стилю життя. Так, пацієнтки з МС, які приймали Тазалок™, показали суттєві відмінності у патоморфологічних характеристиках отриманих біоптатів ендометрію, порівняно з жінками з МС, котрі проходили програму зміни стилю життя без додавання комплексної фітотерапії ($p < 0,05$). На рисунках 7 і 8 представлені гістологічні картини порівняння біоптатів ендометрію у жінки репродуктивного віку з МС, яка приймала Тазалок™ на тлі зміни способу життя, до та після лікування.

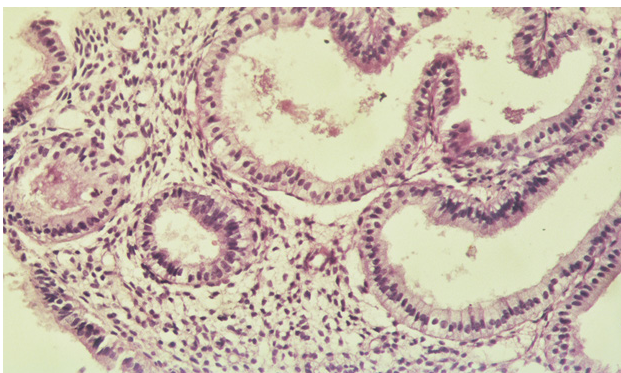


РИСУНОК 7.

ЕНДОМЕТРІЙ З ОЗНАКАМИ ПОРУШЕННЯ СЕКРЕТОРНОГО ДОЗРІВАННЯ

Строма дещо набрякла без предецидуальних змін. Частина залоз дещо звиті з субнуклеарною вакуолізацією цитоплазми, інші – тубулярної форми без секреторних вакуолей. НЛФ менструального циклу. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$

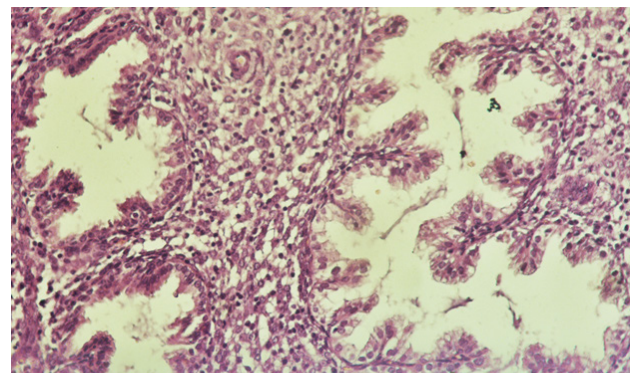


РИСУНОК 8.

ПІЗНІЙ СЕКРЕТОРНИЙ ЕНДОМЕТРІЙ 25-26-го ДНЯ МЦ.

Строма складається з предецидуальних трансформованих клітин з домішкою лімфоцитів. Залози сильно звивисті і містять невелику кількість інтралумінального секрету. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$

зу наднирничкових і яєчникових андрогенів. Встановлено також, що в групі із застосуванням полікомпонентної фітотерапії препаратом Тазалок™ гормональні взаємозв'язки наближаються до таких у здорових жінок. Зокрема, визначено пригнічення адипопродукуючими гормонами синтезу андрогенів та їх стимулюючий вплив на оваріальний стероїдогенез. Тобто ми встановили більш виражені позитивні зміни у гормональних взаємодіях у тих пацієнток

ВИСНОВКИ

1. Репродуктивне здоров'я жінок з МС в репродуктивному періоді характеризується розвитком СПКЯ ($79,2 \pm 2,6\%$), супроводжується безплідністю у $56,3 \pm 3,9\%$ пацієнток, а також спричиняє розвиток гормонозалежної гіперпроліферативної патології ендометрію ($47,2 \pm 3,2\%$) та молочних залоз ($64,9 \pm 3,0\%$). У хворих з овуляторною формою СПКЯ на тлі МС ми визначили наявність високого рівня де-

фекту лютеїнової фази менструального циклу за даними пайпель-біопсії на 7-9 день після овуляції, порівняно зі здоровими жінками ($57,5 \pm 2,8\%$).

2. Патоморфологічними дослідженнями аспіраційних біоптатів ендометрію встановлено відставання морфологічної структури ендометрію від реального дня циклу на $2,8 \pm 0,2$ дня у всіх пацієнок з овуляторною формою СПКЯ на тлі МС, що дозволило нам гістологічно підтвердити у них діагноз НЛФ.

3. Проведеним аналізом параметрів гормонального гомеостазу у жінок з МС встановлена відносна гіперестрогенія ($p = 0,0001$) на тлі гіпопрогестеронемії ($p = 0,0001$), а також гіперандрогенія: підвищення рівнів андростендіону ($p = 0,0001$), загального ($p = 0,0001$) і вільного тестостерону ($p = 0,0001$) на тлі зниження концентрації ССЗГ ($p = 0,0045$), що супроводжується збільшенням вмісту АМГ у $40,0 \pm 8,3\%$ жінок.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алиева Н.А.

Особенности репродуктивного здоровья девушек-подростков с ожирением различного генеза // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград. – 2007. – С. 18.

Aliyeva N.A.

«Features of the reproductive health of adolescent girls with obesity different genesis.» Author's thesis for the degree of candidate of medical sciences. Volgograd, (2007):18.

2. Булавенко О.В.

Недостатність лютеїнової фази: клініка, діагностика та лікування // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Київ. – 2008. – С. 3.

Bulavenko O.V.

«Luteal phase deficiency: clinical features, diagnosis and treatment.» Author's thesis for the degree of doctor of medical sciences. Kyiv, (2008):3.

3. Бутрова С.А.

Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // БурМЖ. – 2001. – № 9 (2). – С. 56–62.

Butrova S.A.

«Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment approaches.» Russian Medical Journal, 9 (2) (2001):56-62.

4. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н.

Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение // М.: Медпрактика. – М. – 2002. – С. 127.

Ginsburg M.M., Kryukov N.N.

«Obesity. Effect on the development of metabolic syndrome. Prevention and treatment.» M. Medpractice-M., (2002):127.

5. Манухин И.Б., Геворгян М.А. и соавт.

Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. – 1999. – № 4. – С. 7–13.

Manukhin I.B., Gevorgyan M.A. et al.

«Metabolic disorders in women with polycystic ovary syndrome.» Problems of Reproduction. 4(1999):7-13.

6. Педаченко (Вороненко) Н. Ю.

Адиопікіни резистин та ліпокалін-2 і їх роль у патогенезі синдрому полікістозних яєчників та метаболічного синдрому // Медичні перспективи. – 2013. – № 3. – Т. XVIII. – С. 95–111.

Pedachenko (Voronenko) N.Y.

«Adipokine resistin and lipokalin-2 and their role in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome.» Medical Perspectives, XVIII(3) (2013):95-111.

7. Педаченко (Вороненко) Н.Ю.

Биологические эффекты адипокинов и их системные взаимосвязи на фоне ожирения как основной компонент метаболического синдрома // Медицина: науч.-практ. рецензируемый журн. – 2013. – № 3 (82). – С. 35–42.

Pedachenko (Voronenko) N.Y.

«Biological effects of adipokines and their system against the background of the relationship of obesity as a major component of the metabolic syndrome.» Medicine: scientific and practical peer-reviewed journal, 3 (82) (2013):35-42.

4. Запропонована програма зміни стилю життя у жінок з МС переконливо доводить її високу ефективність, що проявляється не лише нормалізацією рівнів гормональних параметрів (на 60–90 %) і зменшенням гіперплазії жирової тканини на 10–15 %, а й відновленням взаємозв'язків функціонального стану жирової тканини, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової систем на 58,0–91,5 % у пацієнок з МС.

5. Додавання до програми зміни стилю життя комплексного фітопрепарату Тазалок™ призводить до статистично значимого відновлення природних овуляторних циклів у жінок з МС, а також до відновлення відповідності гістологічної структури ендометрію реальному дню циклу у даного контингенту жінок, тобто до адекватної корекції дефекту лютеїнової фази.

8. Педаченко (Вороненко) Н. Ю.

Вплив надлишкової маси тіла на розвиток гіперпластичних процесів ендометрія в жінок пізнього репродуктивного віку // Здоров'я жінки. – 2010. – № 10 (56). – С. 127–129.

Voronenko (Pedachenko) N.Y.

«Impact of overweight on the development of hyperplastic processes of the endometrium in women of late reproductive age.» Women's Health, 10 (56) (2010):127-129.

9. Педаченко (Вороненко) Н. Ю.

Гормон жирової тканини адипонектин і його біологічна роль у здорових жінок і пацієнок репродуктивного віку із метаболічним синдромом // Український медичний часопис. – 2013. – № 4 (96). – С. 142–145.

Pedachenko (Voronenko) N.Y.

«Hormone of adipose tissue adiponectin and its biological role in healthy women of reproductive age and patients with metabolic syndrome.» // Ukrainian Medical Journal, 4 (96) (2013):142-145.

10. Педаченко (Вороненко) Н. Ю.

Дисфункція жирової тканини у формуванні метаболічного синдрому // Здоров'я жінки. – 2013. – № 5. – С. 65–71.

Pedachenko (Voronenko) N.Y.

«Adipose tissue dysfunction in the formation of metabolic syndrome.» Women's Health, 5(2013):65-71.

11. Педаченко (Вороненко) Н. Ю.

Клиническая характеристика женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом // Медицина: науч.-практ. рецензируемый журн. – 2013. – № 4 (83). – С. 37–46.

Pedachenko (Voronenko) N.Y.

«Clinical characteristics of women of reproductive age with metabolic syndrome.» Medicine: Scientific-Practical Refereed Journal, 4 (83) (2013):37-46.

12. Педаченко Н. Ю.

Стан репродуктивної системи при метаболічному синдромі // Здоров'я жінки. – 2010. – № 8 (54). – С. 136–139.

Pedachenko (Voronenko) N.Y.

«Reproductive system in metabolic syndrome.» Women's Health, 8 (54) (2010):136-139.

13. Татарчук Т.Ф., Педаченко (Вороненко) Н. Ю., Хоминская З.Б., Капшук І.Н., Тонковид О.Б.

Доброякісні захворювання молочних залоз при метаболічному синдромі // Современная медицина: актуальные вопросы. – Новосибирск: Изд-во «СибАК». – 2013. – С. 6–23.

Tatarchuk T.F., Voronenko N.Y., Hominskaya Z.B., Kapshuk I.N., Tonkovid O.B.

«Benign breast disease and metabolic syndrome.» Modern medicine: current issues. Novosibirsk: «SibAK», (2013):6-23.

14. Татарчук Т.Ф., Педаченко (Вороненко) Н. Ю., Косей Н. В., Ганжій І.Ю., Капшук І.М.

Патогенетичні аспекти порушень репродуктивного здоров'я при метаболічному синдромі у жінок // Здоров'я жінки. – 2011. – № 6 (62). – С. 155–160.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Tatchuk T.F., Voronenko N.Y., Kossey N.V., Ganji I.Y., Kapshuk I.M.

«Pathogenetic aspects of reproductive health in the metabolic syndrome in women.» *Women's Health*, 6 (62) (2011):155-160.

15. Абдуллаев Р.Я., Вдовиченко Ю.П., Вороненко (Педаченко) Н.Ю., Мухомор А.И., Федько А.А.

Ультразвуковая диагностика в репродуктивной гинекологии: Учеб. пособие – Харьков: Нове слово. – 2013. – 147 с.

Abdullayev R.Y., Vdovichenko Y.P., Voronenko (Pedachenko) N.Y., Muchomor A.I., Fedko A.A.

«Ultrasound diagnosis in reproductive gynecology.» *Practice Manual*. Kharkiv: New word, (2013):147 p.

16. Balkau B., Charles M.A.

«Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR).» *Diab Med*, 16(1999):424-443.

17. Björntorp P.

«Abdominal obesity and the metabolic syndrome.» *Ann Med*, 24(1992):465-468.

18. Bohler H.Jr., Mokshagundam S., Winters S.J.

«Adipose tissue and reproduction in women.» *Fertil Steril*, 94(2010):795-825.

19. Clark A.M., Thornley B., Tomlinson L., Galletley C., Norman R.J.

«Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment.» *Hum Reprod*, 13(1998):1502-1505.

20. Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L., Cheema P., Bahouth S.W.

«Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans.» *Endocrinology*, 145(2004):2273-2282.

21. «Group REA-SPCW Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).» *Hum Reprod*, 19(2004):41-47.

22. Kershaw E.E., Flier J.S.

«Adipose tissue as an endocrine organ.» *J Clin Endocrinol Metab*, 89(2004):2548-2556.

23. Kuk J.L., Church T.S., Blair S.N., Ross R.

«Measurement site and the association between visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with metabolic risk in women» *Obesity (Silver Spring)*, 18(2010):1336-1340.

24. Lemoine S., Rossell N., Drapeau V., Poulain M., Garnier S., Sanguinol F., Mauriege P.

«Effect of weight reduction on quality of life and eating behaviors in obese women.» *Menopause*, 14(2007):432-440.

25. Mutsaerts M.A., Groen H., ter Bogt N.C., Bolster J.H., Land J.A., Bemelmans W.J., Kuchenbecker W.K., Hompes P.G., Macklon N.S., Stolk R.P. et al.

«The LIFESTYLE study: costs and effects of a structured lifestyle program in overweight and obese subfertile women to reduce the need for fertility treatment and improve reproductive outcome. A randomised controlled trial.» *BMC Womens Health*, 10(2010):22.

26. «Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 81(2004):19-25.

27. Shah D., Nagarajan N.

«Luteal insufficiency in first trimester.» *Indian J Endocrinol Metab*, 17 (1) (2013):44-49.

28. Sarcar F.H., Adsule S., Padhye S. et al.

Mini Rev. Med. Chem, 6 (2006):401-407.

29. Резников О.Г., Тарасенко Л.В.

Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 6 (25). – С. 30-34.

Reznikov O.G., Tarasenko L.V.

«Pharmacology and drug toxicology.» 6 (25) (2011):30-34. □

МЕНСТРУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Н.Ю. Педаченко, д. мед. н, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

В статье представлены результаты исследования особенностей репродуктивного здоровья женщин с метаболическим синдромом (МС). Установлено, что МС характеризуется высокой частотой развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), ановуляцией, дефектом лютеиновой фазы цикла при овulatory форме СПКЯ, что сопровождается бесплодием, а также высоким уровнем гормонозависимой гиперпролиферативной патологии эндометрия и молочных желез. Доказано, что применение программы модификации образа жизни с добавлением поликомпонентной фитотерапии препаратом Тазалок™ приводит к более существенному восстановлению природных овulatory циклов и нормализации морфофункционального состояния эндометрия в лютеиновой фазе цикла у женщин с МС, чем при прохождении данной программы без метаболической фитокоррекции.

Ключевые слова: метаболический синдром, менструальная дисфункция, синдром поликистозных яичников, недостаточность лютеиновой фазы, Тазалок™.

MENSTRUAL DYSFUNCTION IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

N.Y. Pedachenko, MD, Dr. Sci., Assistant of Professor of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

The results of the study features the reproductive health of women with metabolic syndrome (MS). It is established that MS is characterized by high incidence of polycystic ovary syndrome (PCOS), anovulation, luteal phase defect in ovulatory PCOS, accompanied by infertility, and high levels of hormone-dependent hyperproliferative pathologies of the endometrium and breast. It is proved that the application of lifestyle modification program with the addition of multicomponent herbal preparation Tazalok™ results in a substantial restoration of natural ovulatory cycles and normalization of the endometrium histology in luteal phase in women with MS than in terms of the lifestyle modification program alone without metabolic phytocorrection.

Key words: metabolic syndrome, menstrual dysfunction, polycystic ovary syndrome, luteal phase deficiency, Tazalok™.