ственные изменения. Так, если до лечения все обследованные оценивали степень выраженности боли от 2 до 5 баллов, то после 3 месяцев терапии венотоником оценка была в пределах 0-2 балла, тогда как при лечении гидроксипрогестероном они остались в тех же пределах.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую эффективность венотонических препаратов для устранения синдрома хронических болей у женщин с застойным тазовым синдромом. Полученный эффект обусловлен улучшением эластичности сосудистой стенки, уменьшением диаметра расширенных вен и улучшением гемодинамики, что проявляется увеличением пиковой скорости кровотока, улучшением перфузии и оксигенации тканей, особенно в местах эктазий вен.

УДК 618.111.2:618.11.-006

КОРЕКЦІЯ НЕДОСТАТНОСТІ ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

БУЛАВЕНКО О.В., ФУРМАН О.В., СЛИВКА Е.В.

м. Вінниця

Вивчення особливостей менструального циклу на тлі фізіологічного та патологічного функціонування яєчників досі залишається актуальним питанням репродуктивної ендокринології. В 2010 році були опубліковані результати 30-річної праці відомого австралійського вченого Джеймса Брауна (вже після його смерті) у виданні Human Reproduction Update, де він визначив та охарактеризував типи функціонування яєчників протягом репродуктивного життя жінки (від аменореї періоду дитинства до менопаузи). Ці переходи являють собою п'ять типів:

1. Відсутність активності яєчників.
2. Ановуляторна активність яєчників, що характеризується коливаннями рівнів естрогенів.
3. Лютеїнізація фолікулу.
4. Овуляція, що супроводжується недостатністю лютеїнової фази.
5. Плідний (фертильний) овуляторний цикл [2,4].

Розуміння такої варіабельності дає змогу адекватно оцінити варіанти патологічних змін, що мають різні клінічні прояви. Як зазначав професор Браун, коротка фаза жовтого тіла спостерігається як варіант норми у перші цикли після пологів, однак може зустрічатися і в інші періоди репродуктивного життя жінки. Це найпоширеніший тип неплідних овуляторних циклів. Однак найчастішою причиною непліддя власне є субоптимальна лютеїнова фаза циклу, що може охоплювати 1/3 усіх циклів здорових жінок. Це можна пояснити тим, що дисфункції жовтого тіла є першим кроком у регресії нормального овуляторного циклу до інших типів дисфункції яєчників, при яких зачаття неможливе. Недостатність фази жовтого тіла лише в одному менструальному циклі не свідчить про неплідність наступного циклу. Тому досить важливо визначити ранні критерії діагностики та корекції патологічних станів на початкових стадіях їх розвитку. Особливо це стосується жінок, які мають гормональний дисбаланс, що не проявляється змінами тривалості менструального циклу [1,2,4]. Патологічні зміни у таких жінок діагностуються на більш пізніх етапах. Це може стосуватись овуляторної фенотипічної форми синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), що характеризується збереженою овуляцією з різними варіантами дисфункції цього процесу в поєднанні з гіперандрогенією та ультразвуковими ознаками полікістозних яєчників [3,7]. Ультразвукові критерії СПКЯ знаходяться на етапі перегляду. На даний момент запропоновано близько 30 критеріїв. При визначенні цих критеріїв важливо чітко розуміти різницю між полікістозною та мультифолікулярною структурою яєчників для виключення можливої гіпердіагностики цієї ендокринопатії.

Мультифолікулярна структура яєчників може бути фізіологічною у дівчат підліткового віку, у кожної п'ятої жінки після перенесених інфекційних захворювань, на фоні дисгормональних станів, прийому КОК, після стресових станів. При УЗД об'єм яєчників становить ≤10 см3, збільшення найчастіше має асиметричний характер, з високою вірогідністю овуляції та без повного симптомокомплексу СПКЯ. Найчастіше це транзиторний стан.

Полікістозна структура яєчників характеризується об'ємом яєчників ≥10 см3 та/або наявністю хоча б в одному з яєчників 12-ти та більше фолікулів діаметром 2-9 мм. Розташування фолікулів може бути як периферичним, так і дифузним. Обстеження слід проводити в ранню фолікулярну фазу, на 3-5-й день менструального циклу [2,3].

Клінічні та біохімічні маркери СПКЯ підлягають практично щорічним переглядам робочими групами. Найчастіше, виходячи із цих результатів встановлюють нові фактори, які потенціюють та впливають на розвиток клінічних проявів. Найбільш значущі теорії на даний момент – це порушення секреції та рецептивної здатності ГнРГ та ЛГ, дефект ферментного ланцюгу оваріального та наднирникового стероїдогенезу з вторинним дефектом впливу інсуліну, який призводить до інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Кожен із цих механізмів обумовлений комбінацією поліморфних генів та впливом оточуючого середовища. З'являються нові дані про вплив стероїдного гормону кальцитріолу, який є активним метаболітом вітаміну Д3 [5,6,7]. Рецептори до кальцитріолу знайдено у гіпоталамусі, гіпофізі, яєчниках, у великий концентрації в фолікулярній рідині, ендометрії, міометрії, тканині молочної залози. Встановлений ендокринний та аутокринний механізми продукції кальцитріолу. Знайдений швидкий – мембранний шлях впливу на клітини та через ядерні рецептори (більш вивчена дія, але повільна). Доведено, що рецептори вітаміну Д займають 2 776 місць зв'язування генів та модулюють активність 229 генів у різних органах та тканинах. Дефіцит вітаміну Д розповсюджений серед жінок із СПКЯ та пов'язаний із багатьма ознаками, такими як інсулінорезистентність, гірсутизм, гіпертестостеронемія, непліддя [5].

Схеми корекції найчастіше носять симптоматичний характер внаслідок недостатньої інформації про патогенез СПКЯ. Основним завданням терапії є донести до пацієнтки значимість фізичної активності та дієти. Медикаментозна терапіє не є альтернативою перманентної модифікації образу життя. Досягнення регулярних циклів не є первинною чи основною метою (особливо за допомогою оральних контрацептивів). Обов'язково слід враховувати репродуктивні плани жінки. Якщо жінка планує вагітність, то на перший план виходить досягнення повноцінної овуляції. Найбільш відомий препарат для індукції овуляції – кломіфену цитрат, який призначається або самостійно, або у комбінації з метформіном. Останнім часом з'являються дані клінічного застосування інгібіторів ароматази III покоління (летрозол). Ароматаза, яку пригнічують дані препарати, є макросомальним цитохромом Р450, гемопротеїн-містящим ензимним комплексом, що каталізує стадію, яка обмежує об'єм продукції естрогенів, тобто перетворення андростендіону та тестостерону через три проміжні етапи гідроксилювання в естрон та естрадіол (Е2). Перевагами є надзвичайна висока здатність пригнічення активності ензиму, висока специфічність у пригніченні ароматази (без суттєвого пригнічення інших ферментів, які приймають участь у стероїдогенезі), 100% біодоступність після парентерального застосування, швидке виведення із організму (період напіввиведення 45 годин, це важливо у контексті ролі естрогенів у фолікулярну фазу циклу), не відмічається накопичення препарату та його метаболітів, не утворюються активні метаболіти, препарат добре переноситься при тривалому застосуванні [3,5]. Тому метою нашого дослідження було відновлення репродуктивної функції у жінок з овуляторною формою СПКЯ шляхом створення оптимальної схеми корекції недостатності лютеїнової фази.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження включено 60 жінок із недостатністю лютеїнової фази на тлі СПКЯ овуляторного фенотипу. У всіх жінок було діагностовано непліддя та дефіцит вітаміну Д різного ступеня важкості. Хворі були поділені емпірично на 2 групи по 30 жінок в залежності від схеми лікування.

Група 1 (Л1) отримувала: 1. Летрозол 0,25 мг по 4-6 табл. з 3-го дня менструального циклу. 2. Метформін 500 мг по 1 т. 3 рази на день. 3.Мікронізований прогестерон (вагінальний шлях введення) 200 мг Пік +3 протягом 10 днів. 4. L – аргінін 1000 мг/ сутки. 5. Омега–3 (альфа-ліпоєва, ейкозапентанова, докозагексанова поліненасичені кислоти). 6.Вітамін Д3 6 крап./добу.

Група 2 (Л2) – стандартна схема: 1. Летрозол 0, 25 мг по 4-6 табл. з 3-го дня менструального циклу. 2. Метформін 500 мг по 1 т. 3 рази на день. 3.Мікронізований прогестерон (вагінальний шлях введення) 200 мг Пік +3 протягом 10 днів. 4. L – аргінін 1000 мг/ сутки. 5.Омега–3.

Показники які враховувались у дослідженні: кровомазання перед місячними, тривалість після пікової фази, індекс слизового циклу, товщина ендометрія, рівень вільного тестостерону, прогестерону, естрадіолу (вимірювали вільний тестостерон та прогестерон в середину лютеїнової фази оваріоменструального циклу (ОМЦ)) та настання вагітності. Моніторинг ОМЦ здійснювався за Creighton Model System® (CrMS). Отримані дані опрацьовані з використанням класичних методів варіаційної статистики, при груповому порівнянні відносних та середніх величин використаний критерій Стьюдента з поправкою Бонферроні. Ефекти вважали достовірними при $p<0,05$. Кореляційний зв'язок оцінений за коефіцієнтом Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічними проявами недостатності лютеїнової фази є кровомазання перед місячними та тривалість після пікової фази. Передменструальне кровомазання вважається тим, що триває ≥ 2 дні перед місячними. Аналізуючи тривалість кровомазання в обох групах встановлена нормалізація прояву вже через 3 місяці лікування, але швидше у пацієнток групи Л1 (до лікування група Л1 – 2,867±2,04 до 1,786±2,132 дн., $p<0,05$). Через 6 місяців – тенденція зберігалась (Л1 – 1,048±0,309 до 1,393±0,786 дн., $p<0,01$).

Тривалість лютеїнової фази оцінювалась за CrMS. Додатково овуляція встановлювалась за даними УЗД. До лікуванні тривалість становила у групі Л1 8,644±0,679 та 8,429±1,103 дн., $p<0,05$; через 3 місяці в групі Л1 тривалість становила 13,00±0,640 до 12,36±0,68 дн., $p<0,01$. Через 6 місяців в групі Л1 тривалість становила 13,21±0,52 дн., у групі Л2 – 12,61±0,79 дн., $p<0,01$.

Одним із маркерів фертильності є індекс слизового циклу (ІСЦ), який у фізіологічних овуляторних циклах складає 9,1-16,0. До лікування індекс становив в групі Л1 6,742±1,769 до 6,934±1,693, $p<0,05$. Через 3 місяці терапії ІСЦ нормалізувався у групі Л1 (10,97±1,01) на відміну ІСЦ у групі Л2 (8,984±1,172), $p<0,01$. Через 6 місяців тенденція зберігалась в групі Л1 – 11,39±1,13 до 9,534±1,303, $p<0,01$.

Одним з найбільш виразних маркерів НЛФ за УЗ критеріями є товщина ендометрія у середину лютеїнової фази. Товщина ендометрія до лікування у жінок в групі Л1 становила 8,97±1,350 до 8,959±1,480 мм, $p>0,05$. Через 3 місяці корекції ендометрій у жінок групи Л1 був товщий та становив 12,01±0,78 до 10,02±0,94 мм, $p<0,01$. Через 6 місяців у жінок в групі Л1 ендометрій зберігав нормальне значення 12,04±0,72 до 10,57±1,04 мм, $p<0,01$.

Біохімічними маркерами НЛФ є рівень прогестерону та естрадіолу, які секретуються жовтим тілом. Рівень прогестерону до лікування в обох групах був знижений в групі Л1 13,49 нг/мл, в групі Л2 13,59 нг/мл, $p>0,05$. Через 3 місяці в групі Л1 (27,53±4,91нг/мл) рівень сягав нормальних значень у порівнянні із значенням в групі Л2 (19,54±2,70 нг/мл), $p<0,001$.Через 6 місяців тенденція залишилась позитивною в групі Л1 28,39±3,65 нг/мл, групі Л2 25,86±18,78 нг/мл; $p<0,001$. Рівень естрадіолу до лікування був низьким у групі Л1 96,66±21,69 нг/мл, у групі Л2 99,26±10,00 нг/мл, $p>0,05$. Через 3 місяці в групі Л1 рівень значно виріс 222,7±22,9 пг/мл, в порівнянні із значення в групі Л2 103,0±7,7 пг/мл, $p<0,001$. Через 6 місяців тенденція до росту в групі Л1 зберігається 239,0±20,2 пг/мл, в порівнянні із значенням в групі Л2 119,3±24,8 пг/мл, $p<0,001$.

Одним із ключових патогенетичних ланок при СПКЯ є гіперандрогенія, тому вільний тестостерон визначався у процесі лікування. До лікування рівень був підвищений в обох групах: група Л1 2,606±1,508 нмоль/л, група Л2 2,236±1,1,065 нмоль/л, $p>0,05$. Через 3 місяці в групі Л1 та групі Л2 відмічалось помірне зниження рівня тестостерону

(2,169±1,303 нмоль/л до 2,158±1,042 нмоль/л), p>0,05. Через 6 місяців, у жінок в групі Л1 тестостерон прийшов до нормальних значень (1,396±0,728нмоль/л до 2,013±0,986 нмоль/л), p<0,01.

У практиці найбільш показовим маркером вірної корекції пацієнток із непліддям будь-якого ґенезу є настання вагітності та народження доношеної дитини. Нами на даний момент проаналізовані дані настання вагітності, які не у всіх пацієнток завершились. Так через 3 місяці лікування в групі Л1 вагітність спостерігалась у 3 пацієнток, що становить 10%, на відміну від групи Л2, де вагітності не настали, p<0,001. Через 6 місяців лікування в групі Л1 завагітніло 14 жінок, що становило 37,6%, в порівнянні із групою Л2, в який було 5 вагітностей, що склало 8,9%, p<0,001.

Висновки

Запропонована схема лікування протягом 6 місяців на 28,7% ефективніше відновлює репродуктивний потенціал жінок із недостатністю лютеїнової фази на тлі СПКЯ овуляторного фенотипу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Булавенко О. В. Недостатність лютеїнової фази: епідеміологічні особливості розвитку / О. В. Булавенко // Biomedical and Biosocial Anthropology.- 2008.- №10.- С. 66-70.
2. Булавенко О. В. Доплерометричні характеристики функціонального стану яєчників при недостатності лютеїнової фази / О. В. Булавенко // Здоров'я жінки.- 2008.- №1.- С.- 131-133.
3. Татарчук Т. Ф. Синдром полікістозних яєчників [Електронний ресурс] / Тетяна Феофанівна Татарчук // Scribd. – 2014. – Режим доступу до ресурсу: Scribd.
4. Brown J. Types of ovarian activity in women and their significance: the continuum (a reinterpretation of early findings). / James B. Brown. // Hum Reprod Update. – 2011. – №17. – С. 141–158.
5. Janelle Luk Relevence of vitamin D in reproduction/ Janelle Luk Relevence, Saioa Torrealdy Gebevieve Neal Perry// Hum. Reprod. – 2012 - Vol.27 – P. 3015-3027
6. John S. Adams Update in Vitamin D/ John S. Adams, Martin Hewison// J Clin. Endocrin. Metab. – 2010 – Vol.95(2) – P.471 – 478
7. Rotterdam ESHRE/ASRM - sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS) //Hum. Reprod. - 2004. - Vol.19. - P. 41-47.

УДК 618.111-007.1

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОГРАМ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ЖІНОК ЗІ ЗНИЖЕНИМ ОВАРІАЛЬНИМ РЕЗЕРВОМ

ВІЗІР К.М., КОШИК Д.А.,ЗАХАРЕНКО І.Л.

м.Одеса

У світовій літературі окремі повідомлення про методи визначення оваріального резерву з'явилися наприкінці 1980 років і з того часу є предметом численних обговорень в наукових колах. Не дивлячись на широку розповсюдженість терміну «оваріальний резерв», його поняття й досі сформульовано недостатньо ясно й чітко. Під оваріальним резервом розуміють функціональний резерв яєчника, котрий визначає здатність останнього до розви-