

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА**

ФУРМАН ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 618.11-008.64:618.11-006.2:616-08:616-07

**ДІАГНОСТИКА ТА КОРЕКЦІЯ НЕДОСТАТНОСТІ
ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ У ЖІНОК
ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

ВІННИЦЯ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
БУЛАВЕНКО Ольга Василівна,
Вінницький національний медичний університет ім.
М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри
акушерства та гінекології №2

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Міщенко Валентина Павлівна,** Одеський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №1;

- доктор медичних наук **Косей Наталя Василівна,** ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології.

Захист дисертації відбудеться «___» _____ 2015 року о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «___» _____ 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) менструального циклу - одна з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства та гінекології, це стан який негативно відображається на функціонуванні всіх органів та систем організму жінки.

Термін НЛФ вперше використала та зв'язала цей стан із непліддям та відставанням дозрівання ендометрію у 1949 р. G. Joneds. Слід відзначити, що дискусії з приводу етіопатогенезу даної патології досі тривають.

На даний час найчастіше НЛФ розглядають у контексті непліддя та невиношування вагітності. Частота НЛФ серед причин непліддя становить 15-25,2%, а серед невиношування – 85%. (Косей Н.В., 2011; Булавенко О.В., 2012; Andersen, 2014). Гіпогестагенія, яка супроводжує НЛФ, впливає на функцію організму жінки також за умов відсутності вагітності через те, що прогестерон є прекурсором естрогенів, андрогенів, кортикостероїдних гормонів. До кінця не встановлена роль естрогенів, які секретуються жовтим тілом.

Все частіше недостатність лютеїнової фази розглядається більшістю науковців як супутній стан таких гінекологічних порушень, як атипові маткові кровотечі, гіперпролактинемія, лейоміоми матки, ендометріоз, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), гіперпластичні процеси ендометрію, передменструальний синдром, позаматкова вагітність, фіброзно-кістозна мастопатія та ін. (Міщенко В.П., 2010).

Одним з патологічних станів, котрий призводить до недостатності лютеїнової фази, є синдром полікістозних яєчників, який слід розглядати як поліендокринний синдром, що характеризується порушенням функції яєчників (патологія овуляції) та гормональної секреції ендокринних залоз. Як синдром, СПКЯ складається з декількох важливих компонентів (метаболічний, репродуктивний, серцево-судинний та інші), які визначають перебіг захворювання (Ганжий, 2013 Roy, 2014). З огляду на частоту розповсюдженості СПКЯ серед жінок фертильного віку, дану ендокринопатію слід сприймати не лише як клінічну, але й соціальну проблему (Legro, 2014). Згідно існуючих наукових відомостей на СПКЯ страждають переважно жінки віком 19 – 49 років, при чому їх кількість перевищує 100 млн., що складає близько 8% в популяції. За критеріями, які Роттердамський конгрес визначив як основні, процент жінок із діагнозом СПКЯ зріс до 15-18 % (Bart, C.J., 2012). Однак питання встановлення чітких клінічних критеріїв СПКЯ залишається відкритим для світового наукового товариства.

У патогенетичному ланцюгу виникнення та перебігу синдрому полікістозних яєчників та недостатності лютеїнової фази, за останніми літературними даними встановлено участь стероїдного гормону кальцитріолу, активного метаболіту вітаміну D (Jukik, 2015). Ядерні рецептори вітаміну D (VDR) знайдені в органах «патогенетичних мішенях» НЛФ та СПКЯ (гіпоталамус, гіпофіз, яєчники, матка, маткові труби, ендометрій, підшлункова залоза). (John S. Adams, 2011). Основна роль кальцитріолу в регуляції репродуктивної функції знаходиться у фазі активного наукового дослідження. На даний час встановлена його роль у циклічності вивільнення гормонів гіпофізом, синтезі ароматази P-450, процесах інгібування

проліферації гладеньких м'язів, регуляції апоптозу клітин ендометрію. секреції інсуліну. Крім того, кальцитріол контролює транскрипцію 200 генів, насамперед тих, що відповідають за диференціацію та проліферацію клітин. Найбільш відомий механізм впливу через дію на ядерні рецептори. (Janelle Luk et al., 2012; Wiczorek K, 2015). Більшість наукових досліджень були проведені в лабораторних умовах або в експериментах на тваринах. Залишається недостатньо висвітлена відповідність рівня вітаміну D до функції репродуктивних органів жіночого організму.

Все вищевикладене зумовило актуальність даної дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України і є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства і гінекології №2 "Діагностика, лікування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я жінок різних вікових груп з прогнозуванням перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених" (№ держреєстрації 0110U005217). Дисертант є співвиконавцем теми.

Мета дослідження: відновити репродуктивну функцію жінок із недостатністю лютеїнової фази на тлі синдрому полікістозних яєчників шляхом удосконалення методів діагностики та створення лікувально-профілактичних заходів.

Задачі дослідження:

1. Оцінити клініко-анамнестичні особливості перебігу недостатності лютеїнової фази у жінок із СПКЯ.
2. Дослідити гормональний гомеостаз та карбогідратний обмін жінок із СПКЯ та НЛФ.
3. Проаналізувати функціональний стан яєчників та ендометрію у жінок з НЛФ на тлі СПКЯ.
4. Встановити роль дефіциту вітаміну D у розвитку недостатності лютеїнової фази у жінок із СПКЯ.
5. Розробити диференційований комплекс лікування недостатності лютеїнової фази у жінок із СПКЯ.

Об'єкт дослідження – недостатність лютеїнової фази менструального циклу жінок із СПКЯ.

Предмет дослідження – клінічні прояви НЛФ у жінок із СПКЯ, гормональний профіль, УЗ характеристики яєчників та матки.

Методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, клініко-інструментальні (УЗД), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вивчено та систематизовано клінічні особливості перебігу НЛФ у жінок із СПКЯ.

Встановлено особливості гормонального гомеостазу у пацієнток з НЛФ та тлі СПКЯ.

Доведено наявність прихованої інсулінорезистентності у жінок із недостатністю лютеїнової фази на тлі СПКЯ за відсутності гіперінсулінемії та змін індексу НОМА – IR.

Визначено сонографічні особливості яєчників та ендометрію жінок із НЛФ на тлі СПКЯ із встановленням типів овуляторної дисфункції.

Доведено роль дефіциту вітаміну D у патогенезі недостатності лютеїнової фази.

Встановлено зв'язок дефіциту вітаміну D з розвитком НЛФ у жінок із СПКЯ та патогенетичний зв'язок між рівнем вітаміну D та ступенем прояву НЛФ.

На основі вивчених клініко-анамнестичних, гормональних та сонографічних даних обґрунтовано та удосконалено методологічні підходи до діагностики та консервативних методів корекції недостатності лютеїнової фази жінок із синдромом полікістозних яєчників овуляторного фенотипу та дефіцитом вітаміну D.

Практичне значення результатів досліджень. Удосконалено та запропоновано діагностично-лікувальний алгоритм відновлення репродуктивної функції жінок із НЛФ на тлі СПКЯ в залежності від рівня вітаміну D. Визначено особливості клінічного перебігу, гормональних змін, карбогідратного метаболізму та сонографічних характеристик у жінок із недостатністю лютеїнової фази на тлі СПКЯ. Встановлено наявність патологічної овуляції у жінок із овуляторним фенотипом СПКЯ. Доведено та обґрунтовано доцільність застосування інгібіторів ароматази в схемі індукції овуляції у жінок із НЛФ на тлі СПКЯ. Розроблено схему корекції дефіциту вітаміну D у жінок із НЛФ на тлі СПКЯ в залежності від рівня 25-гідроксвітаміну D.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес кафедри акушерства та гінекології № 1, № 2 та ФПО ВНМУ ім. М.І. Пирогова у вигляді лекцій і практичних занять для лікарів інтернів та клінічних ординаторів.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана на базі кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, центру репродуктивної медицини «Ремеді» м. Вінниця.

Дисертантом проведено розробку основних теоретичних та практичних положень роботи. Здобувач є автором основної ідеї роботи. Особисто здійснено аналіз літературних джерел і патентно-інформаційний пошук щодо сучасного стану проблеми, визначена мета та завдання дослідження.

Здобувачем особисто проведено аналіз амбулаторних карт жінок із СПКЯ та непліддям в анамнезі, та розроблена анкета-опитник. Дисертант проводила клінічне обстеження жінок та сформувала групи дослідження.

Автором проведено комплексний аналіз, систематизацію, інтерпретацію отриманих результатів дослідження та їх статистичну обробку, самостійно написано всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки з практичними рекомендаціями, матеріали підготовлено до друку.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертації доповідалися та обговорювалися на World Congress of Gynecological Endocrinology (Firenze, Italy, 2012), Науковому симпозиумі з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я молоді» (Чернівці, 2012), Міжнародному науково-практичному семінарі «Бесплодие – вызов медицине XXI века – Напротехнология современный и этический метод диагностики и лечения бесплодия» (Гомель, Беларусь, 2013),

Міжнародній конференції «Медичні та біоетичні аспекти прокреації людини» (Львів, 2013), IV науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі акушер-гінекологів України на тему «Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення» (Київ, 2013), V науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2014), Restorative Reproductive Medicine Conference and Annual General Meeting (London, UK, 2014).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 робіт, у тому числі 5 статей у фахових наукових виданнях України, що входять у перелік ДАК України, 1 стаття у закордонному науковому журналі, 3 тез доповідей у матеріалах конференцій та з'їздів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 165 сторінках. Робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення літератури, що включає 170 джерел, із яких 120 викладені латиницею та 50 – кирилицею. Робота ілюстрована 27 таблицями, 48 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для розв'язання поставлених завдань на першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз 320 амбулаторних карт жінок репродуктивного віку із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) та непліддям в анамнезі. СПКЯ встановлювали за Роттердамськими критеріями (The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2003). Виходячи із даних карти спостереження оваріо-менструального циклу за Creighton Model SystemTM, вмісту прогестерону та естрадіолу в сироватці крові у лютеїнову фазу менструального циклу (МЦ), стану ендометрію за даними УЗД, відібрано 120 жінок із ознаками недостатності лютеїнової фази, на тлі овуляторного фенотипу СПКЯ, що склало основну групу (Г1). Групу контролю (Г2) склало 24 практично здорових жінок репродуктивного віку із двома та більше пологамі в анамнезі.

На другому етапі роботи нами було вивчено залежність результатів даних клініко-анамнестичного обстеження, гормонального та біохімічного профілю, даних УЗД від вмісту 25-гідроксिवітаміну D. Так, результати обстеження 120 пацієнток загальної групи (З) поділено, в залежності від вмісту 25 – гідроксिवітаміну D, на три групи. До 1 групи (Д1) включено дані жінок основної групи із значенням рівня вітаміну D нижче за 10 нг/мл (дефіцит вітаміну D). Такий рівень спостерігався у 33 жінок. До другої групи (Д2) включено дані 45 жінок, із рівнем вітаміну D 10-20 нг/мл (недостатність вітаміну D). Третю групу (Д3) склали дані 42 пацієнток із рівнем вітаміну D 20-40 нг/мл (субоптимальний вміст вітаміну D).

Обстеження жінок було проведено на базі центру репродуктивної медицини «REMEDI» (м. Вінниця), жіночої консультації МКПБ № 2 м. Вінниця. Основним джерелом інформації стала облікова медична документація, спеціально розроблена анкета, гінекологічний та ендокринний статус обстежених жінок. Загальноклінічне обстеження проводилось з урахуванням даних загального та сімейного анамнезу, характеру менструальної функції, перенесених операцій. Об'єктивне обстеження

полягало в антропометрії – встановлення зросту, маси тіла з подальшим обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле: $ІМТ=m/h^2$, де m – маса тіла (кг), h – зріст (см); Визначенні характеру андрогензалежної дерматопатії (акне, гірсутизм). Наявність оволосіння шкіряних покривів оцінено за візуальною шкалою Феррімана-Галвея, ступінь важкості вугревого висипу – за шкалою Pillsbury. Оцінка гінекологічного статусу включала в себе бімануальне вагінальне дослідження.

Для клінічної оцінки гормональної функції яєчників та підтвердження факту овуляції використано тести функціональної діагностики Creighton Model System™ (CrMS).

Гормональний та біохімічний профіль досліджено з використанням імуноферментного та радіоімунного методів за допомогою імуноферментного аналізатора StatFax 303 Plus. Базальні рівні фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) та вільного тестостерону було визначено в ранню фолікулярну фазу, на 2-4 добу менструального циклу. У середину лютеїнової фази, на 7 добу від встановлення факту овуляції визначено рівні прогестерону та естрадіолу. Незалежно від доби оваріо-менструального циклу визначали рівень 25-гідроксिवітаміну D та стан карбогідратного обміну (рівень інсуліну, обчислено індекс НОМА – IR, приховану інсулінорезистентність).

Функціональний стан яєчників оцінено за допомогою сонографічного дослідження на апараті VOLUSON 730 PRO GE Medical Systems з використанням абдомінального (5,0 мГц) та вагінального (7,5 мГц) трандюсерів відповідно фазам менструального циклу. Моніторинг розпочинали на 5-6 добу менструального циклу. З моменту встановлення домінантного фолікулу (15 мм) дослідження проводили щоденно до моменту ствердження овуляції та тричі після підтвердження факту овуляції, останнє дослідження проводили на 7 добу після моменту овуляції. Моніторингування проводили протягом трьох оваріоменструальних циклів до включення пацієнок у дослідження та протягом усього дослідження (6 місяців).

На третьому етапі розроблено та науково обґрунтовано підхід до лікування НЛФ у жінок із СПКЯ овуляторного фенотипу. Для цього 120 жінок, які увійшли до загальної групи дослідження за принципом ймовірності розділено на дві рівні групи по 60 жінок. Пацієнок першої групи проліковано за модифікованою схемою, другої групи за стандартною схемою корекції.

Статистична обробка отриманих результатів проведена в ліцензійному пакеті STATISTICA 6.1 з використанням непараметричних методів.

Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова встановлено, що дане дослідження не суперечить основним біоетичним нормам (протокол №7 від 24.04.2014).

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно ретроспективного аналізу даних амбулаторних карт хворих було обрано 120 пацієнок із НЛФ на тлі овуляторного фенотипу СПКЯ, які склали основну групу. Середній вік жінок склав $29,89\pm 4,16$ років. Основна скарга, яка привела пацієнок до лікаря була непліддя ($4,50\pm 2,4$) роки. Первинне непліддя констатувало 35 пацієнок із 120 та переважна більшість жінок втрачали вагітність ($1,22\pm 0,80$ викиднів). 46,57 % жінок основної групи відмічали надмірну масу тіла з ІМТ ($25,16\pm 4,66$) кг/м³ без ознак абдомінального ожиріння.

У сімейному анамнезі нами враховано захворювання на цукровий діабет, який за даними літературних джерел є генетичним предиктором синдрому полікістозних яєчників. Так цукровий діабет 1 типу частіше відзначали у матерів пацієток (8,7 %), цукровий діабет 2 типу в бабусь (2,7 %). Також на себе звертає увагу захворювання щитоподібної залози, які найчастіше трапляються у матерів пацієток основної групи (5,5 %).

Із всіх опитаних жінок основної групи переважна більшість (74 %) відмічала наявність передменструального синдрому. Найчастіше жінки спостерігали порушення сну (17,4 %), та головний біль (7,89 %).

Скарг на порушення менструальної функції жінки не надавали, так вік менархе становив ($13,56 \pm 1,30$) років, що не становило різниці із жінками групи контролю ($12,98 \pm 1,67$ роки), регулярність менструального циклу жінок обох груп встановилась одразу протягом перших років після менархе.

У більш ніж половини жінок основної групи (74,5 %) менструальний цикл протягом останнього року мав регулярний характер. Найтриваліший МЦ жінок основної групи склав ($35,64 \pm 12,04$) доби, що не відрізнялось від тривалості МЦ жінок контрольної групи, ($32,45 \pm 9,87$) доби, $p > 0,05$. Найкоротший менструальний цикл останнього року жінок основної групи не мав статистичної різниці ($25,62 \pm 4,70$ доби) із тривалістю у жінок контрольної групи ($23,52 \pm 3,12$ доби), $p > 0,05$.

При детальному аналізі карти спостереження менструального циклу за CrMS у половини (54 %) пацієток основної групи встановлено кровомазання триваліше за дві доби ($3,45 \pm 2,12$ доби), що є характерною клінічною ознакою недостатності лютеїнової фази. Менструальна кровотеча жінок основної групи не відрізнялась від такої у контрольній групі на за обсягом, ні за тривалістю ($\Gamma 1 - 6,05 \pm 1,35$ до $\Gamma 2 - (5,89 \pm 1,02)$ доби, $p > 0,05$).

Однією з основних клінічних ознак НЛФ є тривалість лютеїнової фази менструального циклу. Так виразно коротшою лютеїнова фаза спостерігалась у жінок основної групи ($8,56 \pm 0,86$) доби в порівнянні з практично здоровими ($12,35 \pm 2,12$) доби, $p > 0,05$, що безпосередньо вказувало на патологічні зміни, які мають свої прояви в другу фазу менструального циклу.

Індекс слизового циклу, непрямий маркер фертильності, був вдвічі нижчим у жінок основної групи (6,815) в порівнянні із жінками які не мали репродуктивних проблем (14,21), $p < 0,01$.

Антропометричні вимірювання дозволили встановити, що індекс маси тіла не відрізнявся жінок другої групи ($23,14 \pm 2,34$) $\text{кг}/\text{м}^2$, від жінок першої групи ($25,16 \pm 4,66$) $\text{кг}/\text{м}^2$, $p > 0,05$. Це підтверджує теорію про розвиток СПКЯ у жінок, які не мають надлишкової маси тіла.

Тільки додаткові поглиблені методи дослідження дали пояснення вивчаємій патології при скудній клінічній картині.

Вивчення проявів андрогензалежних дерматопатій продемонструвало що у жінок із малосимптомними проявами СПКЯ переважає акне (47,9 %) над патологічним гірсутизмом (23,3 %) та над граничним гірсутизмом (38,4 %).

Для більш детального та поглибленого вивчення причин клініко-анамнестичних та структурних особливостей жінок із недостатністю лютеїнової фази на тлі овуляторного фенотипу СПКЯ, нами були проаналізовані найбільш

вагомі гормональні предиктори та встановлені наступні особливості.

Аналіз рівня гонадотропних гормонів не виявив статистично значущої різниці між рівнем ФСГ ($5,78 \pm 1,75$) мМЕ/мл, ЛГ ($8,35 \pm 4,35$) мМЕ/мл та їх відношення один до одного ФСГ/ЛГ (1/1,4) у жінок основної групи та групи контролю (ФСГ ($4,54 \pm 1,32$) мМЕ/мл, ЛГ ($5,13 \pm 1,54$) мМЕ/мл, ФСГ/ЛГ 1/1, $p > 0,05$).

В ході вивчення гормонального статусу жінок із недостатністю лютеїнової фази у жінок із синдромом полікістозних яєчників нами були проаналізовані зміни гормонального гомеостазу. У жінок основної групи виявлено в II фазу МЦ абсолютну гіпогестагенію ($13,55 \pm 3,27$ нг/мл) з гіпоестрогенією ($97,66 \pm 18,07$ пг/мл) в порівнянні із жінками групи контролю (прогестерон ($24,07 \pm 2,76$) нг/мл, $p < 0,05$, естрадіол ($145,23 \pm 2,76$) пг/мл, $p < 0,01$), що є показником функціональної недостатності жовтого тіла. (табл.1).

Найбільш вагомим, але в той же час дискутабельним моментом патогенезу СПКЯ є гіперандрогенія. Немає остаточної думки з приводу обов'язкової наявності у жінок із СПКЯ гіперандрогенії, однак більшість авторів схиляються до того, що високий рівень андрогенів є патогенетичною передумовою розвитку синдрому. Для встановлення наявності біохімічної гіперандрогенії ми визначали вільний тестостерон який є найбільш активною формою тестостерону та зумовлює негативний андрогенний вплив на тканини організму. Рекомендовано визначати фракцію вільного тестостерону, який найлегше сягає своїх точок прикладення у тканинах жіночого організму. У жінок основної групи рівень вільного тестостерону був вищого за рівень у сироватці крові жінок групи контролю ($4,46 \pm 1,36$) пг/мл, за рівень у сироватці крові жінок групи контролю ($1,98 \pm 0,34$) пг/мл, $p < 0,01$. (табл.1).

Аналізуючи стан карбогідратного метаболізму нами було встановлено, що базальний рівень інсуліну у сироватці крові не мав суттєвої різниці у жінок обох груп та сягав ($6,33 \pm 1,90$) мкЕд/мл у жінок першої групи, що статистично не відрізнявся від значень рівня цього гормону у практично здорових ($6,12 \pm 1,32$) мкЕд/мл, $p > 0,05$. Аналізуючи індекс НОМА – IR, нами не встановлена різниця у групах (в групі 1 ($1,41 \pm 0,63$), групі 2 ($1,23 \pm 0,54$), $p > 0,05$). При цьому була виявлена прихована інсулінорезистентність у жінок основної групи, у яких індекс становив ($3,23 \pm 1,28$), що статистично відрізнялось від значення індексу у жінок групи контролю ($6,12 \pm 1,45$), $p < 0,05$. (табл.1).

Останні дослідження патогенезу синдрому полікістозних яєчників вказують на зв'язок фенотипових проявів СПКЯ із недостатністю вітаміну D (R. Thomson, 2012). Для підтвердження даної гепотизи нами було визначено рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові у практично здорових жінок та пацієток із НЛФ на тлі СПКЯ. Так, у жінок основної групи рівень вітаміну D був знижений у 3,4 рази. Практично здорові жінки мали рівень ($50,14 \pm 5,01$) нг/мл, у той же час як жінки основної групи мали виразне зниження 25-гідроксिवітаміну D ($14,53 \pm 5,14$) нг/мл, $p < 0,001$. (табл. 1).

Показники біохімічного профілю (M±σ)

Показник	Г1 n=120	Г2 n=20	P
ФСГ, мМО\мл	5,78±1,75	4,54±1,32	>0,05
ЛГ, мМО\мл	8,35±4,75	5,13±1,14	>0,05
Прогестерон, нг/мл	13,55±3,27	24,07±2,76	<0,05
Естрадіол, пг/мл	97,66±18,07	145,23±3,56	<0,01
Вільний тестостерон, пг/мл	4,46±1,13	1,98±0,34	<0,01
25-гідроксивітамін D (25(OH)D, нг/мл	14,53±5,14	50,14±5,01	<0,05
Базовий рівень інсуліну, мкОд/мл	6,33±1,90	6,12±1,32	>0,05
Індекс НОМА-IR	1,41±0,66	1,23±0,54	>0,05
Індекс прихованої інсулінорезистентності	3,23±1,28	6,12±1,45	<0,05

При ультразвуковому дослідженні у всіх жінок була встановлена полікістозна структура яєчників, що було критерієм включення до групи дослідження.

Аналізуючи зміни ендометрію було встановлено, що його товщина в середину другої фази МЦ була меншою у жінок в групі із недостатністю лютеїнової фази на тлі СПКЯ, та становила (8,852±1,394) мм, в порівнянні із практично здоровими жінками, в яких ендометрій мав товщину (11,234±1,234) мм. Зміни ендометрію свідчать про неадекватну лютеїнізацію гранульозних клітин фолікулу та неадекватної функції жовтого тіла, що в свою чергу вказує на патологію овуляторної функції. Підтвердження цієї тези ми мали при детальному моніторингу овуляції. Так, у практично здорових жінок патологія овуляції була встановлена лише у 5,76 %, що повністю співпадає з даними літературних джерел, які свідчать, що здорові жінки репродуктивного віку можуть мати епізодичні ановуляторні цикли, або цикли із патологією овуляції (Brown J., 2011). Немає єдиної думки з приводу того, скільки в нормі ановуляторних циклів може мати здорова жінка репродуктивного віку протягом року. В нашому дослідженні ми спостерігали ту чи іншу овуляторну дисфункцію майже у всіх пацієток (94,24 %) основної групи. При включенні жінок до основної групи найрідше зустрічалась дисфункція овуляції, яка має найменші структурні зміни, тобто овуляція зрілим фолікулом, але без наявності яйценосного бугорка (9,7 %). Найчастіше зустрічалась лютеїнізація фолікулу (26,40 %), як прояв який веде до найбільш виражених структурних змін жовтого тіла. Незрілий фолікул спостерігався у (22,24) %, частковий розрив фолікулу в (12,4) %, відстрочена овуляція у (19,76 %). Тобто, саме встановлення факту овуляції не гарантує запліднення яйцеклітини та настання вагітності.

Для більш детального визначення ролі дефіциту вітаміну D у перебігу недостатності лютеїнової фази на тлі СПКЯ овуляторного фенотипу, отримані дані були проаналізовані відповідно до ступеню зниження рівня 25(OH)D.

При оцінюванні менструальної функції встановлено залежність між рівнем

вітаміну D та тривалістю кровомазання перед місячними, як одного із провідних симптомів НЛФ та значенням індексу слизового циклу.

Так, кровомазання перед менструальною кровотечею, що є гіпопрогестеронзалежним проявом, ставали дедалі коротшими із зростанням рівня 25(OH)D. В групі Д3 кровомазання були коротшими на 2 доби (між загальною групою (2,452±1,128) та Д3 (1,818±0,834) доби, $p<0,05$; групами Д2 (2,711±2,030) доби та Д3 (1,818±0,834), $p<0,05$).

Індекс слизистого циклу, який є маркером естрогенової насиченості перед овуляцією та опосередковано вказує на стан домінантного фолікулу. Відповідно, індекс слизового циклу, був статистично достовірно вищим у групі з субоптимальним рівнем вітаміну D (між групами Д1 (5,654±1,357) та Д2 (7,040±1,677), $p<0,01$; Д2 (7,040±1,677) та Д3 (7,692±1,700), $p<0,01$).

Аналізуючи тривалість проявів передменструального синдрому, як клінічний прояв порушення гормонального гомеостазу, встановлено більш ранній початок проявів ПМС в групі з дефіцитом вітаміну D (8,364±1,368) доби, порівнюючи із групою пацієнок, в яких встановлений субоптимальний рівень вітаміну D, (4,941±3,976) доби, $p<0,05$. Із проявів ПМС від рівня вітаміну D встановлено залежність із порушенням сну - інтенсивність порушення більш виражена у жінок із дефіцитом вітаміну D. Так в групі Д2 ступінь вираженості складав (5,545±1,128) балів, а в групі Д3 із субоптимальним рівнем вітаміну D - (3,022±2,888) балів, $p<0,05$.

Патогенетичний зв'язок недостатності вітаміну D із СПКЯ був встановлений науковцями протягом останніх років. Доведена роль вітаміну D у гіперандрогенії клінічній та/або біохімічній (R. Thomson, 2012). Нами встановлено залежність проявів від рівня вітаміну D у рівному ступеню з акне та патологічним гірсутизмом. Так їх частота виникнення зростала із зниженням рівня 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові. Патологічний гірсутизм найчастіше зустрічався у жінок із дефіцитом вітаміну D (52,9 %) в порівнянні з частотою розповсюдженості у жінок із субоптимальним рівнем 25-гідроксивітаміну D (13,2 %), $p<0,01$. Яскрава тенденція продемонстрована у випадку з акне. Так у групі Д1 в 35,6 % жінок спостерігали акне, тоді як жінки групи Д3 зовсім не скаржились на цей прояв, $p<0,01$.

Проводячи аналіз показників гормонального гомеостазу, відповідно до рівня вітаміну D у сироватці крові жінок із недостатністю лютеїнової фази на тлі СПКЯ овуляторного фенотипу, не виявлено статистично значущої різниці між рівнями ФСГ, ЛГ та базальним рівнем інсуліну. Втім, рівень стероїдних гормонів був залежний від рівня вітаміну D, тому що як зазначають науковці (Thomson, 2012, Lerchbaum, 2014) ядерні рецептори стероїдпродукуючих клітин тропні до кальцидіолу, який в свою чергу детермінує секрецію клітинами тих чи інших гормонів.

Так проводячи оцінку секреції гормонів жовтим тілом, встановлено зміни значення рівнів гормонів в залежності від рівня вітаміну D, як прогестерону так естрадіолу. Втім, статистично значуща різниця встановлена між значенням прогестерону у жінок із дефіцитом та субоптимальним рівнем (Д1 (12,81±2,67) нг/мл та Д3 (14,74±3,01) нг/мл, $p<0,05$) (рис. 1). Тобто, лютеоцити менш чутливі до коливання кальцидіолу у жіночому організмі. Тоді як клітини жовтого тіла,

секретуючі естрадіол більш чутливі до коливання кальцидіолу. Статистично значуща різниця була встановлена між показниками усіх трьох груп (Д1 ($86,96 \pm 12,50$) пг/мл, Д2 ($98,90 \pm 18,03$) пг/мл та Д3 ($109,10 \pm 18,10$) пг/мл, $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,01$) (рис. 2).

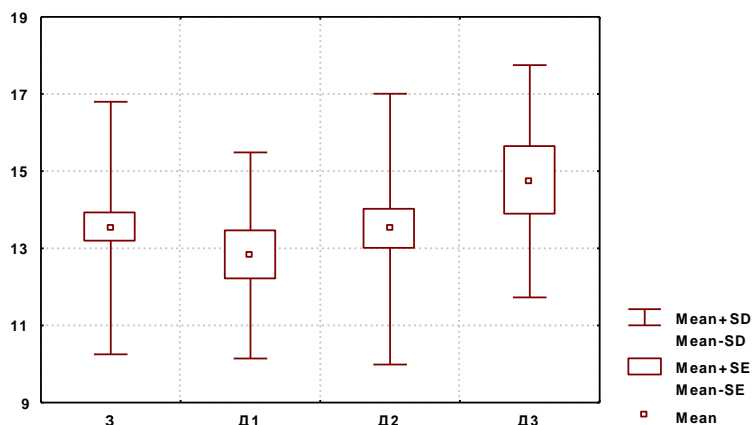


Рис. 1. Показники рівня прогестерону у жінок із різним рівнем вітаміну D (нг/мл).

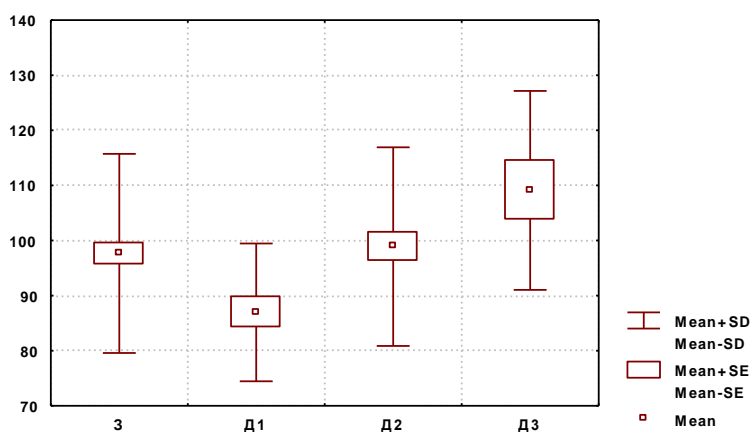


Рис. 2. Показники рівня естрадіола у жінок із різним рівнем вітаміну D (пг/мл).

Рівень вільного тестостерону у два рази був вищий в групі жінок із дефіцитом вітаміну D, в порівнянні із значенням в групі із субоптимальним рівнем, так в групі Д1 він склав ($3,15 \pm 1,50$) пг/мл, групі Д2- ($2,43 \pm 1,31$) пг/мл та групі Д3- ($1,53 \pm 0,61$) пг/мл, $p_{1-2,2-3} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,01$ (рис. 3).

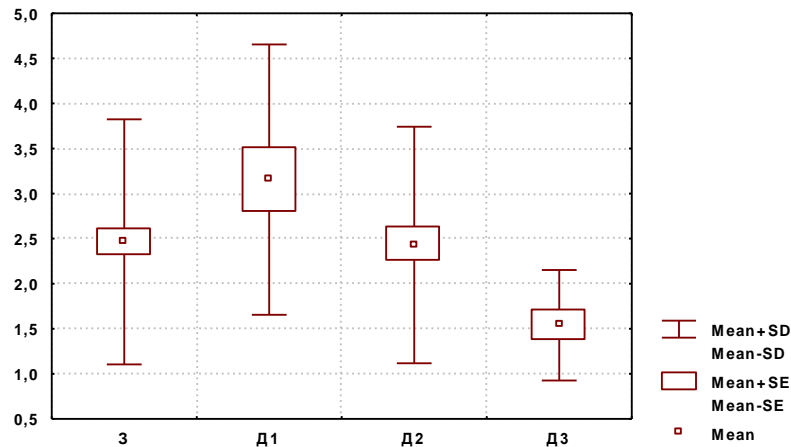


Рис. 3. Показники рівня вільного тестостерону у жінок із різним рівнем вітаміну D (пг/мл).

При аналізі карбогідратного метаболізму на себе звертає увагу наявність його порушення у близьких родичів по материнській лінії та залежність від рівня вітаміну D. Статистично значуща різниця в групах встановлена в наявності ЦД 1 типу в матерів. Зі зростанням рівня 25-гідроксिवітаміну D, зростав і процент захворювань на ЦД 1 типу в матерів, які зазначали жінки групи дослідження (Д1 (18,8) %, Д2 (11,2) % та Д3 (2,2) %,), $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$. Тобто, генетичний чинник порушення карбогідратного обміну має залежність від рівня вітаміну D. Із біохімічних показників базовий рівень інсуліну не залежав від рівня вітаміну D, тоді як показники непрямих методів вимірювання інсулінорезистентності, навпаки, залежали від рівня 25 – (ОН)D у сироватці крові. Так індекс НОМА – R знижувався із підвищенням вітаміну D, та був найнижчим у групі жінок із субоптимальним рівнем (Д1 ($1,586 \pm 1,901$), Д2 ($1,416 \pm 0,570$) та Д3 ($0,908$), $p_{1-3} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,01$). При аналізі даних, отриманих з визначення прихованої інсулінорезистентності встановлено, що із зростанням рівня 25-гідроксивітаміну D зменшився показник інсулінорезистентності (Д1 ($3,618 \pm 0,882$), Д2 ($3,180 \pm 1,237$), Д3 ($2,875 \pm 1,890$), $p_{1-3} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,01$).

Аналізуючи структурні прояви, які визначались під час УЗД, залежність із рівнем 25-гідроксивітаміном D встановлено зі значеннями товщини ендометрію та наявністю полікістозної структури яєчників у жінок групи дослідження. Статистично значуща різниця встановлена між значеннями товщини ендометрію в групі Д1 ($8,969 \pm 1,174$) мм та Д3 ($9,527 \pm 0,946$) мм, $p_{1-3} < 0,01$. Це підтверджує думку авторів, які стверджують, що клітини ендометрію тропні до кальцитріолу, який регулює як фактори проліферації, так і апоптозу. Чіткі механізми досі не встановлено. (Luk, 2012, Juzic, 2015). Полікістозна структура яєчників, яка характерна для овуляторного фенотипу СПКЯ, частіше зустрічалась у жінок із нищим рівнем 25-гідроксивітаміну D. Найбільшу різницю встановлено між рівнем в групі із вираженим дефіцитом (51,1 %) та субоптимальним рівнем (23,2 %), $p < 0,01$. Можемо припустити, що кальцитріол відіграє роль у селекції, формуванні та рості фолікулів, але механізми впливу на морфологічному рівні ще слід досліджувати.

З урахуванням встановлених ланок патогенезу нами був розроблений та апробований комплекс медикаментозної корекції недостатності лютеїнової фази у жінок із овуляторним фенотипом синдрому полікістозних яєчників. Зазначений комплекс включав в себе рекомендації з регуляції маси тіла шляхом фізичних

навантажень середньої інтенсивності та раціонального харчування. З метою корекції дисфункції овуляції пацієнткам обох груп було призначено інгібітор ароматази III покоління, летрозол. Задля нормалізації порушення гідрокарбонатного обміну та гіперандрогенії призначено інсулінсентитайзер метформін. Відмінність модифікованої нами схеми полягала у додаванні водного розчину вітаміну D₃, диференційовано в залежності від ступеня зниження рівня 25 – гідроксिवітаміну D. Жінкам із дефіцитом вітаміну D рекомендовано 5000 МО, недостатністю вітаміну D – 2500 МО та із субоптимальним рівнем – 1000 МО. Фолієва кислота призначалась жінкам обох груп з метою прегравідарної підготовки та профілактики дефекту нервової трубки у майбутньої дитини. Оцінку ефективності лікування проводили через 3 та 6 місяців. Маркерами ефективного лікування стала динаміка клінічних симптомів, до яких увійшла характеристика менструальної функції, антропометричних показників (ІМТ), показники гормонального, карбогідратного, мінерального обмінів, дані УЗД та частоту настання вагітності.

Аналіз результатів лікування в різних групах показав, що найбільш ефективним виявилось застосування розробленого нами комплексу, який впливає на всі ланки патогенетичного ланцюга.

За результатами антропометричних вимірювань (ІМТ), достовірної різниці в результатах лікування у жінок обох груп не було встановлено. Значення індексу маси тіла однаково знизилось в цих групах через 3 та 6 місяців лікування.

У жінок, які лікувались за розробленою нами схемою, нормалізація менструальної функції у вигляді зменшення тривалості кровомазання перед місячними спостерігалась вже через 3 місяці (у 1 групі (Л1 (1,000±0,532) доби, Л2 (1,721±1,301) доби, $p < 0,01$) зі збереженням тенденції до завершення лікування. (Л1(1,048±0,309) доби, (1,393±0,786) доби, $p < 0,06$).

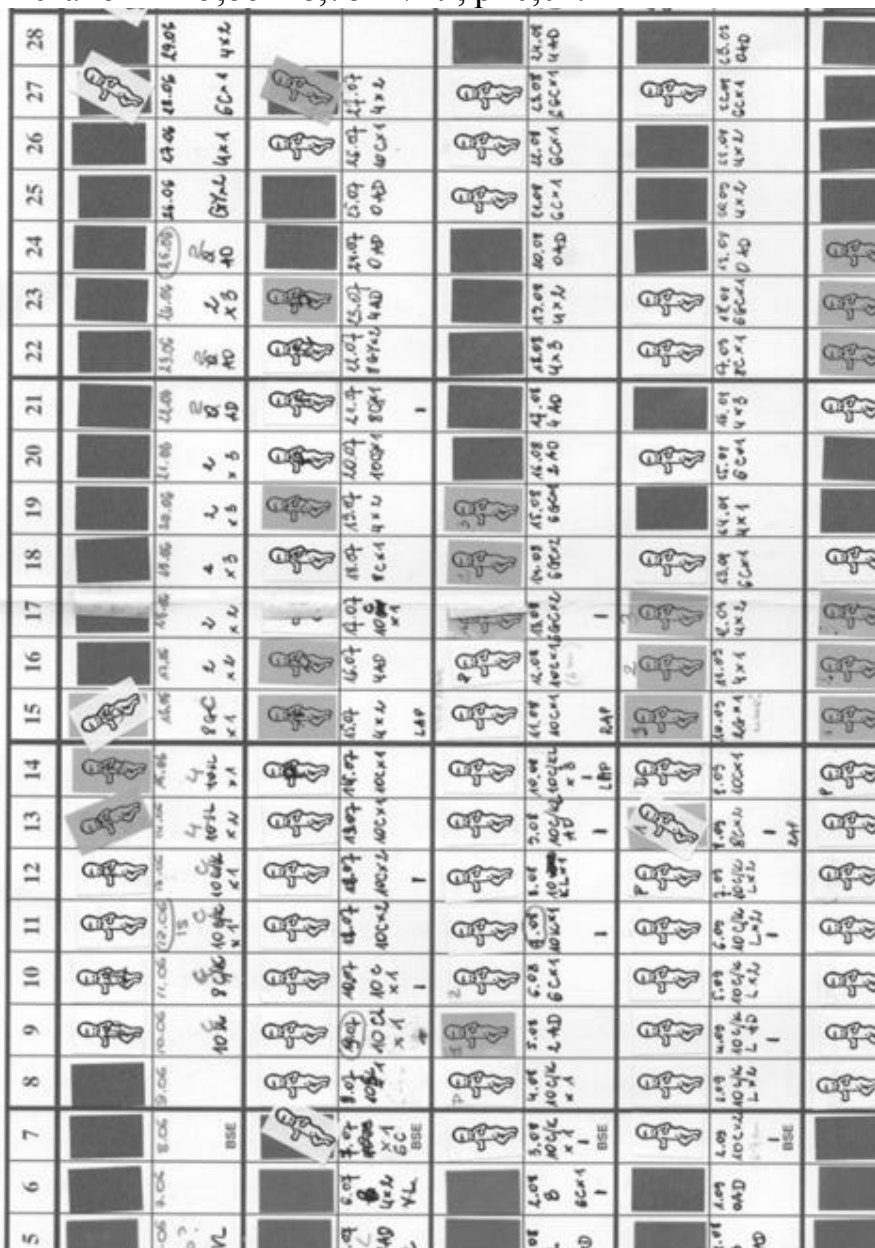
Післяпікова (лютеїнова) фаза швидше нормалізувалась у жінок в групі із запропонованою нами схемою корекції (Л1 (13,00±0,640) доби, Л2 (12,36±0,68) доби, $p < 0,01$), зі збереженням тенденції через 6 місяців ($p = 0,057$). Індекс слизового циклу підвищувався швидше, вже через 3 місяці лікування, в порівнянні із значенням при включенням пацієнток у дослідження однаково в обох групах, із тенденцією зростання протягом усього терміну лікування (рис. 4).

Аналізуючи клінічні прояви гіперандрогенії, встановлено зменшення проявів акне у пацієнток групи Л1 вже через 3 місяці лікування до 27 % та через 6 місяців лікування до 57 %, $p < 0,01$, на відміну від проявів гірсутизму у пацієнток групи Л2, у котрих регрес акне відбувся лише через 6 місяців лікування до 43 %.

Вивчення результатів дослідження гормонального гомеостазу протягом лікування показало, що на фоні застосування розробленої нами схеми, гормони жовтого тіла, прогестерон та естрадіол, нормалізувались вже через три місяці корекції, в групі жінок, які лікувались запропонованою нами схемою, із збереженням динаміки через 6 місяців, на відміну від результатів продемонстрованих від лікування жінок за стандартною схемою. Більш цікавим було проаналізувати залежність рівня естрадіолу в зв'язку із тим, що ми не впроваджували у схему корекції β-естрадіолу, тому можна вважати цей показник «чистим» біохімічним маркером функції жовтого тіла. Так рівень естрадіолу значно зріс внаслідок лікування запропонованою нами схемою з (96,66±21,69) пг/мл до (222,70±22,90) пг/мл через 3 місяці, та через 6 місяців до

(239,00±20,2) пг/мл, $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3, 2-3} < 0,01$. Різниця між групами, була статистично достовірною як через 3 місяці лікування, так і через 6 місяців, $p < 0,001$. В групі порівняння рівень естрадіолу через 3 місяці був на рівні 103,00±7,70 пг/мл, через 6 місяців рівень склав 119,3±24,80 пг/мл, $p_{1-2,2-3,1-3} < 0,01$.

Прогестерон, як маркер НЛФ є найбільш важливим, але в той же час дискутабельним. Враховуючи особливості інактивації препарату, ми рекомендували вводити мікронізований прогестерон за 13 годин до моменту забору крові. В обох групах прослідковували зростання рівня прогестерону в процесі лікування. В групі із запропонованою нами схемою лікування рівень прогестерону швидше зріс вже через 3 місяці лікування та становив 27,53±4,91 нг/мл, в групі контролю склав 19,54±2,70 нг/мл, $p < 0,001$. Через 6 місяців в групі подібна тенденція зберігалась, так в групі Л1 рівень прогестерону склав 28,39±3,65 нг/мл, групі Л2 становив 25,86±18,78 нг/мл, $p < 0,01$.



Вільний тестостерон нормалізувався лише через 6 місяців в групі Л1 (Л1 (1,396±0,728) пг/мл, Л2 (2,013±0,986) пг/мл, $p < 0,01$).

Аналізуючи ультразвукові маркери дисфункції овуляції при

Рис. 4. Карта моніторингу менструального циклу Creighton Model System™

недостатності лютеїнової фази на тлі овуляторного фенотипу СПКЯ нами було встановлено переважання овуляції зрілим фолікулом із яйценосим бугорком у 15 пацієток в групі Л1, в той час коли в групі Л2- лише у 3 пацієток, зі збереженням динаміки через 6 місяців, 19 (Л1) до 6 (Л2) жінок. У групі із модифікованою схемою значно зменшився процент лютеїнізації непроовульованого фолікулу в 3,16 разів через 3 місяці лікування, та в 5,1 - разів через 6 місяців. Частковий розрив фолікулу зустрічався частіше у пацієток які отримали стандартну схему лікування в 4,5 разів через 3 місяці та в 3,1 рази через 6 місяців. Відстрочена овуляція не реєструвалась у пацієток групи Л1 через 6 місяців лікування, в той час як у пацієток групи Л2 в 3,3 %.

Вищенаведеними даними дослідження можна пояснити високий процент настання вагітностей в групі Л1, що вище в 3,72 рази в порівнянні із жінками групи Л2 (рис. 5).

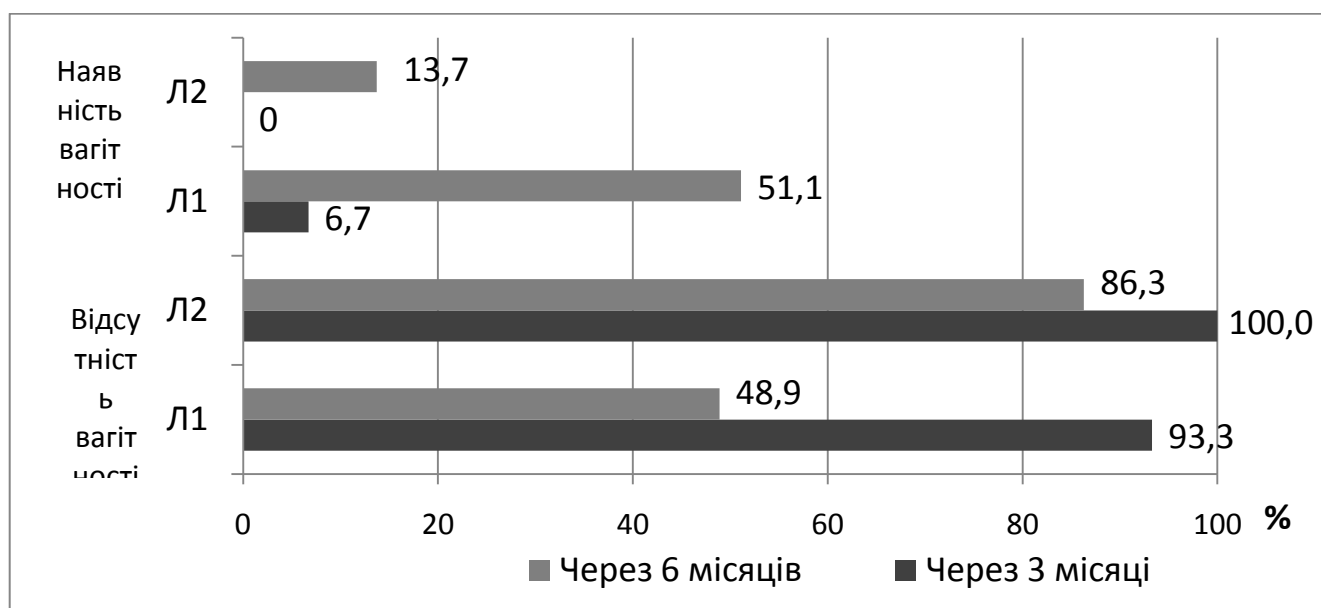


Рис. 5. Вагітність яка настала протягом лікування в групах з модифікованою (Л1) та стандартною (Л2) схемами лікування.

За даними УЗД ендометрій швидко потовщився, в півтора рази через 3 місяці лікування у пацієток із розробленою схемою лікування. Можливо цим можна пояснити більший процент живих народжених дітей у групі Л1, тоді як в групі Л2 було констатовано 4 спонтанних викидні в терміні до 12 тижня вагітності.

Таким чином, розроблена схема корекції недостатності лютеїнової фази у жінок із овуляторним фенотипом СПКЯ дає терапевтичний ефект відновлюючи репродуктивну функцію та знижує ризик ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Характерними клінічними ознаками НЛФ у жінок з овуляторним фенотипом синдрому полікістозних яєчників є наявність вкорочення лютеальної фази (75,4 %), зниженням індексу слизового циклу (68,4 %), кровомазання

напередодні місячних (50,5 %), дерматопатії з переважанням акне (47,9 %) над гірсутизмом (38,4 %) та порушення сну як одного з проявів ПМС (17,4 %).

2. Особливістю гормонального гомеостазу жінок із НЛФ на тлі овуляторного фенотипу синдрому полікістозних яєчників є зниження рівня прогестерону в 1,41 рази та естрадіолу в 1,26 рази та підвищення рівня вільного тестостерону в 4,48 рази в порівнянні із рівнем у практично здорових жінок, та зниження рівня 25 – гідроксिवітаміну D до $14,53 \pm 5,14$ нг/мл у жінок основної групи в порівнянні із значенням в групі контролю $50,14 \pm 5,01$, $p < 0,01$.

3. Індекс прихованої інсулінорезистентності у жінок з НЛФ на тлі СПКЯ вдвічі знижений в порівнянні із практично здоровими, попри відсутність клінічних проявів та змін стандартних біохімічних предикторів рівень інсуліну ($6,33 \pm 1,9$) мкОд/мл, індекс НОМА – R (1,41), що було встановлено аналізуючи стан карбогідратного метаболізму.

4. Для жінок із недостатністю лютеїнової фази на тлі овуляторного фенотипу СПКЯ характерні сонографічні ознаки полікістозної структури яєчників із дизовуляторними змінами (97,1 %) та витончення ендометрію у середину лютеальної фази МЦ до ($8,85 \pm 1,39$) мм в порівнянні із значенням у практично здорових жінок ($11,23 \pm 1,23$ мм).

5. Вітамін D є однією з патогенетичних ланок розвитку СПКЯ. Виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем вітаміну D та віком менархе ($r=0,25$), тривалістю передменструального синдрому ($r=0,27$), та таким його проявом, як головний біль ($r=0,33$), індексом слизового циклу ($r=0,31$), рівнем прогестерона ($r=0,28$) та естрадіола ($r=0,46$), товщиною ендометрію ($r=0,30$), а також зворотні кореляційні зв'язки з проявами андрогензалежних дерматопатій: гірсутизмом ($r= -0,28$), акне ($r=-0,51$) та вільним тестостероном ($r=-0,38$), проявами інсулінорезистентності (індекс НОМА – IR, $r= -0,25$).

6. Створення комплексної системи лікувально-профілактичних заходів жінкам із синдромом полікістозних яєчників при наявності недостатності лютеїнової фази сприяє відновленню репродуктивної функції та настанню вагітності у 3,85 разів частіше, ніж при традиційній схемі лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи особливості клінічної діагностики НЛФ на тлі овуляторного фенотипу СПКЯ жінок із недостатністю лютеїнової фази у жінок із синдромом полікістозних яєчників, овуляторного фенотипу, та скудну клінічну картину, рекомендовано більш детальний збір анамнестичних даних із деталізацією сімейного анамнезу та моніторинг менструального циклу одним із тестів функціональної діагностики.

2. При біохімічній діагностиці НЛФ, крім ФСГ, ЛГ лютеального прогестерону, слід визначати лютеальний естрадіол.

3. При дослідженні стану карбогідратного обміну у жінок із недостатньою клінічною картиною НЛФ на тлі СПКЯ слід визначати наявність прихованої інсулінорезистентності, а не тільки базальний рівень інсуліну та індекс НОМА-IR.

4. В стандартну схему обстеження жінок із репродуктивними розладами слід додатково визначати 25 – гідроксивітамін D.

5. При фолікулогенезі у жінок із НЛФ на тлі овуляторного фенотипу СПКЯ слід встановлювати факт овуляції з урахуванням можливих типів овуляторної дисфункції (такі як відстрочена овуляція, неповна овуляція, лютеїнізація непроовульованого фолікулу та овуляція незрілим фолікулом). При визначенні основного критерію синдрому полікістозних яєчників, слід чітко дотримуватись сонографічних критеріїв полікістозної структури яєчників, для запобігання гіпердіагностики цього стану.

6. До консервативної терапії хворих НЛФ на тлі овуляторного фенотипу СПКЯ потребує включення індукторів овуляції, таких як інгібітор ароматази III покоління (летрозол), який має переваги над блокатором інсулінових рецепторів кломіфен-цитратом. Для корекції гормонального гомеостазу з метою лікування НЛФ на тлі овуляторного фенотипу СПКЯ, рекомендовано призначати водний розчин вітаміну D в залежності від ступеню зниження рівня 25-гідроксивітаміну D.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Булавенко О.В. Особливості діагностики синдрому полікістозних яєчників у підлітковому віці / О.В. Булавенко, О.В. Фурман // Biomedical and biosocial anthropology. - Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – №2. - С. 516-517. *(Дисертантом особисто визначена ідея роботи, підбір літературних джерел, оформлення статті до друку)*

2. Булавенко О.В. Клінічна характеристика гіперандрогеній підліткового віку у дівчат / О.В. Булавенко, О.В. Фурман // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – №2. - С. 51-53. *(Дисертантом особисто визначена ідея роботи, підбір літературних джерел, оформлення статті до друку)*

3. Булавенко О.В. Роль вітаміну D у розвитку та перебігу синдрому полікістозних яєчників / О.В. Булавенко, О.В.Фурман // Здоров'є жінчини. – 2013. – №2. - С. 125-127. *(Дисертантом особисто проведено набір матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка даних, оформлення статті до друку)*

4. Фурман О.В. Цервикальная слизь как биомаркер фертильности / О.В. Фурман // Science and Education a New Dimention: Natural and Technical Science. – 2013. – №8. - С. 8-12

5. Булавенко О.В. The role of vitamin D deficiency in the development of luteal phase deficiency / О.В. Фурман, Н.П. Дзись, О.В. Фурман // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – №2. - С.14-16. *(Дисертантом визначена ідея роботи, проведений набір клінічного матеріалу, статистична обробка даних, оформлена стаття до друку)*

6. Фурман О.В. Напротехнологія у сучасному лікуванні подружньої неплідності/ О.В. Фурман // З турботою про жінку. – 2014. - №2(50). - С. 44-47.

7. Булавенко О.В. Роль вітаміну D у репродуктивній функції жінки/ О.В. Булавенко, О.В. Фурман // Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Вінниця, 2013. - С. 14. *(Дисертантом особисто проведено набір матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка даних, оформлення статті до друку)*

8. Булавенко О.В. Застосування інгібіторів ароматази у корекції синдрому

полікістозних яєчників/ О.В. Булавенко, О.В. Фурман// Мат. VII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю з клінічної фармакологією, 26-27 листопада 2013 р. – Вінниця, 2013. - С. 18. *(Дисертантом особисто визначена ідея роботи, проведено набір матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка даних, оформлення статті до друку)*

9. Булавенко О.В. Роль дефіциту вітаміну Д у розвитку недостатності лютеїнової фази у жінок із синдромом полікістозних яєчників/ О.В. Булавенко, С.В. Балабуєва, О.В. Фурман // Мат. V міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених. – Вінниця, 2014. - С. 3. *(Дисертантом особисто проведено набір матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка даних, оформлення статті до друку)*

10. Булавенко О.В. Корекція недостатності лютеїнової фази у жінок із синдромом полікістозних яєчників / О.В. Булавенко, Е.В. Сливка, О.В. Фурман // Збірник наукових праць. – 2014. – С. 54-57. *(Дисертантом особисто визначена ідея роботи, проведено набір матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка даних, оформлення статті до друку)*

11. Городенчук З. Напротехнологія в Україні. Досвід 4 років / З.Городенчук, Г.Дацко, О.Фурман // З турботою про жінку. – 2014. - №8(56). - С. 24-29. *(Дисертантом особисто проведено набір матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка даних, оформлення статті до друку)*

АНОТАЦІЯ

Фурман О.В. Діагностика та корекція недостатності лютеїнової фази і жінок із синдромом полікістозних яєчників. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2015.

Дисертація є новим рішенням актуальної проблеми сучасного акушерства та гінекології – оптимізація тактики діагностики та корекції недостатності лютеїнової фази у жінок із синдромом полікістозних яєчників, що відновлює репродуктивний потенціал жінок.

Робота присвячена встановленню клініко-лабораторних особливостей перебігу недостатності лютеїнової фази у жінок із синдромом полікістозних яєчників. Встановлена роль 25 – гідроксिवітаміну D у клінічних проявах, гормональному статусі, та особливостях УЗ характеристик.

Розроблено, апробовано комплексне етіопатогенетичне лікування, що підвищило ефективність лікування у відновленні репродуктивної функції жінок і НЛФ на тлі СПКЯ.

Ключові слова: недостатність лютеїнової фази, синдром полікістозних яєчників, непліддя, невиношування, прогестерон, лютеальний естрадіол, 25-гідроксивітамін D.

АННОТАЦИЯ

Фурман О.В. Диагностика и коррекция недостаточности лютеиновой фазы у женщин с синдромом поликистозных яичников. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Винницкий национальной медицинской университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2015.

Диссертация является новым решением актуальной проблемы современного акушерства и гинекологии – оптимизация тактики диагностики и коррекции недостаточности лютеиновой фазы у женщин с синдромом поликистозных яичников с целью восстановления их репродуктивного потенциала.

В результате проведенных исследований, нами были изучены клинико-анамнестические особенности недостаточности лютеиновой фазы у женщин с овуляторным фенотипом синдрома поликистозных яичников, характеристики их гормонального профиля, особенности углеводного обмена и ультразвуковые параметры яичников и матки.

В ходе работы установлены клинические предикторы недостаточности лютеиновой фазы, такие как укорочение лютеиновой фазы, кровомазанья более 2-х дней перед наступлением менструального кровотечения, сниженный индекс слизистого цикла. Также было установлено наличие передменструального синдрома с таким лидирующим проявлением, как нарушения сна. Из семейного анамнеза стало известно, что сахарный диабет 1 типа, как заболевание имеющее влияние на особенности обменных процессов в последующих поколениях, встречался чаще у матерей женщин, вошедших в исследование. Тогда как сахарный диабет 1 типа чаще у бабушек опрошенных женщин. Имеющиеся данные демонстрируют прогрессивное нарушение углеводного обмена из поколения в поколение.

Объяснения данных клинических проявлений мы нашли в особенностях биохимического профиля женщин. Была установлена лютеальная гипогестагения с гипозэстрагенией сопровождающиеся повышенным уровнем свободного тестостерона. Также нами был диагностирован дефицит витамина D.

При исследовании углеводного метаболизма женщин с недостаточностью лютеиновой фазы на фоне овуляторного фенотипа СПКЯ, установлена скрытая инсулинорезистентность при нормальных исходных уровнях инсулина и индекса НОМА – IR.У подавляющего большинства женщин (76 %) установлен дефицит витамина D.

Сонографическими особенностями было нарушение овуляции с преобладанием лютеинизации не лопнувшего фолликула и отсроченной овуляцией и истончения эндометрия.

В ходе исследования нами были проанализированы полученные данные со степенью снижения 25-гидроксивитамина D у женщин с НЛФ на фоне СПКЯ овуляторного фенотипа. Было установлено, что удлинение лютеиновой фазы с устранением кровомазанья перед месячными и нормализацией индекса слизистого цикла наблюдается у женщин с более высоким уровнем витамина D. Повышение уровня лютеального прогестерона с эстрадиолом и снижение свободного тестостерона у женщин с повышением витамина D. Сонографически показатели продемонстрировали утолщение эндометрия в середину лютеиновой фазы с увеличением уровня 25-гидроксивитамина D с увеличением частоты овуляции зрелым фолликулом.

Разработано и апробировано комплексное этиопатогенетическое лечение, что повысило эффективность лечения в восстановлении репродуктивной функции.

Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, синдром поликистозных яичников, бесплодие, невынашивание, прогестерон, лютеальный эстрадиол, 25-гидроксивитамин D.

SUMMARY

Furman O.V. Diagnosis and correction of luteal phase deficiency in women with polycystic ovary syndrome. - Manuscript.

Dissertation for completion of the scientific degree of a candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 - Obstetrics and Gynecology. – Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnitsia, 2015.

In dissertation a new solution of actual problems of modern obstetrics and gynecology. The optimization method of diagnosis and correction of luteal phase deficiency in women with polycystic ovary syndrome which lead to restores of womens reproductive potentials have been suggested.

The clinical, laboratory predictors of the luteal phase deficiency in women with polycystic ovary syndrome have been established. The role of 25 - hydroxyvitamin D in clinical appearances, hormonal status, and characteristics of sonografic characteristics has been detected.

The etiopathogenetic treatment which increased the effectiveness of restoring reproductive function has been developed and tested.

Key words: luteal phase deficiency, polycystic ovary syndrome, infertility, miscarriage, progesterone, estradiol, 25-hydroxyvitamin D.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
НЛФ	– недостатність лютеїнової фази
ПМС	– передменструальний синдром
Прл	– прогестерон
СПКЯ	– синдром полікістозних яєчників

СРБ	– С - реактивний білок
МЦ	– менструальний цикл
МО	– міжнародних одиниць
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
СО	– cumulus oophorus
CrMS	– Creighton Model System
D	– вітамін D ₃
E₂	– естрадіол
НОМА –IR	– Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistens)
IGF-1	– інсуліноподібний ростовий фактор 1
MCS	– mucus cycle score (індекс слизового циклу)
PPP	– post peak phase (пост пікова фаза)
VDR	– vitamin D receptor
25(OH)D	– 25 гідроксивітамін D

Підписано до друку 07.05.2015 р. Замовл. № 130.
Формат 60х90 1/16 Ум.друк. арк. 0,8 Друкофсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ імені М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

