

Порівняльний аналіз ефективності методів лікування жінок із синдромом полікістозних яєчників та гіперпролактинемією: ретроспективне дослідження

І.З. Гладчук¹, О.М. Семенюта², Ю.В. Онищенко¹

¹Одеський національний медичний університет

²Медичний центр «Авіценна», м. Мелітополь

Метою роботи було визначення клінічної ефективності методів лікування жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) та гіперпролактинемією. Показано, що багатфакторне безпліддя у вигляді поєднання гіперпролактинемії й полікістозних яєчників має місце у кожній третій жінки з порушеною фертильною функцією. Диференційоване застосування консервативної медикаментозної терапії дозволяє досягти ефекту відновлення фертильної функції у 33,8%. Установлено, що застосування хірургічної індукції овуляції шляхом лапароскопічної парціальної оваріальної деструкції дозволяє підвищити ефективність комплексного лікування безпліддя до 40%.

Обговорюється доцільність розроблення алгоритму диференційованого застосування методів лікування безпліддя у жінок із СПКЯ та гіперпролактинемією.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, безпліддя, синдром полікістозних яєчників, гіперпролактинемія.

Демографічна ситуація в Україні є досить складною через значне поширення жіночого безпліддя [1]. За даними вітчизняних учених, частоту безпліддя, що перевищує 10%, можна розглядати як прямі репродуктивні втрати, що суттєво знижують демографічний потенціал української популяції. Найвищі рівні поширення жіночого безпліддя реєструються у Запорізькій (12,01 на 1 тис. жінок фертильного віку), Чернігівській (4,58), Вінницькій (4,62), Житомирській (4,56) і Волинській (4,07) областях [1, 2]. Здебільшого це ановуляторне безпліддя, яке має тенденції до поширення в популяції, із залученням у патогенез порушень овуляції надлишкового синтезу андрогенів та пролактину.

Однією з основних причин ановуляторного безпліддя, яка зумовлює 73–75% його випадків, є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), який діагностують у 10–30% жінок фертильного віку [3, 4]. Висока частота ендокринно-метаболічних порушень і ановуляторного безпліддя серед хворих із СПКЯ, а також часта відсутність ефекту від використання традиційних схем медикаментозної індукції овуляції призвела до пошуку альтернативних шляхів відновлення фертильності [5]. Значних успіхів досягли вітчизняні та закордонні науковці й під час розроблення хірургічних методів індукції овуляції при СПКЯ [6, 7].

Однак суперечливість опублікованих у спеціалізованій літературі результатів лікування ановуляторного безпліддя, асоційованого із СПКЯ, свідчить про те, що дане захворювання відрізняється не лише поліморфізмом клінічної картини, але й має декілька патогенетичних варіантів. Цілком можливо, що у цієї групи хворих, поряд з яєчниковою гіперандрогенією, мають місце інші ендокринні порушення, що також впливають на метаболічні процеси. Так, виявлена висока частота гіперпролак-

тинемії серед хворих із СПКЯ поглиблює дисметаболічні порушення в організмі хворої, залучаючи у патогенез додаткові механізми блокування овуляції [8–10]. Це може пояснюватись як впливом пролактину на рецептори яєчників, так і стимуляцією синтезу наднирковозалозних андрогенів (підвищуючи рівень ДГЕА-С), також прямою стимуляцією β-клітин підшлункової залози, що призводить до розвитку інсулінорезистентності.

Таким чином, актуальним є оптимізація підходів до лікування хворих із СПКЯ з урахуванням імовірної ролі гіперпролактинемії. Однак до сьогодні досліджень, присвячених порівняльному оцінюванню клінічної ефективності різних методів стимуляції овуляції при багатфакторному ановуляторному безплідді, дуже мало.

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності різних методів лікування ановуляції та безпліддя у жінок із СПКЯ та гіперпролактинемією.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі наукові завдання:

- 1) оцінити особливості гормонального та метаболічного профілю жінок із СПКЯ та гіперпролактинемією;
- 2) оцінити ефективність різних методів відновлення овуляції та фертильності у жінок із СПКЯ та гіперпролактинемією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 1 ОНМУ (відділення малоінвазивних методів діагностики МКЛ № 9 ім. проф. О.І. Мінакова, м. Одеса) та багатпрофільного медичного центру «Авіценна» (м. Мелітополь, Запорізька область). Проведений ретроспективний аналіз репродуктивних результатів лікування жінок з багатфакторним ановуляторним безпліддям. Глибина ретроспективного пошуку – 5 років. Усього проаналізовано 502 клінічних випадки.

Під час проведення аналізу даних медичної документації звертали увагу на певні аспекти. СПКЯ діагностували відповідно до критеріїв робочої групи Роттердамського консенсусу – Rotterdam consensus sponsored in part by the European Society for Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine (2003) – на підставі наявності двох симптомів: хронічної оліго- та ановуляції, клінічних та біохімічних показників гіперандрогенії оваріального генезу та двобічної кісткової дегенерації яєчників за даними УЗД [11]. Пацієнткам з гіперпролактинемією було проведено дворазове визначення пролактину у сироватці крові методом ІФА. Для виключення пухлин гіпофізу та гіпоталамічних синдромів проводили рентгенографію та магнітно-резонансну терапію головного мозку.

При подальшому аналізі на ретроспективному етапі

Клінічні характеристики пацієток з багатофакторним ановуляторним безпліддям

Показники	I група, n=21	II група, n=27	III група, n=23	IV група, n=25	V група, n=18
Вік, років	27,0±0,4	30,0±0,5	30,1±0,4	26,2±0,3	30,0±0,4
Індекс маси тіла, кг/м ²	22,3±0,4	24,9±0,4	24,6±0,3	20,3±0,4	22,3±0,4
Гірсутне число, бали	6,9±0,1	8,7±0,4	9,9±0,2*	7,3±0,2	8,9±0,1*
ФСГ, мМО/л	9,8±1,5	4,2±0,2	7,1±0,4	11,3±0,3	9,8±1,5
ЛГ, мМО/л	11,8±1,3	12,1±0,3	10,0±0,6	14,0±0,4	14,8±1,3
ЛГ/ФСГ	1,2±0,3	3,3±0,5	1,7±0,2	1,4±0,1	1,2±0,3
Естрадіол (Е), пмоль/л	68,2±5,6	45,0±2,2	50,1±7,0	57,9±4,5	68,2±5,6
Прогестерон (П), нмоль/л	1,6±0,1	1,2±0,2	2,0±0,2	1,9±0,2	1,6±0,1
17-ОН прогестерон, нмоль/л	1,2±0,2	0,8±0,5	1,9±0,2	1,1±0,1	1,2±0,2
ДГЕА-С, мкмоль/л	3,4±0,3	4,0±0,3	4,9±0,2	4,8±0,3	4,4±0,3
Пролактин (Прл), нг/мл	6,9±0,5	11,3±0,4	16,4±0,5	34,2±1,2*	16,9±0,5
ТТГ, мМО/л	1,8±0,2	1,9±0,2	2,6±0,2*	1,5±0,3	2,8±0,2*
Т4, пмоль/л	4,2±0,2	4,0±0,3	4,4±0,3	4,3±0,2	4,2±0,2
ІВТ (індекс вільного тестостерону)	2,7±0,2	2,5±0,2	3,0±0,3*	3,1±0,3*	2,7±0,2
Андростендіон, нмоль/л	4,2±0,2	4,0±0,2	4,8±0,4	3,8±0,2	4,2±0,2
АМГ, нг/мл	2,7±0,2	3,1±0,3	3,0±0,3	2,4±0,3	2,7±0,2

дослідження були виділені шість груп хворих, залежно від ефективності використаного консервативного або ендокриургічного методу лікування.

Першу (I) групу склали 21 (10,7%) жінка з початковою фазою гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції, з менструальними розладами та генітальним інфантилізмом, які завагітніли завдяки корекції гормональних відносин терапією за типом rebound-ефекту.

До другої (II) групи увійшли 27 (13,8%) жінок із СПКЯ, які завагітніли на тлі застосування стандартної стимуляції овуляції антиестрогеном нестероїдної структури – кломіфеном. У 1 жінки народилася двійня, ще в 1 (двічі) виникла позаматкова вагітність.

Третю (III) групу склали 23 (11,7%) жінки із СПКЯ та наднирковозалозною гіперандрогенією без вираженої гіперпролактинемії, які завагітніли завдяки терапії синтетичним глюкокортикостероїдом тривалої дії дексаметазоном. Усі вагітності завершені пологами у належний термін без ускладнень.

Четверту (IV) групу сформували 25 (12,8%) хворих із СПКЯ у поєднанні з гіперпролактинемією та наднирковозалозною гіперандрогенією. Їм проводили лікування дексаметазоном та специфічним агоністом дофамінових рецепторів бромокриптіном (або каберголіном) з доведенням дози до мінімальної до оптимальної та ефективної. У всіх випадках пацієнтки завагітніли протягом півроку з початку лікування після відновлення овуляції.

П'яту (V) групу склали 18 (9,2%) жінок, які завагітніли у «природному» циклі – після проведення хірургічної індукції овуляції шляхом лапароскопічної парціальної оваріальної деструкції (яку провели за неефективності застосування медикаментозної корекції). Результати аналізу свідчать, що за ефективністю щодо індукції овуляції лапароскопічний дрилінг протягом 6–12 міс відповідає проведенню 3–6 циклам терапії гонадотропінами. Що стосується економічного аспекту, – терапія гонадотропінами в умовах сучасної медицини є майже вдвічі дорожчою, ніж лапароскопічна парціальна деструкція яєчників.

Визначення вірогідності розходжень між порівнюваними групами або підгрупами по частотах окремих клінічних показників або виходів проводили за допомогою критерію χ^2 з урахуванням поправки Йетса для парних порівнянь та поправки Бонфероні для множинних порівнянь із контрольною групою.

Статистичне оброблення проведене за допомогою програмного комплексу Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Із загальної кількості пацієток з ановуляторним безпліддям (502 особи) відібрані 196 жінки з верифікованим СПКЯ у поєднанні з гіперпролактинемією. Таким чином, подібний варіант багатофакторного ановуляторного безпліддя зустрічався у 39,0% випадків, що є вище, ніж значення, які наводять інші автори. Під час оцінювання гормонального профілю пацієток установлено, що середній рівень вмісту пролактину у них перевищував референтні значення і складав у середньому $18,8 \pm 1,1$ нг/мл (таблиця).

Як видно з даних таблиці, результати дослідження гормонального профілю обстежених жінок свідчать про різноманітність виявлених порушень у жінок із СПКЯ, ПКЯ та гіперпролактинемією, ПКЯ та гіперандрогенією. Для хворих було характерним зростання відношення лютенізувального гормону до фолікулоstimулювального (ЛГ/ФСГ) до $2,1 \pm 0,1$ за рахунок зростання вмісту ЛГ до $13,2 \pm 0,5$ мМО/л і зменшення вмісту ФСГ до $6,5 \pm 0,2$ мМО/л; гіперандрогенія – рівень андростендіону – $4,2 \pm 0,2$ нмоль/л, рівень тестостерону – $2,8 \pm 0,2$ нмоль/л, рівень дегідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-С) – $4,0 \pm 0,3$ нмоль/л та гіпопрогестеронемія (П) – $8,0 \pm 0,5$ нмоль/л, на тлі помірної гіпоестрогенемії (Е) – $45,0 \pm 2,2$ пг/мл. Характерними для всіх пацієток був нормальний рівень антимюлерового гормону (АМГ) – $2,7 \pm 0,2$ нг/мл, що свідчить про високий рівень оваріального резерву.

У 82 (41,8%) жінок з багатофакторним безпліддям застосування хірургічної індукції після попереднього курсу гормональної терапії було неефективним. Цим жінкам були рекомендовані для відновлення фертильності допоміжні репродуктивні технології.

Як видно з даних таблиці, за віком пацієнтки різних груп не відрізнялися, середній вік у групах склав $27,8 \pm 0,7$ року. При аналізі скарг хворих встановлено, що у їхній структурі переважали порушення менструального циклу, тривалість безпліддя в середньому склала $5,6 \pm 0,4$ року. Подальший аналіз показав наявність статистично значущих відмінностей за показниками гірсутного числа у пацієток III та V групи, індексу вільного тестостерону у хворих III та IV груп. Відносно низькі рівні про-

лактину (Прл) – $6,9 \pm 0,5$ нг/мл відзначали у хворих з початковою фазою гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції. Потребує з'ясування факт перевищення середньопопуляційних значень за вмістом тиреотропного гормону (ТТГ) у III, V та VI групах.

Найвищі рівні 17-ОН прогестерону ($1,9 \pm 0,2$ нмоль/л) відзначали у пацієнток III групи. Натомість, вміст ДГЕА-С був найбільш високим у хворих III та IV групи (до $4,9 \pm 0,2$ мкмоль/л).

Таким чином, комплексне диференційоване патогенетичне лікування багатфакторного ановуляторного безпліддя із застосуванням антиандрогенної терапії дексаметазоном при гіперандрогенії наднирковозалозного генезу та бромокриптину (або каберголіну) при гіперпролактинемії непухлинного генезу відновлює порушені механізми овуляції, підвищує ефективність застосування кломіфену та призводить до настання вагітності у 33,8% пацієнток. Наведений рівень є вищим, ніж приводять інші автори при недиференційованому лікуванні ановуляторного безпліддя, що свідчить на користь ефективності застосованих медикаментозних схем.

Сравнительный анализ эффективности методов лечения женщин с синдромом поликистозных яичников и гиперпролактинемией: ретроспективное исследование

И.З. Гладчук, А.Н. Семенюта, Ю.В. Онищенко

Целью работы было определение клинической эффективности разных методов лечения женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и гиперпролактинемией. Показано, что многофакторное бесплодие в виде сочетания гиперпролактинемии и СПКЯ имеет место у каждой третьей женщины с ановуляторной фертильной функцией. Дифференцированное применение консервативной медикаментозной терапии позволяет достичь эффекта восстановления фертильной функции в 33,8%. Установлено, что применение хирургической индукции овуляции путем лапароскопической парциальной овариальной деструкции, которое позволяет повысить эффективность комплексного лечения бесплодия до 40%. Обсуждается целесообразность разработки алгоритма дифференцированного применения методов лечения ановуляторного бесплодия у женщин со СПКЯ и гиперпролактинемией.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, бесплодие, синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемия.

У разі неефективності зазначеної лікувальної тактики та збереженні полікістозного стану яєчників рекомендується застосовувати хірургічну індукцію овуляції шляхом лапароскопічної парціальної овариальної деструкції, що дозволяє підвищити ефективність комплексного лікування безпліддя до 40%.

ВИСНОВКИ

1. Багатфакторне ановуляторне безпліддя у вигляді сполучення гіперпролактинемії та СПКЯ має місце у кожній третій жінки з порушеною фертильною функцією.
2. Диференційоване застосування консервативної медикаментозної терапії дозволяє досягти ефекту відновлення фертильної функції у 33,8%.
3. Застосування хірургічної індукції овуляції шляхом лапароскопічної парціальної овариальної деструкції дозволяє підвищити ефективність комплексного лікування безпліддя до 40%.
4. Доцільним є розроблення алгоритму диференційованого застосування методів лікування безпліддя у жінок із СПКЯ та гіперпролактинемією.

Analysis effectiveness of the methods of infertility treatment amongst females with PCOS and hyperprolactinemia: retrospective study

I.Z. Gladchuk, O.M. Semenyuta, Y.V. Onyshchenko

The study was aimed to assess the clinical effect of the various methods of infertility treatment amongst females with PCOS and hyperprolactinemia. There was demonstrated that the multifactorial infertility i.e. combination of hyperprolactinemia and PCOS occurs amongst every third female with fertility disorders. The differentiated use of the conservative medication treatment allows restore fertile function in 33.8%. There was stated that the surgical induction of ovulation by the laparoscopic partial ovarian destruction allows increasing the effectiveness of the complex treatment of infertility up to 40%. There is discussed the expedience of the development of the algorithm of the differentiated use of the methods of infertility treatment amongst females with PCOS and hyperprolactinemia.

Key words: reproductive health, infertility, polycystic ovarian syndrome, hyperprolactinemia.

Сведения об авторах

Гладчук Игорь Зиновьевич – Одесский национальный медицинский университета, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2
Семенюта Александр Николаевич – Медицинский центр «АВИЩЕННА», 72300, г. Мелитополь, Брив-ла-Гайард, 12/1
Онищенко Юлия Владимировна – Одесский национальный медицинский университета, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2. E-mail: ulyaon@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Демографічна ситуація в Україні у січні 2012 року. Електронний ресурс. Режим доступу: http://data-base.ukrcensus.gov.ua/Pxweb2007/ukr/press/2012/p2012_01.asp
2. Дахно Ф.В. Безпліддя в Україні: аналіз ситуації / Ф.В. Дахно // Здоров'я України. Електронний ресурс. Режим доступу: http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2011_ACU_4/10.pdf
3. Camacho P.M. Evidence-Based Endocrinology / Pauline M Camacho London, Lippincott Williams & Wilkins. – 2012 – 432 p.
4. Синдром поликистозных яичников / Под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007 – 370 с.
5. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. / A.D. Genazzani, C. Lanzoni, F. Ricchieri [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2007. – Vol. 23 (3). – P. 146–152
6. Zaporozhan V. Analysis of cases of reproductive failures in clomifen-citrate-resistant patients with polycystic ovaries having undergone ovarian laparoscopy/ V. Zaporozhan, I. Gladchuk, V. Dubinina// Proc. 7th Congress of the European Society for Gyn. Endoscopy. – Lausanne (Switzerland). – 1998. – P. 49–52.
7. Гладчук І.З. Консервативна лапароскопічна хірургія в лікуванні неопластичних процесів яєчника [Текст] / І.З. Гладчук, О.Я. Назаренко, А.В. За-
- лузняк // Експериментальна і клінічна медицина: науково-практичний журнал. – 2009. – № 4. – С. 119–124.
8. Архипкина Т.Л. Гиперпролактинемия при синдроме поликистозных яичников / Т.Л. Архипкина, Л.П. Любимова // Фундаментальная та клінічна ендокринологія: проблеми, здобутки, перспективи. (Восьмі Данилевські читання): матеріали наук.-практ. конф. з міжн. участю (Харків, 26–27 лютого 2009 р.) / Ін-т проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України, Харк. нац. мед. ун-т, Харк. мед. акад. післядиплом. освіти МОЗ України. – Х., 2009. – С. 19–20.
9. Guzel A.I. Factors affecting the degree of hirsutism in patients with polycystic ovary syndrome. / A.I. Guzel, U. Kuyumcuoglu, Y. Celik // Arch Gynecol Obstet. – 2012 – Vol. 285 (3). – P. 767–770.
10. Polycystic ovary syndrome or hyperprolactinaemia: a study of mild hyperprolactinaemia. / HW Su, CM Chen, SY Chou [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2011 – Vol. 27 (1). – P. 55–62.
11. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors / F.J. Broekmans, E.A. Knauff, O. Valkenburg [et al.] // BJOG. – 2006 – Vol. 113 (10). – P. 1210–1217.
12. StatSoft Electronic Statistics Textbook. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.statsoft.com/textbook>

Статья поступила в редакцию 18.02.2014