## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. М. ГОРЬКОГО**

**НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ МЕДИЧНИХ ПРОБЛЕМ СІМ’Ї**

РУБАН КАТЕРИНА СЕРГІЇВНА

****

КОРЕКЦІЯ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ

У ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

14.01.01 – акушерство та гінекологія

А в т о р е ф е р а т

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Донецьк – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Луганському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор

**СІМРОК Василь Васильович,**

завідувач кафедри акушерства, гінекології та дерматовенерології

Луганського державного медичного університету МОЗ України

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**КВАШЕНКО ВАЛЕНТИНА ПАВЛІВНА,**

професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФІПО

Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України

доктор медичних наук, професор

**ВОВК ІРАЇДА БОРИСІВНА,**

завідуюча відділенням планування сім’ї, Державна установа

«Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України»

Захист відбудеться “\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о \_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.03 при Науково-дослідному інституті медичних проблем сім’ї Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України (83114, м. Донецьк, просп. Панфілова, 3)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16)

Автореферат розісланий “\_\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, доцент О.М. Долгошапко **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найчастішою ендокринопатією у жінок репродуктивного віку як в Україні, так і за кордоном і становить гетерогенну групу порушень із широкою клінічною і біохімічною варіабельністю. За даними В.П.  Смєтнік (2005), І.Б. Вовк (2006), B. Roldan (2004), G. Jones (2007), частота СПКЯ в популяції складає від 4 до 15 % і зустрічається однаково часто в різних етнічних групах: в Україні – від 0,6 до 11 %, у країнах ближнього зарубіжжя – 1,8 - 11%, в Європі – 15 - 20%, в США – 6-10% .

Незважаючи на чисельні дослідження, присвячені різноманітним аспектам проблеми, одностайності щодо патогенезу цієї патології на сьогодні немає. Залишаються дискусійними питання щодо виявлення механізму формування хронічної ановуляції і гіперандрогенії як основних проявів СПКЯ та методів їх корекції. Найменш вивченими питаннями патогенезу є роль стресу, опіоїдної системи і гіпоксії в розвитку СПКЯ.

Вважається, що порушення утворення й виділення нейротрансмітерів внаслідок інфекції, інтоксикації, емоційного, психічного стресу, вагітності порушує ритм виділення лютеїнізуючого гормону, наслідком чого є ановуляторна дисфункція яєчників з порушенням процесу фолікулогенезу (Н.Л. Шимановський, 2000, D.H. Abbott, D.A. Dumesic, 2002). Взагалі діяльність опіоїдної системи пов'язують з ретикулярною формацією стовбуру мозку, яка, у свою чергу, не тільки чинить активуючу дію на гіпоталамус, а й, можливо, сама бере безпосередню участь у регуляції фізіологічної активності периферичних ендокринних залоз (М.З. Меєрсон, М.Г. Пшенікова, 1998, S. Franks, 2002).

Значну роль в патогенезі розвитку СПКЯ відводять гіпоксії (О.О. Літвак, 2002). Однак практично відсутні дослідження щодо вивчення стану церебрального і внутрішньояєчникового кровотоку та його зв’язків з параметрами ендокринного гомеостазу і психоемоційного статусу.

Більшість пацієнток репродуктивного віку з СПКЯ страждають на безпліддя, частота якого складає 35-74 % (В.П. Квашенко, 2004; І.Б. Манухін та ін., 2002; В.І. Грищенко, Н.І. Козуб, 2000). Порушення менструального циклу, ановуляція, безпліддя, гірсутизм різного ступеня, ожиріння й двобічне збільшення яєчників значно впливають на якість життя пацієнток з СПКЯ.

Таким чином, актуальним завданням гінекології є вивчення ролі стресу, опіоїдної системи і гіпоксії у розвитку порушень гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи при СПКЯ, розробка патогенетично обґрунтованих схем їх корекції з включенням препаратів, які покращують функціонування гіпоталамічних структур шляхом нормалізації церебрального метаболізму і кровотоку.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна ро­бо­та виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Луган­сь­кого державного медичного університету і є фрагментом теми “Репродуктивне здоров’я жінок регіону” (№ держреєстрації 0100U001927). Автор самос­тій­но виконувала фраг­­менти теми щодо розробки патогенетично обґрунто­ва­ного консервативного лікування хворих на СПКЯ з ма­тематичною обробкою отриманих даних та оцінкою віддалених його ре­зуль­татів.

**Мета дослідження -** підвищення ефективності відновлення репродуктивного здоров’я жінок із синдромом полікістозних яєчників шляхом розробки патогенетично обґрунтованої комплексної схеми лікування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової дисфункції з включенням коректора церебрального метаболізму і кровотоку.

**Завдання дослідження:**

1. Провести ретроспективний клініко-статистичний аналіз особливостей репродуктивного здоров’я жінок із СПКЯ та ефективності традиційних методів лікування цієї патології.
2. Вивчити клінічні особливості, ехоструктуру яєчників, церебральний та внутрішньояєчниковий кровоток, психоемоційний статус при СПКЯ.
3. Оцінити гормональний гомеостаз і стан опіоїдної системи при СПКЯ.
4. Встановити зв’язки між показниками гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, психоемоційного статусу, характером церебрального і внутрішньояєчникового кровотоку при СПКЯ.
5. Розробити і впровадити в клінічну практику патогенетично обґрунтований метод корекції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової дисфункції у жінок із СПКЯ та оцінити його ефективність.

**Об’єкт дослідження *–*** порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі у жінок із СПКЯ.

**Предмет дослідження *–*** репродуктивне здоров’я, клінічні прояви, психоемоційний стан, гормональний гомеостаз, опіоїдна система, церебральний і внутрішньояєчниковий кровоток, ехоструктура яєчників до і після корекції порушень в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники при СПКЯ.

**Методи дослідження***:* клініко-анамнестичні, лабораторні (імуноферментні, бактеріологічні, метод полімеразної ланцюгової реакцїї), інструментальні (ультразвукове дослідження, триплексне сканування з використанням кольорового, енергетичного допплерівського картування і допплерометрії церебрального і внутрішньояєчникового кровотоку), метод психологічного тестування, статистичні методи.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дисертаційній роботі подається нове рішення актуальної задачі сучасної гінекології ***–*** відновлення репродуктивного здоров’я жінок із синдромом полікістозних яєчників. Доповнені дані про психоемоційний стан жінок із СПКЯ. На підставі проведення триплексного сканування з використанням кольорового, енергетичного допплерівського картування й допплерометрії вперше встановлений характер порушень церебрального і внутрішньояєчникового кровотоку у пацієнток із СПКЯ. На підставі вивчення рівня β-ендорфіну в сироватці периферичної крові вперше показане напруження в опіоїдній системі при СПКЯ. Вперше встановлені зв’язки між показниками гормонального статусу, церебрального і внутрішньояєчникового кровотоку, ехоструктурою яєчників, рівнем β-ендорфіну і психоемоційної напруги при СПКЯ, на підставі яких удосконалена схема патогенезу СПКЯ. Патогенетично обґрунтована й розроблена комплексна схема корекції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової дисфункції при СПКЯ. Вперше оцінена ефективність відновлення репродуктивного здоров’я у пацієнток із СПКЯ в результаті застосування розробленої схеми корекції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової дисфункції.



Розроблена для практичної охорони здоров'я науково обґрунтована комплексна схема лікування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової дисфункції при СПКЯ з включенням Інстенону, який є коректором церебрального метаболізму і кровотоку (Патент на корисну модель 11876 МПК (2006) А61К 35/14 А61К 31/00), дозволила підвищити ефективність лікування порушень репродуктивного здоров'я вдвічі порівняно з класичним лікуванням.

Розроблена методика впроваджена в лікувальну практику жіночих консультацій, гінекологічних відділень, центрів відновлення репродуктивного здоров’я м. Луганська й Луганскої області.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються на кафедрі акушерства, гінекології та дерматовенерології Луганського державного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача**. Автором самостійно здійснений патентний пошук, зроблений огляд су­час­ної літератури. Проведений ретроспективний ана­­­­ліз 8124 історій хвороб, серед яких 170 історій хвороб пацієнток із СПКЯ; зроблений аналіз ефек­­тив­ності різних схем лікування; самостійно проведений відбір пацієнток із СПКЯ та жінок, які склали контрольну групу; роз­­роблена схема й запропоновані методи й методики обстеження тематичних хво­рих; особисто вивчені по­казники стре­сового тесту, вира­же­ності зниженого настрою і наявності депресії у обстежених хворих. Автором також взята участь у про­­ве­ден­ні лаборатор­них (вив­ченні рівня ста­те­вих і гонадотропних гормонів, β-ен­дор­фіну, кортикотропіну) та інструментальних (ультра­со­нографічного обс­те­жен­ня органів малого тазу, допплерометрії судин головного мозку та яєчників) досліджень. Самостійно удосконалена схема патогенезу СПКЯ і розроблений спосіб лікування цих пацієнток. Вико­нане диспансерне спостереження за паці­єнт­ками з оцінкою ефек­тивності лікування. Самостійно описані результати досліджень, проведена статистична обробка от­ри­­ма­них результатів, аналіз і узагальнення всіх отриманих даних досліджень, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації**. Матеріали дисертаційної роботи поетапно доповідалися на науково-практичних конференціях та конгресах: Конгресі педіатрів України (Київ, 2003), ІІ Українському конгресі фахівців з ульт­ра­звукової діагностики (Київ, 2004), І Євроазіатському конгресі “The events of the year in gynecology and obstetrics” (Санкт-Петербург, 2004), пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України (Львів, 2005), І Міжнародному конгресі з репродуктивної медицини (Москва, 2006), ХІІ з’їзді Асоціації акушерів-гінекологів України з міжнародною участю (Донецьк, 2006), науково-практичній конференції молодих вчених “ Actual problems of fundamental and clinical medicine” (Луганськ, 2007).

Обговорення матеріалів роботи відбулося на сумісному засіданні ка­федри акушерства, гінекології з курсом дерматовенерології та кафедри акушерства, гі­не­ко­логії та перинатології Луганського державного медичного університету й Луганського пологового будинку (Луганськ, 2007).

**Публікації**. За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, з них 9 ста­тей в медичних журналах, затверджених як фахові ВАК України, 5 тез та 1 декла­ра­ційний патент на корисну модель.

**Обсяг та структура дисертації.** Робота складається зі вступу, сьоми розділів власних досліджень, висновків і практичних рекомендацій, списку вико­ри­с­та­них джерел, який включає 257 найменувань (у тому числі 65 – англійською мовою). Повний обсяг тексту дисертації – 138 сторінок. Робота проілюстрована 34 таблицями і 14 малюнками, які займають 3 повних сторінки.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** На І етапі з метоювиявленнячастоти СПКЯ серед пацієнток гінекологічних стаціонарів м. Луганська, а також для більш детального дослідження особливостей виникнення, перебігу та способів терапії цієї патології нами був проведений ретроспективний аналіз захворюваності на СПКЯ в Луганській області. В процесі цього дослідження нами було встановлено, які методи, ліки або схеми лікуваня застосовувалися у пацієнток із СПКЯ в різних лікувальних закладах м. Луганська, а також які з них були найбільш ефективними.

На ІІ етапі було проведено комплексне обстеження 137 пацієнток віком від 18 до 35 років (середній вік 25,9±2,4 роки), у яких на підставі ретельного клініко-лабораторного й інстру­мен­таль­ного обстеження був виявлений СПКЯ. До конт­роль­ної групи ввійшли 30 соматично здорових пацієнток тієї ж вікової групи (серед­ній вік 26,02±2,8 роки) з двофазним менструаль­ним циклом без ендокрин­ної патології.

Для вивчення ефективності Інстенону в комплексі консервативної терапії СПКЯ всі обстежені нами пацієнтки бу­ли ран­до­мі­зовані методом «випадковоі» вибірки на дві групи – основну (68 жінок) і групу порівняння (69 па­цієн­т­ок). Інстенон призначався додатково до базисної терапії лише хворим основної групи.

**­­**

**­­­­­**

**­**

Усі пацієнтки підлягали детальному загальноприйнятому клініко-ла­бо­­­раторному обстеженню в гінекології відповідно до наказу МОЗ України №620 від 10.05.2007. При об’єк­­тивному обстеженні особлива увага приділялася наявності ознак ен­до­крин­но-обмінних розладів (ступінь і тип ожиріння, стрії, ні­гро­їдний акантоз, акне, гірсутизм). Вираженість гірсутизму (гір­сут­не число) виз­на­чали за чотирьохбальною гормональною шкалою Фер­рі­мана-Галвея (D. Ferriman, Gallwey, 1961) щодо локалізації волосся у 9 зонах; нігроїдний акантоз визначали як шершаві гіперпігмен­то­вані ділянки шкіри у місцях складок. Для оцінки психоемоційного стану пацієнток із СПКЯ застосовували стандартні методики, рекомендовані ВООЗ для таких досліджень, з оцінкою рівня стресу за шкалою Рідера і адаптований варіант кольорового тесту Люшера; поряд із цим також використовували шкалу для дослідження зниженого наст­рою і субдепресії за В. Зунгом і адаптовану Т.Н. Балашовою (1996).

Для вивчення гормонального профілю сироватки периферичної кро­ві визначали рівень гонадотропних гормонів (лютеїнізуючого - ЛГ, фол­і­кулостимулюючого - ФСГ, пролактину - ПрЛ), сте­роїд­них гормонів (тес­тос­терону - Т, естрадіолу - Е2, дегідроепіандростендіолу сульфату – ДГЕА-с, прогестерону – ПГ, кортизолу - К) за допомогою стан­дарт­них комерційних набо­рів BRG diagnostics (Німеччина) для імунофер­мент­ного дослідження з використанням аппарату фотометр Statfax 303+ (діапа­зон хвиль 340-700 нм); рі­вень АКТГ вивчали за допомогою тест-системи AKTH Elisa (№1605) США з використанням апарату фотометр MSR-1000 (№1006, фірма Syntron, діа­па­зон хвиль 405-650 нм); нейропептиду (β‑ендорфіну) – за допомогою тест-системи Peninsula, S-1134 (EIAH-8616), Великобританія. Дослідження прове­де­ні в лабораторії ендокринології інституту ПАГ АМН України. За норму лабораторних показників були взяті дані, отримані при обстежені 30 здорових пацієнток контрольної групи.

Обстеження на наявність урогенітальних інфекцій (хламідійної, гер­­­пес-вірусної, цитомегаловірусної, уреаплазмозу, мікоплазмозу, трихо­мо­ніазу, токсоплазмозу) проводили з використанням імуноферментного ана­лізу і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) за допомогою тест-систем ЗАОТ «Вектор-Бест» (Росія), «Еквіпар» (Італія) з використанням апарату фотометр «Statfax 303+» (США) (діапазон хвиль 340-700 нм).

УЗД органів малого тазу проводили всім пацієнткам на апараті TECHNOS (ESAOTE) (Японія) трансвагінальним і трансаб­до­мінальним кон­век­сним датчиком 5 і 7 МГц відповідно. Дослідження проводилися на 5-7 дні менструального циклу і в динаміці цик­лу. Відповідно до ре­золюції з критеріїв діагностики СПКЯ (Рот­тер­дам, Нідерланди, 2003), УЗ-ознаками полікістозних яєчників за умови використання транс­ва­гі­наль­ного датчика були: наявність в кожному яєчнику понад 12 фолі­ку­лів розмірами 2-9 мм і/або збільшення розміру яєчника понад 10 см3. Також проводили кольорову допплерографію динаміки яєч­никового кровотоку, оці­нювали максимальну швидкість кровотоку (МШК), пульсаційний індекс (ПІ) та індекс резистентності (ІР).

Для дослідження динаміки кровотоку судин головного мозку викорис­товували транскраніальне триплексне сканування з використанням кольо­ро­вого, енергетичного допплерівського картування і допплерометрії 2 МГц датчиком з фазованою решіткою транстемпоральним доступом на апараті Еasoate (Technos-MP) (Японія). Визначали такі показники: пікову систолічну швидкість кровотоку (Vps – peak systolic velocity); максимальну кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (Ved – end diastolic velocity), а також індекс периферичного опіру (Pourcelot, RI – resistive index) як співвідношення різності пікової систолі­чної та макси­маль­ної кінцевої діастолічної швид­костей кровотоку до його пі­кової сис­толі­чної швидкості. Для оцінки обґрун­тованості й вірогідності результатів проводили статистичну обробку даних з використанням комп’ютерних програм Microsoft Excel, Statistika і SPSS.

**Основні результати дослідження.** На першому етапі дослідження нами було проведено ретроспективний аналіз особливостей репродуктивного здоров’я жінок із СПКЯ та ефективності традиційних методів лікування цієї патології. Взагалі було проаналізовано 8124 історій хвороб за період 1998-2002 роки, з них із діагнозом СПКЯ було відібрано 170 історій хвороб, що склало 2,09 % від загальної кількості гінекологічної патології в м. Луганську. При оцінці репродуктивної функції пацієнток із СПКЯ було виявлено в 78,8±4,6 % (134 жінки) випадків порушення менструального циклу, на безпліддя страждали 120 (70,5±4,8 %) жінок.

Для оцінки ефективності терапії, що проводилась, враховували ремісію суб’єктивних і об’єктивних симптомів хвороби: настання вагітності, відновлення менструальної функції, зменшення/зникнення проявів гіперандрогенії, а також зміни стану яєчників у процесі лікування.

Ефективним ми вважали лікування, у результаті якого нормалізувалися всі оцінювані показники, відновлювалася менструальна і репродуктивна функція. При відсутності позитивного ефекту від проведеної терапії за всіма параметрами лікування було оцінене неефективним. На підставі проведеного дослідження ми встановили, що найефективнішим серед консервативних методів лікування було таке, що передбачало застосування гормональних контрацептивів разом з регуляторами нейромедіаторного обміну, а потім індукцію овуляції. Нами встановлено, що індукція овуляції на першому етапі лікування не дає бажаного ефекту без попередньої терапії, спрямованої на зниження чутливості гіпоталамо-гіпофізарної системи. Не слід також починати з хірургічного лікування, оскільки при цьому результати матимуть дуже низьку ефективність.

На другому етапі було проведено проспективне дослідження пацієнток з СПКЯ. При вивченні анамнезу встановлено, що 27,0±3,8 % (37 пацієнток) раніше мали тяжкий емо­ційний стрес (смерть близької людини, розрив з чоловіком, втрата ро­бо­ти і т.д.), з яким пов’язувалося ви­никнення порушень менст­ру­ального циклу і розвиток хвороби. Крім того, більше половини обстежених пацієнток – 56,2±4,2 % (77 жінок) на момент нашого дослідження мали хронічну емоційну перенапругу, пов’язану зі знач­ним і тривалим фі­зичним навантаженням на роботі, відсутністю доброго мік­роклімату в родині, дисгармонією в сексуальному житті, відсутністю бажаної вагітності тощо. І лише 16,8±3,2 % (23 пацієнтки) не відзначали у себе стресових навантажень або психоемоційного дискомфорту.

******­**************

На момент нашого дослідження у всіх 137 пацієнток із СПКЯ менструальний цикл залишався нерегулярним, при цьому серед­ня кількість циклів за останній рік склала 6,3±0,7 (в конт­­роль­ній групі – 12,7±0,4; р<0,05).Тривалість менструального циклу у пацієнток із СПКЯ була в 2,03 рази довшою, ніж в контрольній групі (57,4±2,6 і 28,3±2,6 днів відповідно; р<0,05), а затримка менст­руальних кровотеч відмічалася в середньому на 28,6±3,3 днів.Разом із тим їхній харак­тер (наявність больового синдрому, об’єм крововтрати, її тривалість) у хворих на СПКЯ і жінок контрольної групи вірогідно не відрізнялися між собою, як і серед­ній вік початку статевого життя в групі із СПКЯ і контрольній групі (17,2±0,7 років та 17,1±0,8 років відповідно; р**<**0,05).

**­­­­**

**­****­**

Також відзначимо, що пацієнтки із СПКЯ в 5,4 рази (р<0,01) частіше хворіли на ГРВІ і в 4,5 рази (р<0,01) –на ангіни, ніж жінки конт­рольної групи.

**­­­**

**­**

**­**

**­­**

*Таблиця 1*

**Показники кровотоку в стромальних артеріях яєчників пацієнток обстежених груп**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Фаза менструального циклу | Показни-ки кровото-ку | Групи | | |
| Основна, n=68 | Порівняння, n=69 | Контроль, n=30 |
| М+m | М+m | М+m |
| Фолікулінова фаза | МШК,  см/с | 15,47±0,97\* | 15,30±0,94\* | 10,85±0,5 |
| ПІ | 0,98±0,02\* | 0,97±0,01\* | 1,43±0,01 |
| ІР | 0,62±0,02\* | 0,62±0,01\* | 0,53±0,01 |
| Овуляція | МШК,  см/с | 15,50±0,82\* | 15,23±1,09\* | 12,91±0,37 |
| ПІ | 0,97±0,02\* | 0,98±0,02\* | 1,07±0,03 |
| ІР | 0,62±0,02\* | 0,62±0,02\* | 0,43±0,01 |
| Лютеїнова фаза | МШК,  см/с | 15,57±0,86\* | 15,18±1,15\* | 7,76±0,52 |
| ПІ | 0,99±0,02\* | 0,99±0,02\* | 1,44±0,01 |
| ІР | 0,62±0,02\* | 0,61±0,02\* | 0,51±0,01 |

Примітка. \* – р<0,05 – по відношенню до контрольної групи різниця достовірна.

****

Рівень ЛГ у пацієнток із СПКЯ перевищував показник контрольної групи в середньому вдвічі (р<0,05). Кон­цент­рація ФСГ також мала тенденцію до підвищення, у зв’язку з чим коеф­іцієнт ЛГ/ФСГ перевищував аналогічний показник контрольної групи в 1,5 рази (р<0,05). Поряд із цим у більшості жінок із СПКЯ рівень Е2 в сироватці периферичної крові не виходив за нижню межу норми, а вміст прогестерону на 21-й день менструального циклу в 3,0 рази був нижчий за показник контрольної групи (р<0,05).

У всіх па­цієн­ток із СПКЯ була виявлена гіперанд­ро­­генія, при цьому рівень тестосте­ро­ну вірогідно перевищував по­ка­зник конт­рольної групи (р<0,05).

Враховуючи, що екскреція ДГЕА-с і корти­золу не виходили за верх­ню межу норми, наднирковий генез гіперанд­ро­генії був виключений.

Рівень АКТГ у групі пацієнток із СПКЯ не перевищував фізіологічну норму, однак був у 1,2 рази вищий, ніж у здорових жінок (р<0,05)(табл. 2).

Рівень β-ендорфіну в плазмі крові у пацієнток із СПКЯ до лікування був вірогідно підвищений в 2,4 рази та складав в основній групі у середньому 1,23±0,09 нг/мл і в групі порівняння - 1,24±0,10 нг/мл (при показнику в контрольній групі 0,51±0,05 нг/мл) (р<0,05).

Математична обробка дозволила виявитивірогіднозна­чущі кореляційні зв’язки. Так, підвищення рівня тестостерону корелювало (r=0,71, p<0,05) з рівнем психоемоційної напруги, з кількістю антральних фолікулів (r=-0,53, p<0,05) і максимальною швидкістю кровотоку в стромальних артеріях яєчників (r=-0,53, p<0,05). Концентрація β-ендорфіну в сироватці крові залежала від рівня адренокортикотропного (r=-0,51, p<0,05), лютеїнізуючого (r=-0,51, p<0,05) і фолікулостимулюючого (r=-0,62, p<0,05) гормонів, естрадіолу (r=-0,46, p<0,05), кількості антральних фолікулів (r=-0,52, p<0,05), кінцевої діастолічної швидкості кровотоку (r=0,58, p<0,05), індексу резистентності (r=0,66, p<0,05), пульсаційного індексу (r=-0,49, p<0,05) внутрішньояєчникового кровотоку.

**­­­­­­­­­­­­­­­**

*Таблиця 2*

**Гормональний профіль сироватки периферичної крові пацієнток обстежених груп до і після проведеного лікування**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | | Групи | | |
|  | Час відносно проведеного лікування | Основна, n=68 | Порівняння, n=69 | Контроль, n=30 |
| (M±m) | (M±m) | (M±m) |
| ЛГ, мМО/мл | *до* | *12,50±0,37\** | *12,70±0,34\** | 5,92±0,27 |
| після | 6,63±0,16\*#º | 7,83±0,18\*º |
| ФСГ, мМО/мл | *до* | *7,30±0,24\** | *7,76±0,22\** | 4,86±0,27 |
| після | 5,87±0,17\*º | 6,02±0,18\*º |
| ЛГ/ФСГ | *до* | *1,77±0,06\** | *1,67±0,05\** | 1,20±0,03 |
| після | 1,14±0,02#º | 1,31±0,04\*º |
| Е2, пг/мл | *до* | *30,79±0,24\** | *30,60±0,24\** | 56,31±1,82 |
| після | 50,23±0,70\*#º | 48,07±0,64\*º |
| П, нмоль/л | *до* | *7,56±0,16\** | *7,54±0,15\** | 22,61±0,88 |
| після | 18,83±0,34\*#º | 17,09±0,44\*º |
| АКТГ, нг/мл | *до* | *22,76±1,49\** | *20,15±0,83* | 18,95±0,71 |
| після | 18,13±0,69º | 17,64±0,48º |
| Т, нмоль/л | *до* | *6,45±0,15\** | *6,50±0,17\** | 1,70±0,18 |
| після | 2,72±0,14\*º | 2,93±0,12\*º |

Примітки: 1. \* **-** р<0,05 - по відношенню до контрольної групи;

2. # **-** р<0,05 - по відношенню до групи порівняння;

3. º **-** р<0,05 - по відношенню до показників до лікування.

Після завершення лікування з включенням Інстенону рівень β‑ендор­фіну знизився в 2,4 рази на відміну від групи порівняння та склав 0,51±0,05 нг/мл (р<0,05), що було у межах показника контрольної групи (0,51±0,05 нг/мл; р<0,05).

У той же час у групі порівняння на момент завершення лікування цей показник залишався вірогідно вищим (1,22±0,09 нг/мл) (рис. 1).

****

****

Включення Інстенону до комплексної терапії СПКЯ приводило до зниження показників кровотоку в судинах головного мозку: Vps у пацієнток основної групи - в 1,05 рази (р<0,05) і індексу периферичного опору в 1,1 (р<0,05), а також до підвищення Ved в 1,1 рази (р<0,05), що практично дорівнювало показникам у контрольної групи – 0,90**±**0,01 см/с (р<0,05). У групі порівняння ці показники не змінилися.

При оцінці кровотоку в судинах яєчників після проведеного лікування було виявлено у пацієнток основної групи зниження МШК в 1,3 рази (р<0,05) та ІР в 1,2 рази (р<0,05) і підвищення ПІ в 1,4 рази (р<0,05), що може свідчити про нормалізацію кровообігу в яєчниках. Більш того, ці показники вірогідно не відрізнялися від таких у контрольній групі та відповідали фазам менструального циклу, чого не спостерігалося в групі порівняння.

У клінічному плані це проявлялося в зникненні випадків високого ступеня стресу (за шкалою Рідера), а також суб­­­деп­ре­сії і депресії (за шкалою Т.Н. Балашової), збільшенні кількості пацієнток з наявним низьким ступенем стресу в 5,3 рази та кількості пацієнток, у яких немає значного зниження настрою в 7 разів.

Таким чином, у патогенезі розвитку СПКЯ існує «хибне» коло, де підвищений тонус судин головного мозку призводить до дисфункції гіпоталамо-гіпофізарних структур, а це, у свою чергу, спричиняє порушення ендокринного балансу, що ускладнює стан гіпоксії (рис. 2).

Імовірно, що нормалізація показників перифе­ричного опору судин головного мозку приводила до покращення тро­фіки півкуль і стовбуру мозку, що у свою чергу поліпшувало їхнє функ­ціонування, зокрема, лімбіко-ретикулярного комплексу.

Етаміван – один із трьох компонентів Інстенону, чинить виражену активуючу дію на лімбіко-ретикулярний комплекс, що сприяє активації гіпоталамусу. Рівень β-ендорфіну при цьому знижується, а саме цей механізм забезпечує швидкий регрес неврологічного дефіциту й активацію вегетативної сфери в умовах стресорного впливу та позитивно впливає на психоемоційний стан пацієнток.

**­­­­­­­­­**********

**­­­­­**

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі подано нове вирішення актуальної наукової задачі сучасної гінекології – підвищення ефективності відновлення репродуктивного здоров’я у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ).

На підставі вивчення і комплексної оцінки клінічних особливостей, ехоструктури яєчників, церебрального і внутрішньояєчникового кровотоку, психоемоційного статусу, гормонального гомеостазу і стану опіоїдної системи розроблений і впроваджений патогенетично обґрунтований метод корекції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової дисфункції у жінок із СПКЯ. Використання цього методу засвідчило збільшення випадків настання вагітності у жінок із вказаною патологією.

1. За ретроспективним аналізом встановлено, що у жінок з СПКЯ спостерігається порушення менструального циклу у 78,8 %, безпліддя – у 70, % пацієнток, що розглядається як репродуктивна дисфукція. Ефективність відновлення репродуктивної функції при використанні традиційних консервативних методів лікування складає 23-61 %, а в групі кломіфен-резистентних пацієнток з проведенням хірургічної стимуляції овуляції – 42-73 %.

2. У хворих з СПКЯ має місце дисциркуляція в церебральному і яєчниковому кровотоках. Церебральний кровоток характеризується збільшенням індексу периферичного опору на 11,1 % (p<0,05) і пікової систолічної швидкості кровотоку на 6,7 % (p<0,05), а також зниженням максимальної кінцевої діастолічної швидкості кровотоку на 10,8% (p<0,05). Внутрішньояєчниковий кровоток відрізняється підвищенням індексу резистентності на 17,0 % (p<0,05), зниженням пульсаційного індексу на 45,9% (p<0,05) і підвищенням максимальної швидкості кровотоку на 42,4 % (p<0,05), які не змінюються протягом всього менструального циклу.

3. Психоемоційний стан пацієнток із СПКЯ характеризується збільшенням кількості випадків наявності високого ступеня стресу в 9,3(р<0,01) і середнього ступеня стресу в 8,5 (р<0,01) разів, значним зниженням настрою - в 4,8 рази (р<0,01) і появою стану субдепресії і депресії у 11,8 % жінок.

4. Для пацієнток із СПКЯ характерна дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової та опіоїдної систем (підвищення рівня β-ендорфіну в сироватці периферичної крові в 2,4 рази (p<0,05)). Підвищення рівня тестостерону корелює (r=0,71, p<0,05) з рівнем психоемоційної напруги, з кількістю антральних фолікулів (r=-0,53, p<0,05) і максимальною швидкістю кровотоку в стромальних артеріях яєчників (r=-0,53, p<0,05). Концентрація β-ендорфіну в сироватці крові залежить від рівня адренокортикотропного (r=-0,51, p<0,05), лютеїнізуючого (r=-0,51, p<0,05) і фолікулостимулюючого (r=-0,62, p<0,05) гормонів, естрадіолу (r=-0,46, p<0,05), кількості антральних фолікулів (r=-0,52, p<0,05), кінцевої діастолічної швидкості кровотоку (r=0,58, p<0,05), індексу резистентності (r=0,66, p<0,05), пульсаційного індексу (r=-0,49, p<0,05) внутрішньояєчникового кровотоку.

5. Впровадження розробленого методу корекції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової дисфункції у пацієнток із СПКЯ порівняно з традиційним лікуванням нормалізує церебральний і вірогідно покращує яєчниковий кровоток, опосередковано приводить до нормалізації опіоїдного і покращення гормонального гомеостазу, збільшення частоти випадків нормалізації менструальної функції в 2,3 рази (p<0,01) і настання вагітності в 1,6 рази (p<0,05).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Жінкам із СПКЯ необхідно проводити транскраніальну допплерометрію судин головного мозку.
2. Жінкам із СПКЯ, які бажають відновити менструальний цикл, доцільно до комплексу загальноприйнятого лікування додатково призначати Інстенон по 1 таблетці тричі на день протягом 6 місяців.
3. Пацієнткам із СПКЯ, зацікавленим у настанні вагітності, до комплексу загальноприйнятого лікування зі стимуляцією овуляції доцільно додатково призначати Інстенон по 1 таблетці тричі на день протягом 6 місяців, а якщо вагітність не настала, то і далі використовувати Інстенон у тому самому дозуванні протягом ще 3-х місяців.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

* + - 1. Супрун Е.С. Анализ качества жизни женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников // Український медичний альманах. – 2004. – № 2. – С. 156-158.
      2. Супрун Е.С., Симрок В.В. Анализ психоэмоционального состояния девочек-подростков с синдромом поликистозных яичников // Буковинський медичний вісник. – 2004. – № 2. – С. 114-116 (Автором особисто проведене клінічне дослід­ження та статистична обробка матеріалів).
      3. Сімрок В.В., Супрун К.С. Вміст β-ендорфіну у плазмі крові жінок із синдромом полікістозних яєчників // Здоровье женщины. – 2004. – № 4 (20). – С. 70-71 (Автором особисто проведена частина роботи щодо постановки лабораторних тестів, статистична обробка матеріалів).
      4. Сімрок В.В, Сімрок Н.І., Супрун К.С. Кольорова допплерографічна діагностика синдрому полікістозних яєчників // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2005. – С. 613-615 (Автором особисто проведене клінічне дослід­ження, частина роботи щодо проведення ультрасонографічного обстеження).
      5. Симрок В.В., Рубан Е.С. Оценка эффективности использования Инс­тенона в комплексной терапии пациенток с синдромом поликистозных яич­ников // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтер­мед, 2006. – С. 617-619 (Автором особисто проведене клінічне дослід­ження, частина роботи щодо проведення лабораторних тестів, обробка матеріалів).
      6. Симрок В.В., Рубан Е.С., Архипова Т.Е. Клинические аспекты гормо­но­терапии при синдроме поликистозных яичников // Проблемы, достижения и пер­спективы развития медико-биологических наук и практического здра­во­охранения. – 2006. – Т. 142. – Часть 2. – С.187-188 (Автором особисто проведене клінічне дослід­ження, статистична обробка матеріалів).
      7. Рубан Е.С. Уровень кортикотропина в плазме периферической крови пациенток с синдромом поликистозных яичников // Український медичний альманах. – 2007. – Т.10, № 2. – С.150-152.
      8. Рубан К.С., Сімрок В.В. Особливості гормонального гомеостазу у жінок репродуктивного віку з синдромом полікістозних яєчників // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. – 2007. – № 14. – С.143-146 (Автором особисто проведене клінічне дослід­ження, частина роботи щодо проведення лабораторних тестів).
      9. Рубан Е.С. Влияние Инстенона на психоэмоциональное состояние и качество жизни пациенток с СПКЯ / Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології. – Київ-Луганськ-Харків, 2006. – Вип. 4-5 (73-74). – С. 234-240.
      10. Рубан К.С., Сімрок В.В. Спосіб лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з вираженим гірсутизмом: Деклараційний патент на ко­рисну модель 11876 МПК (2006) А61К 35/14 А61К 31/00; Опубл. Бюл. №1, 2006. (Здійснила забір клінічного матеріалу за допомогою запропонованого способу та оформила патент).
      11. Симрок В.В., Супрун Е.С., Симрок Д.В. Роль соматической патологии пубертатного периода в генезе нарушений менструальной функции у женщин с синдромом поликистозных яичников // Актуальні проблеми і напрями розвитку педіатрії на сучасному етапі: Матеріали конгресу педіатрів України. Київ, 7-9 жовтня 2003 р. – К., 2003. – С. 82-83 (Автором особисто проведене клінічне дослід­ження, вивчення анамнезу хворих).
      12. Сімрок В.В., Сімрок Н.І., Супрун К.С. Ультразвуковий скринінг при синдромі полікістозних яєчників // Другий український конгрес фахівців з ультразвукової діагностики. – К., 2004. – С. 127-128 (Автором особисто проведене клінічне дослід­ження, статистична обробка матеріалів).
      13. Симрок В.В., Чибисова И.В., Супрун Е.С. Влияние Инстенона на пси­хоэмоциональное состояние больных с синдромом поликистозных яичников. Influence of Instenon on psychoemotional condition of patients with polycystic ovary syndrome // The events of the year in gynecology and obstetrics 1st Euro-Asian Congress: Book of abstracts. Saint-Peterburg, 20-24 May, 2004. - Saint-Peterburg, 2004. - Vol. 2.- P. 45 (Автором особисто проведене клінічне дослід­ження).
      14. Ruban K. Neurotropic therapy in treatment of polycystic ovary syndrome // Український медичний альманах. – 2006. – Т.9. – № 6. – С.198-199.
      15. Симрок В.В., Рубан Е.С. Состояние эндорфинной системы у женщин с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции: М-лы первого международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 08-12 июня 2006 г. – М., 2006. – С. 134-135 – М., 2006. – С. 134-135. (Автором особисто проведене клінічне дослід­ження).

**АНОТАЦІЯ**

**Рубан К.С. Корекція репродуктивних порушень у жінок з синдромом полікістозних яєчників.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія. – Науково-дослідний інститут медичних проблем сім’ї Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2008.

Дисертацію присвячено питанням підвищення ефективності відновлення репродуктивного здоров’я у жінок з синдромом полікістозних яєчників. На підставі обстеження 137 жінок репродуктивного віку з СПКЯ доведено, що порушення в церебральному та внутрішньояєчниковому кровотоках ведуть до підвищення рівня β-ендорфіну в сироватці периферичної крові пацієнток з СПКЯ, що, в свою чергу, погіршує психоемоційний стан пацієнток з СПКЯ і може бути одним із факторів порушення репродуктивного здоров’я при СПКЯ.

Показано, що застосування Інстенону в комплексній схемі корекції репродуктивних порушень при СПКЯ веде до нормалізації порушень в церебральному та внутрішньояєчниковому кровотоках, зниженню рівня β-ендорфіну в сироватці периферичної крові, а також покращує психоемоційний стан жінок з СПКЯ, що сприяє відновленню у них репродуктивного здоров’я.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, безплідність, церебральний та внутрішньояєчниковий кровоток, β-ендорфін, репродуктивна функція.

**АННОТАЦИЯ**

**Рубан Е.С. Коррекция репродуктивних нарушений у женщин с синдромом поликистозных яичников.** – Рукопис.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МОЗ Украины, Донецк, 2008.

Диссертационная работа посвящена решению одной из актуальных задач современной гинекологии – повышению эффективности восстановления репродуктивного здоровья женщин с синдромом поликистозных яичников. На основании изучения и комплексной оценки клинических особенностей, эхоструктуры яичников, церебрального и внутрияичникового кровотока, психоэмоционального статуса, гормонального гомеостаза и состояния опиоидной системы разработан и внедрен патогенетически обоснованный метод коррекции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции у женщин с СПКЯ с использованием препарата Инстенон.

Обследовано 137 женщин с синдромом поликистозных яичников, у которых посредством клинико-анамнестических методов, лабораторных (иммуноферментных, бактериологических, метода полимеразной цепной реакции), инструментальных (ультразвуковое исследование, триплексное сканирование с использованием цветового, энергетического допплеровского картирования и допплерометрии церебрального и внутрияичникового кровотока), методов психологического тестирования были дополнены данные о психоэмоциональном состоянии женщин с СПКЯ, установлен характер нарушений церебрального и внутрияичникового кровотока, что проявлялось в церебральном кровотоке увеличением индекса периферического сопротивления на 11,1 % (p<0,05) и пиковой систолической скорости кровотока на 6,7 % (p<0,05), а также снижением максимальной конечной диастолической скорости кровотока на 10,8 % (p<0,05).

Внутрияичниковый кровоток отличался повышением индекса резистентности на 17,0 % (p<0,05), снижением пульсационного индекса на 45,9 % (p<0,05) и возрастанием максимальной скорости кровотока на 42,4 % (p<0,05), которые не изменялись на протяжении всего менструального цикла.

На основании изучения уровня β-эндорфина в сыворотке периферической крови показано напряжение опиоидной системы, установлены взаимосвязи между показателями гормонального статуса, церебрального и внутрияичникового кровотока, эхоструктуры яичников, уровнем β-эндорфина и психоэмоционального напряжения, на основании которых усовершенствована схема патогенеза СПКЯ.

Психоэмоциональное состояние пациенток с СПКЯ характеризовалось увеличением количества случаев наличия высокой степени стресса в 9,3(р<0,01)и средней степени стресса в 8,5 раза (р<0,01), значительного снижения настроения в 4,8 раза (р<0,01) и появления состояния субдепрессии и депрессии у 11,8 % женщин.

Патогенетически обоснована и разработана комплексная схема коррекции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции при СПКЯ. Оценена эффективность восстановления репродуктивного здоровья пациенток с СПКЯ в результате применения разработанной схемы.

Внедрение разработанного метода коррекции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции у пациенток с СПКЯ, по сравнению с традиционным лечением, нормализует церебральный и достоверно улучшает яичниковый кровоток, опосредованно приводит к нормализации опиоидного и улучшению гормонального гомеостаза, увеличению частоты случаев нормализации менструальной функции в 2,3 раза (p<0,01) и наступления беременности в 1,6 раза (p<0,05).

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, церебральный и внутрияичниковый кровоток, β-эндорфин, репродуктивная функция.

**SUMMARY**

**Ruban K.S.** **Correction of reproductive disorders in women with polycystic ovary syndrome. –** Manuscript.

The thesis for scientific degree of the medical sciences candidate in speciality 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – Scientific Research Institute of family medical problems of Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, 2008.

The thesis is dedicated to the increasing effectiveness of reproductive health in women with polycystic ovary syndrome.

On the basis of investigation of 137 women with PCOS it was proved that disorders in cerebral and ovarian blood circulation could lead to increasing β-endorphin level in patients’ blood serum with PCOS, which in turn deteriorates women’ psycho-emotional state with PCOS and could be one of the factors influencing on development of disorders in reproductive system.

It was shown that usage of Instenon in complex treatment of reproductive disorders in patients with PCOS leads to normalization in cerebral and ovarian blood circulation, to reduction of β-endorphin level in blood serum, and also improves psycho-emotional state of women with PCOS, which assist in renewal of reproductive health.

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, cerebral and ovarian blood circulation, β-endorphin, reproductive function.

****

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |
| **** | **** | **** |

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>