

О.О. Литвак, Б.В. Хабрат, А.Б. Хабрат, Б.М. Лисенко

ОПТИМІЗАЦІЯ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

Резюме

Морфо-функціональні та ультраструктурні характеристики полікістозних яєчників свідчать про їх метаболічні та структурні зміни. Функціональну недостатність яєчників обумовлює розвиток у них циркуляторної та тканинної гіпоксії. Наслідком цих процесів є підвищене утворення реактивних кисневих сполук, які ініціюють ферментативне та неферментативне окислення ліпідів, що призводить до пошкодження мембранних структур яєчників і спричинює збільшення кількості продуктів із вазоконстрикторною дією, поглиблюючи гіпоксичний стан. **Мета роботи** – оптимізація відновлювальної терапії в жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) після хірургічного лікування.

Матеріал і методи. Обстежено 112 жінок із СПКЯ, яким у зв'язку з відсутністю ефекту або частковим ефектом від попередньої гормональної терапії було проведено хірургічне лікування. За тривалістю захворювання жінок розподілили на три групи: 1-ша група – 57 жінок із тривалістю захворювання до 2 років; 2-га група – 35 пацієнок із терміном захворювання від 2 до 5 років; 3-тя група – 20 жінок із тривалістю хвороби понад 5 років. Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок репродуктивного віку. Для обстеження жінок використовували загальні клінічні та лабораторні методи, бімануальне гінекологічне дослідження, цитологічну та кольпоскопічну діагностику, рентгенографію черепа.

Результати. На тлі гіпоксичного стану в переважній більшості випадків у жінок із СПКЯ в 1,5-2,5 рази збільшився діаметр яєчників, а також їх об'єм, фолікулярний індекс, площа поверхні та індекс кола яєчників. Оболонка яєчників у більшості обстежених визначалася як гіперехогенне утворення різної товщини – від 0,2 см до 0,7 см. У значної частини жінок із СПКЯ встановлено зміни співвідношення коркової речовини та мозкового шару яєчників. За тривалості захворювання понад 5 років цей процес відбувався повільніше, а його прояви були меншими. Розроблено схему відновлювальної терапії з включенням препарату кверцетин, який справляє антигіпоксичну та антиоксидантну дію.

Висновки. На початкових стадіях захворювання (до 2 років) зміни в яєчниках можна розцінювати як компенсаторно-приспосувальні процеси, а зі збільшенням тривалості хвороби настає стадія незворотних порушень, коли ефект хірургічного лікування є низьким. Доведено ефективність застосування розробленої схеми відновлювальної терапії з включенням препарату кверцетин у поопераційний період у жінок із СПКЯ.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, морфо-функціональний стан яєчників, перекисне окислення ліпідів, антигіпоксанти, антиоксиданти.

ВСТУП

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) відповідно до сучасних уявлень розглядають як поліетіологічне захворювання, що обумовлює різні ферментативні та метаболічні порушення як в

центральному, так і в периферичному відділах репродуктивної системи, що і формує характерні зміни структурної архітектоники яєчників. Проблеми діагностики та лікування СПКЯ ще далекі від свого вирішення, багато питань лишаються відкритими та є предметом сучасних дослі-

джен. Ефективність як консервативного, так і оперативного лікування залежить від багатьох взаємозалежних чинників: чітко визначений діагноз, виключення схожих за клінічним перебігом патологій, оцінка супутніх захворювань, якість проведених реабілітаційних заходів у поопераційний період [1, 8-10].

Мета дослідження – поліпшення репродуктивного здоров'я жінок із СПКЯ шляхом оптимізації схем відновлювальної терапії після хірургічного лікування на підставі з'ясування окремих патогенетичних механізмів розвитку синдрому.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 112 жінок із СПКЯ, яким через відсутність ефекту або частковий ефект від попередньої гормональної терапії було проведено хірургічне лікування. Залежно від тривалості захворювання жінок розподілили на три групи: до 2 років – 57 жінок (1-ша група), від 2 до 5 років – 35 пацієнток (2-га група), понад 5 років – 20 жінок (3-тя група). Тривалість захворювання визначали на підставі даних про початок проявів основних клінічних симптомів СПКЯ: порушення менструального циклу, гірсутизму, ожиріння, неплідності. Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок репродуктивного віку.

Для обстеження жінок використовували загальні клінічні та лабораторні методи, бімануальне гінекологічне дослідження, цитологічну та кольпоскопічну діагностику, рентгенографію черепа.

Гормональний статус пацієнток оцінювали за результатами радіоімунологічного аналізу рівня гонадотропних (лютеїнізуючого – ЛГ, фолікулостимулюючого – ФСГ, пролактину – Пр) і стероїдних гормонів (естрадіолу – Е2, тестостерону – Т, прогестерону – П, кортизону – К) у крові.

Для ультразвукової оцінки органів малого таза використовували ультразвуковий комп'ютерний томограф ACUSON I28-XP та апарат Combison 250-5 із застосуванням трансвагінального датчика (7,5 МГц) із 5-7-го дня менструального циклу з вивченням структури та органного кровотоку яєчників і матки. Визначали лінійні розміри яєчників, їх об'єм і площу поверхні, індекс кола, фолікулярний індекс, яєчничково-матковий індекс. Для характеристики яєчничкового та маткового кровотоку реєстрували криві швидкості бігу крові в артеріях яєчників і матки з кількісним та якісним аналізом доплерівських спектрограм. Оцінювали індекси пульсації (IP) та резистентності (IR).

Матеріал для патоморфологічних і гістохімічних досліджень отримували під час хірургічного втручання (лапаротомія, лапароскопія). Лапароскопію виконували за допомогою апаратури й інструментарію фірм MGB і "Karl Storz" (Німеччина).

Вусіх хворих із СПКЯ під час хірургічного втручання було підтверджено відсутність іншої патології органів малого таза, а також встановлено прохідність маткових труб. Матеріал для морфологічного дослідження яєчників жінок контрольної групи (20 пацієнток) отримували за їх згодою під час оперативних втручань, не пов'язаних із СПКЯ.

Вираженість процесів енергоутворення в тканинах яєчників вивчали на підставі оцінки активності ферментів: сукцинатдегідрогенази (СДГ), малатдегідрогенази (МДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), цитоплазматичної α -гліцерофосфатдегідрогенази (α -ГДФ), нікотинамідаденіндинуклеотид-дегідрогенази (НАД-Н ДГ) та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-дегідрогенази (НАДФ-Н ДГ) [3-6].

Патоморфологічні дослідження проводили з використанням мікроскопа "Біолам-С" із забарвленням препаратів гематоксиліном та еозинном і за Ван-Гізоном. Виготовлення ультратонких зрізів виконували на ультратомі LKB REICHERT. Ультратонкі зрізи, контрастовані ураніацетатом і свинцюцитратом, досліджували та фотографували за допомогою електронних мікроскопів EM-100 Б та EM-125 К.

Для оцінки стану прооксидантної системи досліджували вміст стабільного метаболіту активного кисню – перекису водню (H_2O_2) та продуктів ферментативного (тромбоксан $B_2 - TxB_2$ і лейкотрієн $C_4 - LtC_4$) і неферментативного (дієнові кон'югати – ДК і ліпоперекиси – LOOH) окислення ліпідів. Вміст тромбоксану B_2 і лейкотрієну C_4 визначали радіоімунним методом, використовуючи відповідні стандартні набори реактивів фірми "Amersham". Вказані показники досліджували як в крові, так і в тканинах яєчників.

Отриманий цифровий матеріал обробляли за допомогою сучасних методів статистичного аналізу (програмний математичний спеціалізований пакет STATISTICA-5, Excel Microsoft Office). Оцінку вірогідності результатів проводили за допомогою критерію Стьюдента. Різницю між порівнювальними величинами вважали вірогідною за $p < 0,05$. Щільність зв'язків визначали за коефіцієнтом кореляції: слабкий зв'язок – 0,3; помірний – 0,31-0,5; помітний – 0,51-0,7; високий – понад 0,7.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед жінок із СПКЯ виявлено різні клінічні форми синдрому: у 61 (54,5%) жінки – типова (яєчникова) форма; у 35 (31,3%) – поєднана (оваріально-надниркова); у 16 (14,2%) – центральна форма захворювання.

Порушення менструальної функції перед оперативним втручанням мали 101 (90,2%) жінка: за типом олігоменореї – 19 (18,8%), опсоменореї – 10 (9,9%), менорагії – 8 (7,9%); первинну аменорею виявлено в 23 (22,8%) обстежених, вторинну – в 41 (40,6%). Порушення менструальної функції майже з однаковою частотою виявляли в усіх групах, але тривалість перебігу СПКЯ впливала на структуру та характер змін менструальної функції. Зі збільшенням тривалості захворювання зростала частота виражених порушень менструального циклу за типом гіпоменструального (вторинна аменорея) або гіперменструального синдрому (менорагія).

Серед обстежених 91 (81,3 %) жінка мали неплідність: первинну – 59 (64,8%), вторинну – 32 (35,2%). Тривалість неплідності складала $3,8 \pm 0,9$ року. В групах порівняння первинна неплідність складала найбільший відсоток серед хворих з СПКЯ, надтов жінок із тривалістю захворювання до 2 років. З результатів, наведених на рис. 1, видно, що серед жінок із вторинною неплідністю в 21,9% випадків були єдині пологи, в 12,5% – пологи й аборти, йлише в 3,1% – повторні пологи. Серед усіх обстежених, які мали пологи, в значній частині були ускладнення під час вагітності та пологів: загроза переривання вагітності, передчасні пологи, гестози, кровотечі тощо. Найбільший відсоток (46,9%) склали хворі, в яких вагітність завершувалася мимовільними абортами. Нормальне гірсутне число за шкалою Феррімана-Голвея мали 24 (21,4%) жінки, граничне – 31 (27,7%), гірсутизм – 57 (50,9%) жінок. Зайву вагу виявлено в 62 (55,4%) хворих: ожиріння I ступеня – в 21 (34,4%) жінки, II ступе-

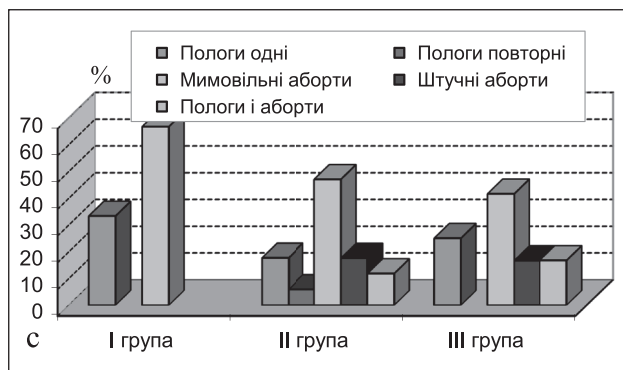


Рис 1. Стан генеративної функції в обстежених із вторинною неплідністю залежно від тривалості СПКЯ.

ня – в 32 (52,5%). Гіпоестрогенія була в 47 (41,9%) пацієнток, ановуляція – в 65 (58,0%).

Результати дослідження гормонального балансу в жінок із СПКЯ засвідчили наявність патологічних рівнів репродуктивних гормонів (табл. 1). Концентрація ЛГ у периферичній крові хворих перевищувала норму ($p < 0,05$) майже вдвічі. Величина відношення ЛГ/ФСГ перевищувала показник контролю в три рази. Рівень статевих гормонів – естрадіолу та прогестерону був нижчим від контролю ($p < 0,05$). Вміст тестостерону був у 4 рази більшим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Аналіз коливань рівня репродуктивних гормонів показав, що у 78 (69,6%) жінок із СПКЯ вміст ЛГ у крові був суттєво вищим (у 3 рази), а у 34 (30,4%) – на межі норми. Концентрація ФСГ у крові 38 (34%) пацієнток була в 2,5 раза нижчою, у 74 (66,1%) – на межі контролю. Гіперпролактинемію виявлено в 11 (9,8%) хворих – рівень Пр у них перевищував контрольний показник майже вдвічі.

За результатами оцінки змін вмісту репродуктивних гормонів залежно від клінічної форми СПКЯ не виявлено певних закономірностей, надтов жінок першої та другої груп. Лише серед пацієнток третьої групи в 9 (45,0%) відповідно клінічній формі визначено більші тенденції до патологічних зсувів у рівнях гормонів. Таку відмінність, можливо, обумовлено впливом попередньої гормонотерапії.

Аналіз рівнів гонадотропних і стероїдних гормонів у жінок із СПКЯ залежно від тривалості захворювання показав, що патологічні зміни вмісту гормонів мали пацієнтки всіх груп. Відзначено поглиблення зсувів гормональних рівнів залежно від тривалості хвороби. Найбільш стабільними були зміни ЛГ, ЛГ/ФСГ, E2, П і Т (табл. 1).

Ультразвукова оцінка структурних і гемодинамічних особливостей яєчників у жінок із СПКЯ дозволила встановити певні ехографічні ознаки синдрому: у 97 (86,6%) жінок із СПКЯ збільшення в 1,5-2,5 раза розмірів яєчників; у значній частині хворих більше ніж у 2,5 раза було збільшено об'єм яєчників. Фолікулярний індекс, площа поверхні та індекс кола яєчників значно перевищували контрольні показники (табл. 2). Оболонка яєчників у 106 (94,6%) хворих із даною патологією визначалась як гіперехогенне утворення різної товщини – від 0,2 см до 0,7 см. У значній частині обстежених із СПКЯ встановлено не лише зміни структури коркового та мозкового шарів яєчника, а й їх співвідношення. У першій групі збільшення розмірів яєчників встановлено в 46 (90,1%) жінок, у другій – у 32 (91,4%), у третій – у 19 (95,0%). Вірогідно різнилися

Таблиця 1

Рівень гонадотропних і стероїдних гормонів у жінок із СПКЯ залежно від тривалості захворювання ($M \pm m$)

Гормон	Контроль (n=20)	Жінки з СПКЯ (n=112)	Група 1 (n=57)	Група 2 (n=35)	Група 3 (n=20)
ЛГ, МО/л	8,1±1,03	19,4±0,89 *	14,3±2,1*	19,8±1,3* , **	23,6±1,26* , ** , ***
ФСГ, МО/л	4,93±0,53	3,99±0,31	3,76±0,47*	4,16±0,32	3,45±0,43*
ЛГ/ФСГ	1,64±0,3	5,10±0,72*	3,82±0,69*	4,95±0,7*	6,8±0,8 * , **
Пр, нг/мл	7,72±0,85	9,31±0,85	8,01±0,72	9,91±0,64* , **	10,32±0,8 * , **
E ₂ , нмоль/л	0,310±0,026	0,209±0,018*	0,234±0,023*	0,204±0,006* , **	0,198±0,005 * , ** , ***
П, нмоль/л	2,0±0,08	1,34±0,03*	1,63±0,05*	1,25±0,02* , **	1,14±0,03* , ** , ***
Т, нмоль/л	1,64±0,4	6,74±0,48*	4,96±0,7*	7,01±0,62* , **	8,25±0,54* , **
К, нмоль/л	364,1±15,3	397,8±13,4	387,2±16,1	393,5±12,2	418,7±10,1*

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$): * - з контролем (Іфаза менструального циклу); ** - з показником першої групи; *** - між показниками другої та третьої груп.

показники другої/третьої груп і першої, значущої різниці між показниками другої та третьої груп не встановлено.

Зі збільшенням тривалості захворювання понад 5 років цей процес уповільнюється, а зміни стають менше вираженими. Показник товщини білкової оболонки яєчників мав пряму залежність від тривалості захворювання, але слід зазначити, що в першій групі обстежених із СПКЯ ця ознака синдрому визначалась одною з перших.

Особливістю фолікулярного апарата яєчників пацієнток першої групи був динамічний ріст фолікулів по всій товщі стромы без ознак зрілості та явища дифузного дрібнокоміркового мультифолікулозу з кількістю до ≥ 8 дрібних підкапсулярних

фолікулярних структур діаметром 5-8 мм. Ехографічна структура яєчників жінок другої групи характеризувалася наявністю розташованих периферично, практично субкапсулярно, в декілька рядків фолікулярно-кістозних структур кількістю ≥ 13 , діаметром 4-9 мм. У жінок третьої групи відзначено збільшення числа атретичних фолікулів, розташованих по всій площі коркового шару, кількість утворень досягала $\geq 20-22$, діаметр їх становив 2-5 мм. Співвідношення величин коркового та мозкового шару яєчників змінювалося залежно від тривалості хвороби. У жінок першої групи найчастіше помірно переважала величина мозкового шару, в пацієнток другої групи у 32 (91,4%) мало місце суттєве збільшення мозкового шару, більшість жінок – 19 (95,0%) третьої групи мали значно більший об'єм мозкового шару.

Таблиця 2

Ехографічні параметри яєчників у жінок із СПКЯ залежно від тривалості захворювання

Показник	Група (n=57)	Група 2 (n=35)	Група 3 (n=20)	Контроль (n=20)
Розміри яєчника, см				
– довжина	4,5±0,5 *	6,5±0,6 * , **	6,8±0,5 * , **	3,0±0,4
– товщина	2,8±0,2 *	3,2±0,2 * , **	3,5±0,3 * , **	1,6±0,1
– ширина	3,5±0,3 *	4,5±0,4 * , **	4,7±0,5 * , **	2,5±0,3
Об'єм яєчника, см ³	9,6±1,4 *	14,2±0,9 * , **	21,1±3,7 * , **	6,2±0,2
Площа поверхні яєчника, см ²	6,2±0,3 *	7,5±0,5 * , **	8,3±0,6 * , **	3,8±0,1
Індекс кола яєчника	58,0±1,6 *	63,3±1,8 * , **	71,4±6,5 * , **	52,1±2,1
Фолікулярний індекс	1,1±0,07 *	1,4±0,07 * , **	1,9±0,07 * , ** , ***	0,8±0,05
Яєчничково-матковий індекс	3,9±0,2 *	4,7±0,6 * , **	6,9±0,3 * , ** , ***	2,8±0,3

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$): * - з контролем (Іфаза менструального циклу); ** - з показником першої групи; *** - між показниками другої та третьої груп.

За результатами аналізу характеристик кровотоку в яєчникових і маткових судинах у жінок із СПКЯ визначено вірогідні відмінності з контролем, які виражалися в зниженні пульсового індексу та підвищенні індексу резистентності в яєчникових артеріях: ІР – $0,94 \pm 0,003$ (контроль $1,24 \pm 0,05$; $p < 0,05$), ІР – $0,87 \pm 0,001$ (контроль $0,55 \pm 0,001$; $p < 0,05$) і збільшенні пульсового індексу та індексу резистентності в маткових артеріях: ІР – $4,1 \pm 0,36$ (контроль $2,33 \pm 0,36$, $p < 0,05$), ІР – $0,88 \pm 0,04$ (контроль $0,72 \pm 0,04$; $p < 0,05$). Оцінка характеру кровотоку в яєчникових та маткових судинах по групах показала, що виявлені загальні тенденції змін гемодинаміки зберігалися в кожній групі, різниця спостерігалася лише у величинах показників, які свідчили про глибину процесів, що відбувалися, – зі збільшенням тривалості захворювання зміни гемодинаміки в цих судинах ставали більше вираженими.

Для оцінки гермінативної (ріст статевих клітин) та ендокринної (продукція оваріальних гормонів) функцій яєчників на тлі СПКЯ визначено особливості структури та метаболізму основних клітинних елементів фолікулів на різних стадіях їх росту в зіставленні зі змінами їх судинного та стромального мікрооточення. Морфологічний аналіз структури яєчників хворих із СПКЯ засвідчиву жінок першої групи нормальну кількість примордіальних, первинних, вторинних фолікулів табільшу порівняно з контролем активність дистрофічно-атрезивних процесів в ооцитах і фолікулоцитах. Жовті тіла в матеріалі цієї групи виявлялися зрідка та були поодинокими, відзначено нерівномірний склероз білкової оболонки та строми яєчників. У хворих другої та третьої групи спостерігалось різке зменшення примордіальних і зростаючих фолікулів, грубі дистрофічні зміни ооцитів у фолікулах різного ступеня зрілості, поглиблення процесів атрезії фолікулів і склерозу білкової оболонки та строми яєчників, активація процесів колагеноутворення. Найважливішою морфологічною ознакою захворювання у жінок із СПКЯ був виражений склероз судин коркового шару з грубими дистрофічними змінами ендотеліоцитів і наявністю гіллястого, стиснутого міжфібрознозміненими тяжами строми склерозованого гемомікроциркуляторного русла, в якому одночасно виявляли поруч розташовані ділянки й ділятації, й констрикції, що, певно, можна розцінювати як прояви компенсаторно-приспосувального процесу для поліпшення трофіки гормональноактивних структур на цій стадії патологічного процесу.

Патоморфологічні дослідження показали, що одним із важливих механізмів, які обумовлюють клінічну симптоматику недостатності яєчників у таких хворих, є розвиток в них циркуляторної та тканинної гіпоксії, що документувалося насампе-

ред грубими склеротичними змінами судин усіх калібрів, розташованих у корковому шарі та білковій оболонці, з очевидними ознаками порушення проникності та транскапілярного обміну в мікросудинах фолікулів.

За результатами гістохімічного дослідження яєчників (табл. 3) встановлено, що виявлені структурні зміни в клітинах фолікулів розвивалися на тлі суттєвих енергетичних порушень у них. Найтипівішим було зниження активності ферментів дихання – СДГ і МДГ з одночасним наростанням активності ензимів гліколізу – ЛДГ та α -ДГ у зернистих клітинах та інтерстиціальних клітинах theca interna (табл. 3). У цілому активність ферментів дихання та гліколізу більшою мірою змінювалася в зернистих клітинах, ніж в інтерстиціальних. Гормонпродукуючі клітини theca interna атретичних фолікулів різних стадій розвитку, надто у випадках формування фолікулярно-кістозних порожнин, мали у хворих із СПКЯ різко знижену активність 3- β -ол ДГ. Ці структури характеризувалися також низькою активністю НАД-Н і НАДФ-Н ДГ. Про розвиток тканинної гіпоксії також свідчило виявлене загальне зниження енергетичної забезпеченості функціональної активності яєчників, яке проявлялось наявністю так званих “ножиць” між активністю ферментів дихання СДГ і МДГ (зниження) та гліколізу ЛДГ та α -ДГ (посилення). Останнє, можна думати, є компенсаторною відповіддю на зниження дихання, але ефект гліколізу, як відомо, недостатній для цілковитої компенсації втрачених макроергів.

Проведений ультраструктурний аналіз стану яєчників хворих на СПКЯ показав, що їх фолікули були на різних стадіях атрезивно-дистрофічного процесу. Характерними для яєчників хворих на СПКЯ першої групи були явища деструкції та дисконкомплексції органел, редукції мікрворсинок, мікросегрегації ядерця, інвагінації ядерної оболонки, розширення перинуклеарного простору, маргінального розташування гетерохроматину, ущільнення цитоплазми, просвітлення матриксу мітохондрій зі зменшеною кількістю крист з ознаками їх мієлінізації в фолікулоцитах та у клітинах теки. У другій і третій групах спостерігались процеси поглиблення інволютивних змін клітинних компонентів яєчників хворих із СПКЯ, їх особливістю була зміна співвідношення клітинної загибелі (апоптоз/некроз) залежно від терміну захворювання в бік збільшення інтенсивності некробіотичних процесів.

Виявлено тенденцію до загибелі клітин у першій групі за типом апоптозу, в другій і третій групах – шляхом некрозу. Ультраструктурна організація кровоносного русла свідчила про наявність в

Гістохімічний показник активності ферментів у клітинних елементах атретичних фолікулів і стормі яєчників жінок із СПКЯ ($M \pm m$)

Матеріал	Група	Фермент						
		СДГ	МДГ	ЛДГ	α -ДГ	3- β -ол ДГ	НАДН-ДГ	НАДФ-Н ДГ
Фолікулярний епітелій	Контроль (n=10)	2,50 \pm 0,04	2,35 \pm 0,03	2,31 \pm 0,02	1,84 \pm 0,05	1,82 \pm 0,04	2,53 \pm 0,01	1,91 \pm 0,04
	СПКЯ (n=30)	1,45 \pm 0,03*	1,39 \pm 0,04*	2,87 \pm 0,01*	2,25 \pm 0,04*	<1,0*	1,52 \pm 0,03*	<1,0*
Інтерстиціальні клітини	Контроль (n=10)	2,75 \pm 0,01	2,54 \pm 0,03	2,45 \pm 0,03	1,91 \pm 0,04	2,11 \pm 0,02	2,76 \pm 0,02	1,98 \pm 0,03
	СПКЯ (n=30)	1,71 \pm 0,02*	1,63 \pm 0,01*	2,93 \pm 0,02*	2,34 \pm 0,04*	<1,0*	1,83 \pm 0,04 *	<1,0*
Ендотелій капілярів theca interna	Контроль (n=10)	2,19 \pm 0,04	2,03 \pm 0,01	2,01 \pm 0,01	1,89 \pm 0,04	–	2,31 \pm 0,04	1,83 \pm 0,04
	СПКЯ (n=30)	1,17 \pm 0,03*	1,03 \pm 0,04*	2,15 \pm 0,03*	1,94 \pm 0,04*	–	1,23 \pm 0,03*	<1,0*
Фібробласти сторми кори	Контроль (n=10)	2,31 \pm 0,02	2,12 \pm 0,03	2,25 \pm 0,02	1,79 \pm 0,04	–	2,45 \pm 0,03	1,95 \pm 0,01
	СПКЯ (n=30)	2,37 \pm 0,03*	2,15 \pm 0,04*	2,95 \pm 0,03*	2,19 \pm 0,05*	–	2,45 \pm 0,03*	2,17 \pm 0,03*

Примітка: * – вірогідна різниця з контролем ($p < 0,05$).

усіх його ланках ознак вираженого склерозу; зниження трансцитозної функції; перескорочення судин усіх калібрів із розходженням між ендотеліальних контактів, що суттєво підвищувало проникнення в інтерстицій складових крові та відіграло важливу роль у розвитку фібриноїда. Для структури яєчників хворих на СПКЯ була характерною “плямиста” будова інтерстиціальних клітин, що відображала процес ампліфікації р-РНК (утворення їх множинних копій), який супроводжує явища підвищення функціональної активності клітин, з чого в інтерстиціальних, які збільшують синтез андрогенів, що безпосередньо впливає на структуру судинної стінки шляхом посилення колагенотворення.

Отже, результати проведених ультраструктурного та гістохімічного аналізів яєчників дають підставу вважати, що зі збільшенням терміну захворювання зменшуються енергоресурси клітинних елементів яєчників хворих із СПКЯ, і їх загибель йде некробіотичним шляхом. Водночас морфологічні ознаки апоптозу в тканині яєчників хворих на СПКЯ із невеликим терміном захворювання свідчать про наявність функціональних резервів як окремих клітин, так і органа в цілому.

Велика кількість ділянок колагену на різних стадіях деструкції призводить до появи в інтерстиціальному просторі депозитів імунних комплексів (приєднання патології імунної ланки зі збільшен-

ням тривалості захворювання СПКЯ), що в цілому на тлі склерозування кровоносних судин і тканинної гіпоксії веде до незворотних змін в яєчнику. Можна думати, що в умовах тканинної та циркуляторної гіпоксії підвищене фібрилоутворення є генералізованим процесом і поширюється не лише на фібробласти, а й на фолікулоцити та ендотеліальні клітини кровоносних судин. Результати дослідження стану прооксидантної системи засвідчили активацію різних ланок кисневого метаболізму, що проявлялось збільшенням вмісту стабільного метаболіту активного кисню – H_2O_2 та продуктів неферментативного (ДК, LOOH) і ферментативного (TxB_2 , LtC_4) окислення ліпідів як у тканині яєчників, так і в крові хворих із СПКЯ. Визначено підвищення рівнів усіх продуктів як у крові, так і в тканині яєчників у середньому вдвічі (табл. 4). Інтенсивність накопичення перекису водню відбувалася інтенсивніше в найбільш функціонально активній структурі яєчника – корковому шарі.

Для вирішення питання про переважання процесів вільнорадикального (перекисного) або ферментативного окислення введено індекс пероксидації (ДК + LOOH/ TxB_2 + LtC_4), який становив у жінок контрольної групи в оболонці яєчників $2,92 \pm 0,2$, у корковому шарі – $3,66 \pm 0,2$, у крові – $3,0 \pm 0,12$. Для першої групи характерним було переважання процесів ВРО/ПОЛ в оболонці яєчників ($3,71 \pm 0,4$; $p < 0,05$), ферментативного окислення – в корковій речовині ($3,17 \pm 0,11$; $p < 0,05$) і в крові

Вміст перекису водню та продуктів неферментативного та ферментативного окислення ліпідів в жінок із СПКЯ (M±m)

Група	Кількість	H ₂ O ₂ пмоль/мг Б**	Неферментативне окислення		Ферментативне окислення	
			ΔК нг/мг	LOOH нг/мг	ТХВ ₂ пмоль/мг	ЛтС ₄ пмоль/мг
СПКЯ	80	55,81±13,40*	459,80±31,50*	5,48±1,120*	67,87±10,090*	40,31±6,400*
контроль	10	28,60±2,80	118,91±14,70	2,33±0,076	24,56±2,700	16,97±1,900
СПКЯ	80	9,13±2,30*	161,10±21,00*	9,26±1,630*	39,08±7,210*	18,93±4,430*
контроль	10	4,20±0,80	89,30±10,10	3,78±0,080	16,01±2,000	9,41±0,900
СПКЯ	80	2,52±0,60*	1,97±0,34*	0,229±0,008*	0,49±0,060*	0,43±0,030*
контроль	10	1,42±0,02	1,20±0,08	0,098±0,003	0,25±0,001	0,18±0,001

Примітка: * – вірогідна різниця (p<0,05) з контролем; ** – всі дані наведено на 1 мг загального білка.

(2,30±0,21; p<0,05). У другій групі визначено переважання ферментативного окислення з підвищенням вмісту продуктів ліпоксигеназного (ЛтС₄) та оксигеназного (ТхВ₂) шляхів окислення ліпідів і в тканині яєчників, і в крові. Індекс пероксидації становив в оболонці 2,68±0,1 (p>0,05), у корі – 2,30±0,32 (p<0,05), у крові – 2,42±0,17 (p<0,05). У третій групі ВРО/ПОЛ значно переважало в оболонці (4,83±0,3; p<0,05) і крові (4,05±0,31; p<0,05), інтенсивність ферментативного окислення в корі була помірною (3,68±0,36; p>0,05).

Отже, розвиток патологічного процесу в яєчниках жінок із СПКЯ супроводжується посиленням ВРО (перекисного окислення) ліпідів, що веде до пошкодження мембранних структур яєчників,

активацією ферментативної ланки окислення ліпідів, що збільшує кількість продуктів із вазоконстрикторною дією (ТхВ₂ і ЛтС₄) та поглиблює гіпоксичний стан. Розвиток гіпоксії активує фібробласти, збільшує колагеноутворення, фіброз кори та склероз судин яєчників.

Зіставлення результатів клінічних, параклінічних і морфологічних досліджень дозволило виділити певні ознаки синдрому залежно від тривалості захворювання, що відображають компенсаторно-приспосувальні реакції організму в першій групі, в другій – певну стабілізацію патологічного процесу, можливо, під впливом проведеної попередньої гормонотерапії, в третій – виснаження компенсаторних механізмів і розвиток незворотних змін в яєчниках (табл. 5).

Характеристика змін клінічних, параклінічних і морфологічних показників у жінок із СПКЯ

Характеристика	Група хворих із СПКЯ		
	1	2	3
Рівень гормонів в крові			
1. ЛГ	>*	>***	>**
2. ФСГ	>**	>***	>*
3. ЛГ/ФСГ	>**	>***	>*
4. Е ₂	<***	<***	<*
5. Тестостерон	>**	>*	>***
6. Прогестерон	<**	≤**	<***
Ехографія: УЗД			
1. Товщина оболонки яєчників	**	***	***
2. Мульгифоликулярноз:			
- дифузний	*	—	—
- периферичний	—	*	**

3. фолікулярні структури:			
- кількість	≥ 8	≥ 13	≥ 20-22
- діаметр	5-8 мм	4-9 мм	2-5 мм
4. відношення величини коркового та мозкового шарів = 1			
	= 1	≤ 1	< 1
Доплерографія:			
інтенсивність кровотоку в судинах			
- яєчників	> *	> **	> ***
- матки	> *	> **	> ***
Індекс пероксидації			
- оболонка	> **	< *	> ***
- корковий шар	< *	< **	> ***
- кров	< *	< **	> ****
Морфологічні та ультраструктурні показники			
1. кількість примордіальних і зростаючих фолікулів	—	> **	> ***
2. загибель ооцитів	—	*	**
3. деструкція на різних стадіях фолікулогенезу			
- ооцитів	*	**	***
- мітохондрій	*	**	***
4. Атрезія фолікулів			
- на ранній стадії росту	*	**	***
- на пізній стадії росту	*	**	***
5. Гіперплазія теки			
	**	***	*
6. Склероз			
- судин і капілярів кори	*	**	***
- строми кори	*	**	***
Клінічні симптоми			
1. Головний біль	*	**	***
2. Втоmlюваність	*	**	***
3. Зниження пам'яті	—	—	***
4. Кардіалгія	—	**	***
5. Підвищення ваги	*	**	***
6. Порушення менструального циклу	*	**	***
7. Ановуляція	*	**	***
8. Гірсутизм	*	**	***
9. Неплідність	*	**	***
<i>Примітка: відхилення від контролю <1 - *; 1-2 - **;>2 - ***.</i>			

Апробацію запропонованого методу поопераційної реабілітації проведенов 76 жінок із СПКЯ після хірургічного втручання, розподілених на дві групи: основну – 37 пацієток, які в поопераційний період отримували кверцетин (по 0,5 мг на 1 кг маси тіла впродовж 3 місяців), ігрупу порівняння – 39 жінок із СПКЯ, які впродовж 3 місяців по операції не отримували додатково відновлювальної терапії. За клінічними формами, вираженістю клінічних проявів, терміном захворювання групи були порівнянними.

Доведено, що після застосування кверцетину клінічна симптоматика синдрому (порушення менструального циклу, зміна маси тіла, наявність головного болю) раніше та суттєво зменшувалася в основній групі. Відновлення рівнів гормонів (зниження ЛГ, ЛГ/ФСГ, Т і підвищення Е₂, П) відбувалося раніше в основній групі, що сприяло настанню овуляції та вагітності без проведення гормонотерапії.

Підвищенню ефективності хірургічного лікування сприяло зниження інтенсивності ВРО/

ПОЛ, зниження вмісту продуктів із вазоконстрикторною дією, що поліпшувало трофіку тканин яєчників і відновлювало його специфічну функцію. Проявом цього було теж настання овуляції та вагітності.

Ефективність лікування склала в основній групі 35,1% порівняно з 15,4% у жінок групи порівняння (без відновлювальної терапії).

ВИСНОВКИ

1. Тривалий перебіг СПКЯ веде до незворотних змін енергетичної забезпеченості функціо-

нальної активності клітинних елементів яєчників.

2. Ступінь вираженості змін в яєчниках у жінок із СПКЯ корелює з терміном захворювання, що характеризується низкою ознак: збільшення величини яєчників, наявність значної кількості атретичних фолікулів, зміна співвідношення величин коркового та мозкового шару.
3. Застосування лікарського препарату кверцетин є патогенетично обумовленим, його застосування в поопераційний період забезпечує зниження інтенсивності ПОЛ і сприяє відновленню гормонального балансу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. 2004. 19. P. 41–7.
2. Conway G., et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology*. 2014. 171. P. 1–29.
3. Лабораторный справочник Синэво. Leptin. Laboratory reference book “Sinevo”. 2018. Apr 16. URL: <https://spravochnik.synevo.ua>
4. Медицинский портал Евролаб. Medical portale “Eurolab”. 2018. Apr 16. URL: <http://www.eurolab.ua>
5. Сагач В.Ф. Лейкотриены и сердечно-сосудистая система. Пат. физиология и экспериментальная терапия. 1986. № 1. С. 84–89.
6. Барабой В.А., Орел В.Е., Карнаух И.М. Перекисное окисление липидов и радиация. К.: Наукова думка, 1991. 256 с.
7. Гаврилова В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лаборат. дело*. 1983. № 3. С. 33–36.
8. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013. 98. P. 4565–92.
9. Pinola, P., Puukka, K., Piltonen, T.T., et al. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. Exhibit an adverse metabolic profile through life. *Fertil Steril*. 2017. 107. P. 788–95.

REFERENCES

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) (2004). *Human Reproduction*, 19, 41–7.
2. Conway G., et al. (2014). The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology*, 171, 1–29.
3. Leptin. Laboratory reference book “Sinevo”. (2018). Apr 16. Available at: <https://spravochnik.synevo.ua>
4. Medical portale “Eurolab” (2018). Apr 16. Available at: <http://www.eurolab.ua>
5. Sagach V. F. (1986). Leukotrienes i serdechno-sosudistaya sistema [Leukotrienes and cardiovascular system]. *Pat physiology and experimental therapy*, 1, 84–89.
6. Baraboy V. A., Orel V. Ye., Karnaukh I. M. (1991). *Perekisnoye okisleniye lipidov i radiatsiya* [Lipid peroxidation and radiation]. K.: Naukova dumka, 256.
7. Gavrilova V. B., Mishkorudnaya M. I. (1983). *Spektrofotometricheskoye opredeleniye soderzhaniya gidroperekisey lipidov v plazme krovi*. *Lab. A business*, 3, 33–36.
8. Legro R. S., Arslanian S. A., Ehrmann D. A., et al. (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98, 4565–92.
9. Pinola, P., Puukka, K., Piltonen, T.T., et al. (2017). Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. Exhibit an adverse metabolic profile through life. *Fertil Steril.*, 107, 788–95.

*Резюме***ОПТИМИЗАЦИЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ****О.О. Литвак, Б.В. Хабрат, А.Б. Хабрат, Б.М. Лисенко**Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев, Украина

Морфо-функциональные и ультраструктурные характеристики поликистозных яичников свидетельствуют об их метаболических и структурных изменениях. Функциональную недостаточность яичников обуславливает развитие в них циркуляторной и тканевой гипоксии. Следствием этих процессов является повышенное образование реактивных кислородных соединений, которые инициируют ферментативное и неферментативное окисление липидов, что приводит к повреждению мембранных структур яичников и является причиной увеличения количества продуктов с вазоконстрикторным действием, углубляя гипоксическое состояние. **Цель работы** – оптимизация восстановительной терапии у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) после хирургического лечения.

Материал и методы. Обследованы 112 женщин с СПКЯ, которым при отсутствии эффекта или с частичным эффектом от предшествующей гормональной терапии было проведено хирургическое лечение. В зависимости от длительности заболевания женщин распределили на 3 группы: до двух лет – 57 женщин (1-я группа), от 2 до 5 лет – 35 (2-я группа), свыше 5 лет – 20 обследованных (3-я группа). Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин репродуктивного возраста. Для обследования женщин использовали общие клинические и лабораторные методы, бимануальное гинекологическое исследование, цитологическую и кольпоскопическую диагностику, рентгенографию черепа.

Результаты. На начальных стадиях заболевания (до 2 лет) изменения яичников можно расценивать как компенсаторно-приспособительные процессы, а с увеличением длительности болезни наступает стадия необратимых нарушений, когда эффект хирургического лечения низок. Доказана эффективность применения разработанной схемы восстановительной терапии в послеоперационный период у женщин с СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, морфо-функциональное состояние яичников, перекисное окисление липидов, антигипоксанты, антиоксиданты.

Summary

IMPROVING OF RECOVERY THERAPY IN WOMEN WITH SURGICALLY TREATED POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

O.O. Lytvak, B.V. Khabrat, A.B. Khabrat, B.M. Lysenko

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Morpho-functional and ultrastructural characteristics of polycystic ovaries indicate their metabolic and structural changes. Functional ovarian failure causes the development of circulatory and tissue hypoxia in them. The consequence of these processes is the increased formation of reactive oxygen compounds that initiate enzymatic and non-enzymatic lipid oxidation, which leads to damage to the membrane structures of the ovary and causes an increase in the number of products with vasoconstrictor action, exacerbating the hypoxic state. **The purpose of the work** is to optimize regenerative therapy in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) after surgical treatment.

Material and methods. 112 women with PCOS were screened for surgical treatment due to lack of effect or partial effect of prior hormonal therapy. For the duration of the disease, women were divided into three groups: 1st group - 57 women with a duration of illness up to 2 years; Group 2 - 35 patients with the disease period from 2 to 5 years; Group 3 - 20 women with a disease duration of more than 5 years. The control group consisted of 20 practically healthy women of reproductive age. For the examination of women, used general clinical and laboratory methods, bimanual gynecological examination, cytological and colposcopic diagnosis, radiography of the skull.

Results. On the background of a hypoxic condition in the vast majority of cases, women with PCOS increased the diameter of the ovaries by 1.5-2.5 times, as well as their volume, follicular index, surface area and ovary circle index. The ovarian sheath in most of the subjects was defined as a hyperherogenic formation of different thicknesses - from 0.2 cm to 0.7 cm. A significant proportion of women with PCOS revealed changes in the ratio of cortical substance and ovarian cerebellum. For a duration of more than 5 years, this process has been slower, and its manifestations have been less. The scheme of regenerative therapy with the inclusion of the drug quercetin, which produces antihypoxic and antioxidant action, is developed. Definite morphologic-functional characteristics testify that PCOS in ovaries develops metabolic and structural diseases, which correlate with terms of disease. It has been proved that one of the mechanisms that determines patient's functional ovaries' insufficiency is circulatory and tissue oxygen starvation (hypoxia). The result of the process is increasing formation of responsive oxygen combinations, which initiate enzyme and non-enzyme lipid oxidation. It has been established that excessive lipid peroxide oxidation excretion (POE) leads to destruction of diaphragm structure functionally active cell elements and results to the development of atresia. The lipid enzyme link activation promotes to increase products with vasoconstrictor action (Tromboxan B2 and Leucotrien C4) that intensify hypoxic condition, which increase functional activity of fibroblasts and extend collagen formation, cortex substance fibrosis and arteries hardening. The ultrasound criteria of marked pathological process in ovaries under PCOS that have prognostic meaning while choose the amount of surgical intervention were clearly defined. The regenerative therapy diagrams of women with PCOS after surgical treatment including Kvertsityn preparation with anti-hypoxia and anti-oxygen effect were worked out. The efficiency of the suggested patho-genetic advanced therapy during post-operative period of PCOS women was proved.

Conclusions. In the initial stages of the disease (up to 2 years), changes in the ovaries can be considered as compensatory and adaptive processes, and with the increase in the duration of the disease there comes a stage of irreversible disorders, when the effect of surgical treatment is low. The efficiency of application of the developed regimen therapy scheme with the inclusion of quercetin in the postoperative period in women with PCOS has been proved.

Keywords: polycystic ovary syndrome, morpho-functional status of ovaries, lipid peroxidation, antihypoxants, antioxidants.

*Інформація про авторів знаходиться в редакції.
Дата надходження до редакції 19.10.2018 р.*