

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ქეთევან ბელთაძე

რეპროდუქციული ფუნქცია მოზარდებში დიაგნოსტირებული  
პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის შემდეგ

წარმოდგენილია მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელი: პროფესორი არჩილ ხომასურიძე

თსუ მედიცინის ფაკულტეტი

რეპროდუქტოლოგიის და მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტი

თბილისი 2015



უნივერსიტეტის  
გამომცემლობა

## სარჩევი

შემოკლებები.....	4
შესავალი.....	5
თემის აქტუალობა.....	5
კვლევის ამოცანები.....	10
ნაშრომის მეცნიერული სიახლე.....	11
ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება.....	13
გამოქვეყნებული ნაშრომების სია.....	14
ნაშრომის აპრობაცია.....	15
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	16
1.1. პოლიციისტური საკვერცხის სინდრომი (პსს).....	16
1.1.1. პსს-ის ეტიოლოგია და პათოგენეზი.....	17
1.1.2. პსს-ისკლინიკა და კლინიკური კლასიფიკაცია.....	25
1.1.3. პსს-ის დიაგნოსტიკა.....	27
1.1.4. პსს-ის დიაგნოსტიკის თავისებურებები მოზარდებში.....	29
1.1.5. პსს-ის შრატის ენდოკრინოლოგია.....	32
1.1.6. პსს-ის დიფერენციალური დიაგნოსტიკა.....	37
1.1.7. პსს-ის მკურნალობა.....	40
1.1.8. პსს-ის მკურნალობის თავისებურებები მოზარდებში.....	50
1.1.9. პსს-ის გართულებები.....	51
1.2. ოვარიული რეზერვი (ფერტილობის მარკერები).....	53
თავი 2. კვლევის ობიექტი და მეთოდები.....	59
2.1. კვლევის დიზაინი.....	59
2.2. კვლევის ობიექტი.....	59
2.3. კვლევის მეთოდები.....	61
2.3.1. ჰორმონების რაოდენობრივი განსაზღვრა.....	61
2.3.2. ულტრაბგერითი კვლევის მეთოდი.....	61
2.3.3. სხეულის მასის ინდექსის (სმი) განსაზღვრა.....	62
2.4. რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კითხვარი.....	62
2.5. სტატისტიკური ანალიზი.....	62
თავი 3. კვლევის შედეგები.....	64

3.1 ოვარიული რეზერვის მარკერების (ასაკი, ამჰ, ფმჰ, აფრ) აღწერითი სტატისტიკა (I ჯგ).....	64
3.2. ოვარიული რეზერვის მარკერების ( ამჰ, ფმჰ და აფრ) კორელაციური ანალიზი მთლიან და ცალკეულ ქვეჯგუფებში .....	72
3.3. რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კითხვარში მონაწილე პაციენტთა აღწერითი სტატისტიკა (II ჯგუფი).....	73
თავი 4. მიღებული შედეგების განხილვა .....	77
თავი 5. დასკვნები.....	85
თავი 6. პრაქტიკული რეკომენდაციები.....	86
გამოყენებული ლიტერატურა.....	87
დანართი.....	112

## შემოკლებები

- ამჰ - ანტიმიულერული ჰორმონი
- აფრ - ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა
- ფმჰ - ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი
- მლჰ - მალუთეინიზირებელი ჰორმონი
- აკტჰ - ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი
- E<sub>2</sub> - ესტრადიოლი
- T- ტესტოსტერონი
- DHT - დიჰიდროტესტოსტერონი
- FT- თავისუფალი ტესტოსტერონი
- FAI- თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი
- 17 α OHP – 17 α ჰიდროქსიპროგესტერონი
- DHEA-S – დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატი
- TSH – თირეოტროპული ჰორმონი
- FT<sub>4</sub> – თავისუფალი თიროქსინი
- GnRH – გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონი
- GnRH<sub>a</sub> - გონატოტროპინრილიზინგ ჰორმონის აგონისტი
- პსს- პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომი
- hCG - ადამიანის ქორიონალური გონადოტროპინი
- IVF - ინ ვიტრო განაყოფიერება
- ICSI - ინტრაციტოპლაზმური სპერმის ინექცია
- კოკ - კომბინირებული ორალური კონტრაცეპტივები
- სჰსს – საკვერცხეების ჰიპერსტიმულაციის სინდრომი
- სჰშგ - სექსჰორმონშემბოჭველი გლობულინი
- სმი - სხეულის მასის ინდექსი

## შესავალი

### თემის აქტუალობა

საქართველოში, ისევე, როგორც მთელს მსოფლიოში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომს (პსს) მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს ქალთა უნაყოფობის სტრუქტურაში. იგი გინეკოლოგიის და რეპროდუქტოლოგიის აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს, რეპროდუქციული ასაკის ქალების 4-18%-ში გვხვდება და ანოვულაციური უშვილობის მიზეზებს შორის პირველ ადგილს იკავებს (Moran *et al.*, 2011), მოზარდებში კი, მენსტრუაციული დისფუნქციის და ჰიპერანდროგენიზმის წამყვანი მიზეზია (Blank *et al.*, 2008). მოსახლეობის რეპროდუქციული ჯანმრთელობის გაუმჯობესებას კი საქართველოსთვის აქვს არა მარტო სამედიცინო, არამედ სოციალური და შესაძლოა პოლიტიკური მნიშვნელობაც, ვინაიდან ქვეყანა იმყოფება მძიმე დემოგრაფიულ სიტუაციაში.

პსს თამამად შეიძლება ჩაითვალოს აქტუალურ, პროგრესულად მზარდ დაავადებად. აშშ-ში მისი გავრცელება რეპროდუქციული ასაკის ქალებში შეადგენს 5-7%-ს და ვარაუდობენ კიდევ უფრო ფართოდ გავრცელებას მომავალში.

პსს–თან ასოცირდება, როგორც რეპროდუქციული (უშვილობა, ანოვულაციური და მენსტრუაციული დისფუნქცია, ჰიპერანდროგენიზმი, ჰიპერანდროგენია, თვითნებითი აბორტი, გესტაციური ჰიპერტენზია, გესტაციური დიაბეტი, ნეონატალური გართულებები, ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია), ასევე მეტაბოლური (ვისცერალური სიმსუქნე, ინსულინრეზისტენტობა, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის, ჰიპერტენზია, დისლიპიდემია) დარღვევები. ეს უკანასკნელი კი წარმოადგენს კარდიოვასკულარული დაავადების განვითარების რისკ ფაქტორებს (Fauser *et al.*, 2012).

პსს წარმოადგენს არა მარტო სამედიცინო, არამედ სოციალურ პრობლემას, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მოზარდებში. მითუმეტეს, რომ პსს–ის გავრცელების სიხშირის ზრდა განსაკუთრებით პუბერტატის პერიოდში აღინიშნება (Hassan and Gordon, 2007). აღნიშნული სინდრომისათვის დამახასიათებელი - ჰირსუტიზმი, სიმსუქნე, აკნე, სეზორეა, ალოპეცია მოზარდებში ფსიქოლოგიური სტრესის მიზეზი ხდება და გამოვლინდება მომატებული გაღიზიანებით, დეპრესიით, ცხოვრების

ხარისხის გაუარესებით. იმდენად, რამდენადაც რეპროდუქციული სისტემა სწორედ მოზარდობის პერიოდში ყალიბდება, მნიშვნელოვანია პსს-ის ადრეულ სტადიაზე გამოვლინება და დროული მკურნალობა სინდრომის გართულებების პრევენციის მიზნით.

დღეისათვის, როგორც ზრდასრულ, ასევე მოზარდ პოპულაციაში პსს-ის დიაგნოსტიკის მიზნით გამოიყენება როტერდამის კრიტერიუმები, რომლის მიხედვით პსს დიაგნოსტირდება იმ შემთხვევაში, თუ ჩამოთვლილი 3 კრიტერიუმიდან 2 მაინც არსებობს: 1. ოლიგო-და/ან ანოვულაცია; 2. ჰიპერანდროგენია-კლინიკური და/ან ბიოქიმიური; 3. პოლიციტური საკვერცხეები-ულტრაბგერითი კვლევით 12 ან მეტი ფოლიკული 2-9მმ. დიამეტრით და/ან საკვერცხის მომატებული მოცულობით (> 10მმ<sup>3</sup>). (სხვა პათოლოგიის გამორიცხვის შემდეგ: თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია, ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნე, კუმინგის სინდრომი, 21-ჰიდროქსილაზის დეფიციტით გამოწვეული თირკმელზედა ჯირკვლის ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმები, ანდროგენული მედიკამენტების მიღება ან მათი ქარბი დოზით გამოყენება, ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია, ჰიპერპროლაქტინემია) (Fauser *et al.*, 2004).

ზემოთაღნიშნული კრიტერიუმებიდან გამოდინარე ჩამოთვლილი კლინიკური მახასიათებლები საკმაოდ ბევრ ფენოტიპს იძლევა, ხოლო როცა ამას ინსულინრეზისტენტობა, სიმსუქნე, ეთნიკურობა და სხვა ფაქტორები ემატება ფენოტიპების რაოდენობა კიდევ უფრო იზრდება.

ანდროგენების სინთეზის მატება, ფოლიკულოგენეზის დარღვევა და ინსულინრეზისტენტობა წარმოადგენს მოლეკულური მექანიზმების დეფექტების გამოვლინებას, რომელიც საფუძვლად უდევს პსს-ის განვითარებას (Goodarzi and Azziz, 2006; Diamanti-Kandarakis, 2008).

ზემოთაღნიშნული მექანიზმების გამო ვლინდება პსს-თვის დამახასიათებელი კარდინალური ნიშანი - ქრონიკული ანოვულაცია. მიუხედავად იმისა, რომ ანოვულაცია არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლის თანმდევია, მისი არსებობა აღწერილია რეგულარული ციკლის მქონე პაციენტების 21%-ში (Carrell and Peterson, 2010). პსს-ის მქონე პაციენტებში მორფოლოგიურად დადასტურებულია მრავლობითი

ანტრალური ფოლიკულების არსებობა, ისინი დისფუნქციონალურია, მაგრამ მათი უმეტესობა შეიცავს სიცოცხლის უნარიან ოოციტს. ანტრალური ფოლიკულები „არც ატრეზიულია და არც აპოპტოზური, უბრალოდ მათი განვითარებაა შეჩერებული“, შესაბამისად არ ხდება დომინანტური ფოლიკულის მომწიფება (Homburg, 2001). ანოვულაციის მიზეზის მრავალფეროვნება განაპირობებს პსს-ის სინდრომის პათოგენეზის მრავალფეროვნებას, რაც უფლებას გვაძლევს პსს განვიხილოთ, როგორც ქრონიკული ანოვულაციის საბოლოო ეტაპი (Fritz and Speroff, 2010).

ტერმინი „ოვარიული რეზერვი“ ეს არის საკვერცხის ფუნქციური მდგომარეობა, რომელიც განსაზღვრავს მის უნარს წარმოქმნას „ჯანმრთელი“ ფოლიკული და შემდგომში სრულყოფილი კვერცხუჯრედი. იგი მნიშვნელოვანი ფაქტორია დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების პრედიქციაში (Chie *et al.*, 2008, Mashiach *et al.*, 2010). საკვერცხეების რეზერვის შეფასების ცვლადებია: ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი (ფმჰ), ანტიმიულერული ჰორმონი (ამჰ), ინჰიბინ B, ტრანსვაგინალური ულტრაბგერით დათვლილი ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა (აფრ) და საკვერცხეების მოცულობა (Macklon and Fauser, 2005, Maheshwari *et al.*, 2009). ბოლო წლებში ამჰ გამოიოყენება, როგორც საკვერცხეების რეზერვის საუკეთესო მარკერი და საკვერცხეების სტიმულაციაზე პასუხის პრედიქტორი ინ ვიტრო განაყოფიერების დროს, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (Barad *et al.*, 2009, Fiçicioglu *et al.*, 2006, Visser *et al.*, 2006). ამჰ გამოიმუშავდება პრე-ანტრალური და ანტრალური ფოლიკულების გრანულოზურ უჯრედებში. რაც უფრო ბევრია აფრ, მით უფრო მაღალია ამჰ-ის დონე. ვინაიდან პსს-ის მქონე პაციენტებს აფრ უფრო ბევრი აქვთ, ამჰ-ის რაოდენობა შესაბამისად მაღალია. ამჰ-ის მთავარი ფუნქცია არის პრიმორდიალური ფოლიკულების ზრდის დათრგუნვა, რაც მნიშვნელოვანია დომინანტური ფოლიკულის სელექციისთვის. ასაკთან ერთად საკვერცხეების რეზერვი მცირდება, მაშასადამე ფოლიკულების რაოდენობის და კვერცხუჯრედების ხარისხის კლებასთან ერთად ქვეითდება ქალის რეპროდუქციული ფუნქცია.

რამდენადაც პსს ენდოკრინულ დარღვევებს შორის საკმაოდ გავრცელებული და აქტუალური პრობლემაა პუბერტატულ და რეპროდუქციულ ასაკის ქალთა შორის, იგი

იმსახურებს მკვლევართა ფართო წრეების ყურადღებას ეტიოლოგიის, პათოგენეზის, დიაგნოსტიკის და განსაკუთრებით მკურნალობის თვალსაზრისით.

პსს დღემდე რჩება, როგორც სინდრომი - გამოცანა, ვინაიდან მისი დიაგნოსტიკა და მკურნალობა დისკუსიის საგანს წარმოადგენს, რაც გამოწვეულია ამ ჰეტეროგენული პათოლოგიის ეტიოლოგიის და პათოგენეზის ბოლომდე შეუსწავლელივით, კლინიკური და დიაგნოსტიკური მონაცემების მრავალფეროვნებით, რაც დამოკიდებულია ასაკზე, გენოტიპზე, ეთნიკურობაზე, ცხოვრების წესზე, სხეულის მასაზე.

ჯერ კიდევ რჩება მრავალი გადაუწყვეტელი საკითხი მკურნალობის ეფექტურობის თვალსაზრისით, რაც პირდაპირ კავშირშია პსს-ის პათოგენეზთან და სტრუქტურულ ძვრებთან, რომლებიც განაპირობებენ დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობას ერთის მხრივ და დარღვეული მენსტრუაციული ციკლის და რეპროდუქციული ფუნქციის აღდგენას მეორეს მხრივ.

განსაკუთრებით ყურადღებას იმსახურებს პსს-ის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა მოზარდებში. ხშირად საკმაო სირთულეს წარმოადგენს პსს-ის და ფიზიოლოგიური პუბერტატის დიფერენცირება, რაც იწვევს პსს-ის დაგვიანებულ დიაგნოსტიკას.

საქართველოში, 1984-1990 წლებში პსს-ის მქონე მოზარდებში მკურნალობის ქირურგიული მეთოდი გამოიყენებოდა მძიმე კლინიკური სიმპტომების დროს (მძიმე ჰირსუტიზმი, აციკლური სისხლდენა). საკვერცხის სოლისებრი რეზექციის ან ლაპაროსკოპიული „დრილინგი“ არჩევა დამოკიდებული იყო პსს-ის კლინიკურ გამოვლენაზე. უფრო მძიმე შემთხვევებში უპირატესობა სოლისებრ რეზექციას ენიჭებოდა (Khomasuridze *et al.*, 1999).

ბოლო წლებში საკვერცხეების ლაპაროსკოპიული „დრილინგი“ გამოიყენება პსს-ის მქონე უშვილო ქალებში, როდესაც მედიკამენტური მკურნალობა უშედეგოა, ვინაიდან იგი იწვევს საკვერცხის ქსოვილის დაზიანებას და ამცირებს მის რეზერვს. ეს უკანასკნელი კორელირებს ოპერაციული ჩარევის შედეგად დაზიანებული/ამოღებული საკვერცხის ქსოვილის რაოდენობასთან და მისი სისხლძარღვოვანი სისტემის დაზიანებასთან (Fernandez *et al.*, 2011).



ლიტერატურაში პსს-ის მქონე პუბერტატული ასაკის პაციენტების რეტროსპექტული ანალიზისადმი ერთეული კვლევებია მიძღვნილი, შეუსწავლელია პსს-ის სპეციფიური დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები აღნიშნულ ასაკობრივ ჯგუფში, მკურნალობის თავისებურებები, დრო, რომელიც საჭიროა ფიზიოლოგიურად რეგულარული მენსტრუაციის ჩამოყალიბებისათვის. რეტროსპექტული კვლევების ნაკლებობა ასევე ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენებასთან დაკავშირებით მოზარდ პოპულაციაში. გაურკვეველია, აქვთ თუ არა პსს-ის მქონე პაციენტებს საკვერცხეების უკეთესი რეზერვი გვიან რეპროდუქციულ ასაკში და როგორია მათი რეპროდუქციული ფუნქცია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით პუბერტატის პერიოდში ნამკურნალები პსს-ის შემდეგ. (Fauser *et al.*, 2012).

ამრიგად, მეტად მნიშვნელოვანია პსს-ის მკურნალობის თავისებურებების განსაზღვრა მოზარდებში ოვარიული რეზერვის და რეპროდუქციული ფუნქციის შეფასების საფუძველზე გვიან რეპროდუქციულ ასაკში.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა: რეპროდუქციული პოტენციალის და გამოსავლის შეფასება გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, მოზარდობის პერიოდში ჩატარებული პსს-ის მკურნალობის ტიპების მიხედვით.

## კვლევის ამოცანები:

- ✓ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (35–45 წელი) პუბერტატის პერიოდში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მედიკამენტური და ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ ოვარიული რეზერვის შეფასება (ამჰ, აფრ, ფმჰ) და მათი შედარება ამავე ასაკობრივი ჯგუფის ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტების მაჩვენებლებთან, სადაც უშვილობა არ იყო დაკავშირებული ოვულაციის დარღვევებთან;
- ✓ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში მოზარდობის პერიოდში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობის შემდეგ ოვარიული რეზერვის ტესტების მაჩვენებლებს შორის (ამჰ, აფრ, ფმჰ) კორელაციების დადგენა და ამათგან ოვარიული რეზერვის შეფასების თვალსაზრისით ყველაზე სანდო მარკერების გამოყოფა, მკურნალობის ტიპების მიხედვით ცალკეულ და საკონტროლო ქვეჯგუფებში (I ქვეჯგუფი - მედიკამენტური მკურნალობის შემდეგ; II ქვეჯგუფი - ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ; III ქვეჯგუფი - ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტები არაოვულაციური დარღვევებით);
- ✓ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში პუბერტატის პერიოდში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობის შემდეგ მენსტრუაციული ციკლის თავისებურების განსაზღვრა და შედარება პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების მონაცემებთან;
- ✓ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში მოზარდობის პერიოდში ჩატარებული პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობის შემდეგ თვითნებითი აბორტების სიხშირის შეფასება და შედარება პრაქტიკულად ჯანმრთელ ქალების მაჩვენებლებთან;
- ✓ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში მოზარდობის პერიოდში ჩატარებული პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობის შემდეგ სპონტანური ორსულობების სიხშირის შეფასება და შედარება პრაქტიკულად ჯანმრთელ ქალების მაჩვენებლებთან;

- ✓ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში მოზარდობის პერიოდში ჩატარებული პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობის შემდეგ ცოცხლადშობადობის სიხშირის შეფასება და შედარება პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების მაჩვენებლებთან.

## ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

- ✓ პირველად მოხდა ოვარიული რეზერვის შეფასება გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, რომელთაც მოზარდობის პერიოდში ჩატარდათ პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობა. სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება აღმოჩნდა ოვარიული რეზერვის მარკერების (ამჰ, ფმჰ, აფრ) მაჩვენებლების მიხედვით სხვადასხვა ქვეჯგუფში. კერძოდ, ამჰ-ის მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა კონსერვატიული მკურნალობის შემდეგ (I ქვეჯგუფში) ქირურგიული მკურნალობის შემდგომ პაციენტებსა (II ქვეჯგუფი) და ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში მონაწილე პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც არ აღენიშნებოდათ ოვულაციის დარღვევა (III ქვეჯგუფი). ეს მაჩვენებელი აგრეთვე სარწმუნოდ მაღალი იყო III ქვეჯგუფში II-სთან შედარებით. აფრ-ის მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი იყო I ქვეჯგუფში III-სთან შედარებით და III-ში II ქვეჯგუფთან შედარებით. შესაბამისად დადგინდა, რომ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, რომელთაც პუბერტატის პერიოდში ჩატარდათ პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მედიკამენტური მკურნალობა ოვარიული რეზერვი სარწმუნოდ მაღალია ქირურგიული მეთოდით ნამკურნალებ პაციენტებთან და ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში მონაწილე პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც არ აღენიშნებოდათ ოვულაციის დარღვევა;
- ✓ პირველად დადგინდა კორელაციური კავშირები ოვარიული რეზერვის სხვადასხვა ტესტების მაჩვენებლებს შორის გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (35–45 წელი) პუბერტატის პერიოდში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობის შემდეგ და ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში მონაწილე პაციენტებში არაოვულაციური დარღვევებით. კერძოდ: ამჰ-ის მაჩვენებლები უარყოფითად და სტატისტიკურად

სარწმუნოდ კორელირებს ფმკ-ის და დადებითად - აფრ-ის მაჩვენებლებთან. ფმკ-ს და აფრ-ს შორის ზომიერი უარყოფითი და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირია. ყველაზე მჭიდრო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა ამკ-ის მაჩვენებლებსა და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის. ცალკეულ ქვეჯგუფებში ჩატარებულმა კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ამკ და აფრ სტატისტიკურად სარწმუნოდ დადებითად კორელირებს გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალების სამივე ქვეჯგუფში. ფმკ-ის და ამკ-ის, ასევე ფმკ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი კორელაციური კავშირი გამოვლინდა სამივე ქვეჯგუფში. დადგინდა, რომ ამკ-ის მაჩვენებლები მჭიდრო კორელაციურ კავშირშია აფრ-სთან. ამდენად, დადგინდა, რომ ამკ-ს და აფრ-ს აქვთ ერთნაირი და სარწმუნო პროგნოზული ღირებულება საკვერცხების რეზერვის შეფასებაში პუბერტატის პერიოდში ჩატარებული პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის როგორც მედიკამენტური, ასევე ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ;

- პირველად განისაზღვრა პუბერტატის პერიოდში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის შემდეგ მენსტრუაციული ციკლის თავისებურებანი: საკვლევ ჯგუფში მენარხეს საშუალო ასაკი არ განსხვავდებოდა პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების მაჩვენებლებისაგან. საკონტროლო ჯგუფის წევრების 72.5%-ს ჩამოუყალიბდა რეგულარული მენსტრუაციული ციკლი მენარხედან ერთი წლის შემდეგ, ხოლო 97.5%-ს ორი წლის შემდეგ. გვიან რეპროდუქციულ ასაკში მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობა თანაბრად შემცირდა საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფში. ასევე არ იყო განსხვავება მენსტრუაციული ციკლის რაოდენობებს შორის საკვლევ ჯგუფსა და საკონტროლო ჯგუფში;
- პირველად ჩატარდა შორეული რეპროდუქციული შედეგების ანალიზი გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში მოზარდობის პერიოდში ჩატარებული პსს-ის მკურნალობის შემდეგ. დადგინდა, რომ თვითნებითი აბორტების, სპონტანური ორსულობების და ცოცხლადშობადობის სიხშირე არ განსხვავდებოდა პრაქტიკულად ჯანმრთელ, ნორმალური რეპროდუქციული ფუნქციის მქონე ქალების მონაცემებისაგან.

## ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

- მოზარდობის პერიოდში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მედიკამენტური მკურნალობის შედეგად გვიან რეპროდუქციულ ასაკში უკეთესი ოვარიული რეზერვის არსებობა ქირურგიული მეთოდით ნამკურნალებ პაციენტებთან შედარებით მნიშვნელოვანს ხდის პრიორიტეტი მიენიჭოს მედიკამენტურ მკურნალობას;
- გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში პუბერტატის პერიოდში ჩატარებული პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობის შემდეგ, ისევე, როგორც იმავე ასაკის ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში მონაწილე არაოვულაციური დარღვევების მქონე პაციენტებში რეპროდუქციული პოტენციალის შეფასების მიზნით მნიშვნელოვანია ამჰ–ის განსაზღვრა აფრ–თან კომბინაციაში;
- მოზარდობის პერიოდში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის დროულ დიაგნოსტიკას და სათანადო მკურნალობას დიდი მნიშვნელობა აქვს რეპროდუქციული ფუნქციის გაუმჯობესების მიზნით, რამდენადაც ეს არის თვითნებითი აბორტების სიხშირის შემცირების, სპონტანური ორსულობებისა და ცოცხლადშობადობის მაჩვენებლების გაზრდის აუცილებელი წინაპირობა;
- მოზარდებში კლინიკო-ეპიდემიოლოგიური კვლევები მნიშვნელოვანია პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომისთვის დამახასიათებელი რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევების ადრეულ სტადიაზე გამოვლინების მიზნით, შემდგომში რეპროდუქციული ფუნქციის გაუმჯობესებისა და უშვილობის პროფილაქტიკისთვის.

## გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

Ovarian Reserve in the Women of Late Reproductive Age by the Method of Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). Iranian Journal of Reproductive Medicine. In press.

Assessment of ovarian reserve in the Women of Late Reproductive Age after Treatment of PCOS in Adolescence. Proceeding Book of the XVI World Congress on Human Reproduction 2015. Berlin, Germany, March 18 - 21; 2014. In press.

Ovarian Reserve in the Women of Late Reproductive Age After the Conservative Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) in Adolescence. Акушерство, гинекология и репродукция. Том 8, №4; 2014. In press.

Diagnostic Features of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. Georgian Medical News. N

Ovarian Reserve in the Women of Reproductive age by the Method of Treatment of Polycystic Ovary syndrome (PCOS) in Adolescence. Proceeding Book of the XII Annual Meeting of Androgen Excess and PCOS society. Oct 22-23, 20014, Kauai, HI, USA.

## ნაშრომის აპრობაცია

### *ნაშრომის ფრაგმენტების აპრობაცია განხორციელდა:*

თსუ მედიცინის ფაკულტეტის კოლოქვიუმები (2011 - 2014 წლ);

მედიკოსთა 33-ე საერთაშორისო სკოლა-კონფერენცია „ბაკურიანი – 2013“,  
„თანამედროვე კლინიკური მედიცინა – მიღწევები და უახლესი ტექნოლოგიები“,  
24.02.13-01.03.13, ბაკურიანი, საქართველო.

ანდროგენების სიჭარბისა და პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის საზოგადოების  
მე-12 ყოველწლიური შეხვედრა 22-23.10.2014 წ. კაუაი, ჰავაი, ა.შ.შ. Androgen Excess and  
PCOS society XII Annual Meeting. Oct 22-23, 2014, Kauai, HI, USA.

ადამიანის რეპროდუქციის მე-16 მსოფლიო კონგრესი, 18-21.03.15 წ. ბერლინი,  
გერმანია. 16<sup>th</sup> World Congress on Human Reproduction. March 18-21, 2015, Berlin,  
Germany.

# თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

## 1.1 პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომი (პსს)

პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომი (პსს) არის სიმპტომების ჰეტეროგენული კოლექცია, რომელთა ვარიაციები განაპირობებს სინდრომის მსუბუქ ან მძიმე გამოვლინებას რეპროდუქციული, ენდოკრინული, მეტაბოლური დარღვევების სახით (Balen *et al.*, 2005). აღნიშნული სინდრომის ძირითადი მახასიათებლებია: მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა (ოფსომენორეა ან ამენორეა, ოლიგოოვულაცია ან ანოვულაცია), ჰიპერანდროგენია (ჰირსუტიზმი, აკნე, ალოპეცია) და სიმსუქნე. პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომი სხვადასხვა ავტორების მიხედვით რეპროდუქციული ასაკის ქალების 4-18%-ში გვხვდება (Moran *et al.*, 2011). იგი არის ანოვულაციური უშვილობის ყველაზე გავრცელებული მიზეზი.

პსს თამამად შეიძლება ჩაითვალოს აქტუალურ, პროგრესულ დაავადებად. აშშ-ში მისი გავრცელება რეპროდუქციული ასაკის ქალებში შეადგენს 5-7%-ს და ვარაუდობენ კიდევ უფრო ფართოდ გავრცელებას მომავალში.

პსს გინეკოლოგიურ ენდოკრინოლოგიაში პირველი პათოლოგიაა, რომლის შესახებაც გაჩნდა ცნობები. 1864 წელს კლობმა აღწერა პოლიცისტური საკვერცხის რეზექციის შემდგომ პაციენტის მდგომარეობის გაუმჯობესება. აღნიშნული სინდრომის კლინიკური სურათი რუსეთში პირველად 1893 წ. პროფესორმა კ.ფ. სლავიანსკიმ აღწერა. 1915 წ. ხაჩკარუზოვმა აღმოაჩინა მენსტრუაციული ციკლის დარღვევის მქონე ხუთ ქალში საკვერცხეების ორმხრივი გადიდება 2-3ჯერ, რომელთაც ჩაუტარდათ ოპერაცია საშვილოსნოსგარე ორსულობაზე ეჭვის გამო. 1928 წ. ს.კ. ლესნოიმ გამოაქვეყნა ნაშრომი ოლიგო-, ამენორეის მქონე პაციენტებში წარმატებული მკურნალობის შესახებ საკვერცხეების სოლისებრი რეზექციის გზით (Lesnoy, 1928). პოლიცისტური საკვერცხეებისათვის დამახასიათებელი ჰისტოლოგიური სურათი



1930 წ. აღწერა ე.ე. გიგოვსკიმ. მთავარი პუბლიკაცია პსს-ის შესახებ ეკუთვნის ამერიკელ გინეკოლოგებს: ირვინგ ფრეილერ შტეინს (1887-1976 წწ.) და მაიქლ ლეო ლევენტალს (1901-1971 წწ.). ისინი ერთად მოღვაწეობდნენ ჩიკაგოში, მაიქლ რიზის ჰოსპიტალში (Dastur and Tank, 2010). მე-20 საუკუნის 20-იან წლებში ცნობილი იყო, რომ მსუქან ქალებს ამენორეით, არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლით, ჰირსუტიზმით ხშირად აღენიშნებოდათ უშვილობა. შტეინმა და ლევენტალმა ასეთ პაციენტებში ქირურგიული ჩარევისას აღმოაჩინეს 2-4 ჯერ გადიდებული საკვერცხეები, რაც საფუძვლად დაედო მათ პირველ პუბლიკაციას (Stein and Leventhal, 1935). მოგვიანებით მათ მიერ აღწერილ სიმპტომკომპლექსს შტეინ-ლევენტალის სინდრომი ეწოდა. დღესდღეობით კი იგი წარმოადგენს მხოლოდ ისტორიულ ინტერესს, ვინაიდან პსს-თვის დამახასიათებელი სიმპტომები მრავალფეროვანია და მათი ვარიაციები კიდევ უფრო მეტად ვარიაბელური.

### **1.1.1. პსს-ის ეთიოლოგია და პათოგენეზი**

პსს-ის ეთიოლოგია და პათოგენეზი დისკუსიის საგანს წარმოადგენს. ზოგიერთი კვლევის მიხედვით იგი მიჩნეულია, როგორც X ქრომოსომასთან შეჭიდული პოლიგენური პათოლოგია (Hickey *et al.*, 2006). გამომდინარე იქედან, რომ აღნიშნული სინდრომი ჰეტეროგენური და პოლიგენურია, არსებობს პსს-ის სხვადასხვა პათოგენეზური რგოლი, რომელთა საბოლოო შედეგი უმეტესწილად არის ჰიპერანდროგენია, რომლის კლინიკური გამოვლინებებია: აკნე, ჰირსუტიზმი, ვირილიზაცია და რა თქმა უნდა რეპროდუქციული დისფუნქცია.

სტეროიდების ბიოსინთეზი თირკმელზედა ჯირკვლებში და საკვერცხეებში. ჰიპერანდროგენიის მქონე პაციენტების დაახლოებით 80-90%-ს აქვს პსს. აღნიშნული სინდრომის მქონე პაციენტების 70%-ს აღენიშნება თავისუფალი ტესტოსტერონის (FT), 20-30%-ს კი დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის (DEA-S) მომატება. ქალის ორგანიზმში ანდროგენების 25%-ის სინთეზი მიმდინარეობს საკვერცხეებში, 25%-თირკმელზედა ჯირკვლებში, დანარჩენი კი სინთეზირდება პერიფერიულ ქსოვილებში (კანი და ცხიმოვანი ქსოვილი), სადაც ხდება უფრო სუსტი ანდროგენების გარდაქმნა ძლიერ ანდროგენებად: ტესტოსტერონი კონვერტირდება დიჰიდროტესტოსტერონად 5 $\alpha$ -რედუქტაზას ზეგავლენით, ანდროსტენდიონისა და

დეჰიდროეპიანდროსტერონის ნაწილის გარდაქმნა ტესტოსტერონად. არსებობს ხუთი სახის ანდროგენი: ტესტოსტერონი (T), დეჰიდროტესტოსტერონი (DHT), ანდროსტენდიონი, დეჰიდროეპიანდროსტერონი (DEA) და დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატი (DEA-S). მათგან მოქმედების მიხედვით ძლიერი ანდროგენებია T და DHT, მხოლოდ მათ აქვთ ანდროგენული რეცეპტორების აქტივაციის უნარი. საკვერცხეებში სინთეზირდება მოცირკულირე ტესტოსტერონის 25%, ანდროსტენდიონის 50%, დეჰიდროეპიანდროსტერონის 20%.

ყოველ ზრდად ფოლიკულში არის უჯრედების ორი პოპულაცია: ინტერსტიციალური და გრანულოზური. ანდროგენების სინთეზი მიმდინარეობს 3 სახის ინტერსტიციალურ უჯრედებში: თეკაინტერსტიციალური, მეორადი ინტერსტიციალური და თეკალუთეინური. გრანულოზურ უჯრედებში კი მიმდინარეობს ანდროგენების არომატიზაცია ესტროგენებად. საკვერცხისმიერი ჰიპერანდროგენიის მარკერი არის T-ის სეკრეციის მომატება, თუმცა არა ძირითადი, ვინაიდან თირკმელზედა ჯირკვლის მიერ ხდება ასევე 50% ანდროსტენდიონის სეკრეცია, რომელიც პერიფერიულად გარდაიქმნება ტესტოსტერონად. საკვერცხეების ნორმალური ფუნქციონირებისათვის ანდროგენების ბიოსინთეზი აუცილებელია, ვინაიდან წარმოადგენენ ესტროგენების წინამორბედს და გარკვეულ როლს ასრულებენ ფოლიკულოგენეზში. ანდროგენების სინთეზი საკვერცხეებში კონტროლდება გონადოტროპული ჰორმონებით ესტრადიოლთან უკუკავშირის პრინციპით, ასევე ინსულინით.

თირკმელზედა ჯირკვლებში სინთეზირდება DHEA-S, დეჰიდროეპიანდროსტერონის 80%, ანდროსტენდიონის 25% და T-ის 25 %. DHEA-S საკვერცხეებში არ სინთეზირდება და მამასადამე არის თირკმელზედა ჯირკვლისმიერი ჰიპერანდროგენიის მარკერი. თირკმელზედა ჯირკვლების მიერ ანდროგენების სინთეზი კონტროლდება ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით (აკტჰ). პსს-ის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ სხეულის ნორმალური მასა და თირკმელზედა ჯირკვლისმიერი ჰიპერანდროგენია, ანდროგენების ჰიპერპროდუქცია შეიძლება აიხსნას გენეტიკურად განპირობებული ციტოქრომ P450c17-ის დისრეგულაციით, კერძოდ მისი სინთეზის მომატებით. ციტოქრომ P450c17 მნიშვნელოვან როლს

ასრულებს ანდროგენების სინთეზში, როგორც საკვერცხეებში, ასევე თირკმელზედა ჯირკვალში, კერძოდ ააქტიურებს 17 ჰიდროქსილაზას და 17,20 ლიაზას. 17 ჰიდროქსილაზა პროგესტერონს გარდაქმნის 17 ჰიდროქსიპროგესტერონად, რომელიც 17,20 ლიაზის ზემოქმედებით გარდაიქმნება ანდროსტენდიონად, ეს უკანასკნელი კი 17β რედუქტაზას ზემოქმედებით გარდაიქმნება ტესტოსტერონად (Sabakhtarashvili and Gulbani, 2005).

ჯანმრთელ ქალებში T-ის 80% დაკავშირებულია სექსჰორმონშემბოჭველ გლობულინთან (სჰშგ), 19%- ალბუმინთან და მხოლოდ 1% ცირკულირებს თავისუფლად სისხლის ნაკადში. ანდროგენიზაციის კლინიკური გამოვლინება დამოკიდებულია თავისუფალი ანდროგენების მომატებაზე (ანუ სჰშგ-ის დაქვეითებაზე). სჰშგ-ის მომატებას იწვევს: ესტროგენები, ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები, ორსულობა, ესტროგენების შემცველი პრეპარატები. სჰშგ-ის შემცირებას იწვევს: ანდროგენები, სინთეზური პროგესტინები (ნორეთინდრონი, ნორგესტრელი, დეზოგესტრელი, ნორგესტიმატი), გლუკოკორტიკოიდები, ზრდის ჰორმონი, ჰიპერინსულინემია, სიმსუქნე, აკრომეგალია, ჰიპოთირეოზი.

მოცირკულირე T-ის უმეტესობა ღვიძლში მეტაბოლიზირდება ანდროსტერონად და ეთიოქონალონოლად და ექსკრეტირდება შარდში 17-კეტოსტეროიდების სახით, რომელთა 20-30% არის ტესტოსტერონის, დანარჩენი კი - თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდების მეტაბოლიზმის პროდუქტი (Gupta and Chia, 2007). ფიზიოლოგიური ორსულობისას T მატულობს, დროული გესტაციისათვის აღწევს 600-800 ng/d. სჰშგ-ის და პლაცენტური არომატიზაციის მომატება იცავს დედას და ნაყოფს ასეთი მდგომარეობისაგან. პლაცენტური არომატაზას დეფიციტი მუცლადყოფნის პერიოდში მდედრობითი სქესის ნაყოფში იწვევს ჰიპერანდროგენიას, შედეგად კი ვითარდება ვირილიზაცი - გარეთა სასქესო ორგანოების მამაკაცური ტიპით ჩამოყალიბება. პოსტნატალურ პერიოდში ორგანიზმი ნაკლებ მგრძნობიარეა ჰიპერანდროგენიის მიმართ, ვიდრე ნაყოფი და გამოვლინდება ჰირსუტიზმით, აკნეთი, ალოპეციით, კლიტორის ზრდით, სეზორეით და ხმის დაბოხებით, ოლიგო-, ამენორეით, ანოვულატორული უშვილობით, ორსულობის შენარჩუნების პრობლემებით.

ანდროგენული რეცეპტორები გვხვდება სხვადასხვა ქსოვილებში: ჩონჩხის კუნთებში, კანში, გასტროინტესტინალურ და უროგენიტალურ ტრაქტში, ძვლებში, ტვინში, კარდიოვასკულარულ სისტემაში, პლაცენტაში, ცხიმოვან ქსოვილებში. აღნიშნულ ქსოვილებში ანდროგენების მოქმედება სრულად არ არის შესწავლილი (Davison and Bell, 2006). ტვინში ანდროგენული რეცეპტორების უმეტესობა განლაგებულია ჰიპოთალამუსის პრეოპტიკურ არეში. ზოგიერთი არე შეიცავს  $5\alpha$  რედუქტაზას და არომატაზას, რომლებიც T-ს გარდაქმნიან DHT ან ესტრადიოლად ( $E_2$ ).

ცნობილია ანდროგენების ზეგავლენა სექსუალურ ფუნქციაზე. ქალები, რომლებიც დებულობენ ანტიანდროგენულ პრეპარატებს აღენიშნებათ დაქვეითებული სექსუალური ფუნქცია, მაშინ, როცა T იწვევს ლიბიდოს მომატებას და სექსუალური ფუნქციის გაუმჯობესებას (Appelt and Strauss, 1984), (Buster *et al.*, 2005). ჰიპერანდროგენიამ შეიძლება გამოიწვიოს ტვინის კოგნიტურ ფუნქციის დარღვევა; ასე მაგ., ქალებს, რომელთაც უკეთდებოდათ T-ის ინექციები, აღენიშნათ აგრესიული ქცევა (Sherwin and Gelfand, 1985).

ანდროგენები პირდაპირი და ასევე ესტროგენებად არომატიზაციის გზით აძლიერებს ოსტეოსინთეზს და ძვლების ეპიფიზური ზონების გაძვალებას. ანდროგენების დაბალი შემცველობა დაკავშირებულია ძვლების განლევასთან სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში. ანდროგენები აძლიერებენ თმის ზრდას, ცხიმოვანი ჯირკვლების სეკრეციას, ცილების სინთეზს, კუნთოვანი მასის ზრდას. ანდროგენული რეცეპტორები განთავსებულია სარძევე ჯირკვლების ეპითელიარულ უჯრედებში. ანდროგენები მოქმედებენ სარძევე ჯირკვალზე როგორც პირდაპირი, ასევე ესტროგენებად არომატიზაციის გზით. ცნობილია, რომ ჰიპერანდროგენია პირდაპირი მოქმედების გზით იწვევს სარძევე ჯირკვლის ატროფიას. გამოკვლეულია, რომ დეჰიდროეპიანდროსტერონი და T იცავს მდედრობითი სქესის მაიმუნებს სარძევე ჯირკვლების პროლიფერაციული დაავადებებისაგან. საწინააღმდეგო ეფექტს იწვევს ანტიანდროგენული ფლუტამიდი, რომელიც იგივე მაიმუნებს მისცეს.

ენდომეტრიუმის ესტროგენებით სტიმულაცია არის ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიისა და საბოლოოდ კიბოს განვითარების რისკ ფაქტორი. *in vitro* კვლევაში ნაჩვენებია, რომ ანდროგენებს აქვთ მაინჰიბირებელი მოქმედება ენდომეტრიუმის პროლიფერაციაზე.

ანდროგენების ბიოლოგიური მოქმედება გამოიხატება ასევე ანტრალური ფოლიკულების ზრდის შეჩერებით, გრანულოზურ უჯრედებში ინჰიბინის წარმოქმნის სტიმულაციით.

ანდროგენები მარტივი დიფუზიის საშუალებით აღწევენ სამიზნე უჯრედის ციტოპლაზმაში, სადაც უკავშირდებიან და ააქტიურებენ ანდროგენულ რეცეპტორებს. ანდროგენრეცეპტორული კომპლექსი უკავშირდება დნმ-ის სპეციფიურ ნაწილს და ასტიმულირებს რნმ-ის სინთეზს, რომელიც თავის მხრივ ააქტიურებს იმ ენზიმების და პროტეინების პროდუქციას, რომლითაც გამოიხატება ანდროგენული ეფექტი.

როგორც ზემოთ ავლინშნეთ ანდროგენები იწვევს ცხიმოვანი ჯირკვლების სტიმულაციას (სებორეა) და ჰირსუტიზმს. არსებობს 2 ტიპის თმა: ველუსი (ღინღი) - მოკლე, უპიგმენტო და ტერმინალური - სქელი, პიგმენტირებული. ჰირსუტიზმი, რომელიც პსს-ის მქონე პაციენტების 65%-ში გვხვდება არის ტერმინალური გათმინება კანის ანდროგენდამოკიდებულ ნაწილებზე (ბოქვენი, იღლია, სახე, გულმკერდი და სხვ.). ჰირსუტიზმის კლინიკური გამოვლინება მეტწილად გენეტიკურად არის განპირობებული. რაც უფრო მაღალია ანდროგენების შემცველობა, მით მეტად არის გამოხატული ღინღლის გარდაქმნა ტერმინალურ თმებად. ჰირსუტიზმი გვხვდება ჰიპერანდროგენიის 70-80%.

ჰიპერანდროგენიის კლინიკური გამოვლინებაა ასევე აკნე. ჰიპერანდროგენია იწვევს ცხიმის გაძლიერებულ ექსკრეციას, ეპითელიუმის ჰიპერკერატოზს, შედეგად თმის ფოლიკულის დახშობას, რაც ხელსაყრელი პირობაა *Propionibac-terium acnes* პროლიფერაციისათვის. აღნიშნული ბაქტერიის ლიპაზა იწვევს ცხიმის ჰიდროლიზს გლიცეროლად და თავისუფალ ცხიმოვან მჟავებად, რომლებიც ანთებადნი არიან. ცხიმის გამოყოფა განსაკუთრებით იზრდება პრეპუბერტატულ პერიოდში, როცა DHEA-S მომატებულია. პირებს, რომელთაც არა აქვთ ანდროგენების მიმართ მგრძობელობა ცხიმი არ გამოეყოფათ და შესაბამისად არ ვითარდება აკნე. უნდა აღინიშნოს, რომ ალოპეცია და აკნე არა მხოლოდ ჰიპერანდროგენიის გამოვლინებაა და მოითხოვს დერმატოლოგისა და ენდოკრინოლოგის კონსულტაციას.

ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტებში ნორმალური მენსტრუაციული ციკლი არ გამოირიცხავს ჰიპერანდროგენიას. პაციენტთა 40%-ს ჰირსუტიზმით აქვს

რეგულარული მენსტრუაციული ციკლი, რომელთა ნახევარს აღნიშნება ანდროგენების მომატება. ჰირსუტიზმისაგან უნდა განვასხვავოთ ჰიპერტრიქოზი, რომელიც არის არაანდროგენდამოკიდებული კანის ნაწილების ჭარბთმიანობა. ჰირსუტიზმის შეფასებისას გათვალისწინებული უნდა იქნას ეთნიკური ჯგუფობრივობა და გენეტიკური თავისებურებანი.

დღესდღეობით არსებული მონაცემებით პსს-ის ყველაზე მნიშვნელოვან პათოგენეზურ რგოლს წარმოადგენს ინსულინრეზისტენტობა (Sabakhtarashvili and Gulbani, 2005), (Dunaif *et al.*, 2008). იგი არის ორგანიზმის სუსტი ბიოლოგიური პასუხი ინსულინის სათანადო დონეზე. როგორც ვიცით ინსულინი გამოიმუშავდება პანკრეასის მიერ ორგანიზმში გლუკოზის დონის დასარეგულირებლად (კერძოდ ინსულინს აქვს უნარი, რომ გლუკოზა მოხვდეს კუნთოვან ქსოვილში). პსს-ის მქონე პაციენტებში კანი, კუნთები, ცხიმოვანი ქსოვილი ნაკლებად მგრძობიარეა ინსულინის მიმართ ანუ ინსულინრეზისტენტულია. აქედან გამომდინარე, ორგანიზმი კომპენსაციურად ჭარბ ინსულინს გამოიმუშავებს. ამის შედეგად ერთვება კასკადი, რასაც მივყავართ პსს-ის ჩამოყალიბებამდე. საკვერცხეებში ირღვევა ფოლიკულების მომწიფება, ყალიბდება პოლიციტური საკვერცხეები, ირღვევა მალუთეინიზირებელი (მლჰ) და ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონების (ფმჰ) ბალანსი, მენსტრუალური ციკლი ხდება არარეგულარული.

ბოლო კვლევების მიხედვით ინსულინრეზისტენტობა დაკავშირებულია ჰორმონ ადიპონექტინთან, რომელიც გამოიყოფა ადიპოციტების მიერ (Trujillo *et al.*, 2006). ადიპონექტინი არეგულირებს ლიპიდურ ცვლას და გლუკოზის შემცველობას სისხლში. პსს-ის მქონე პაციენტებისათვის ადიპონექტინის დაქვეითება სპეციფიურია და არ არის დამოკიდებული სიმსუქნის ხარისხზე, აღნიშნება რა აღნიშნული სინდრომის მქონე სუსტ ქალებში (Escobar-Morreale *et al.*, 2006), (Carmina *et al.*, 2005). ადიპონექტინს აქვს ანტიანთებითი და ინსულინმასენსიბილიზებელი ეფექტი, შრატში მისი დონე კლებულობს ვისცერალური სიმსუქნის დროს და გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევისას (Schulze *et al.*, 2005).

ინსულინრეზისტენტობა გვხვდება, როგორც ჭარბ, ასევე ნორმალურწონიან პაციენტებში (Corbould *et al.*, 2008). ჰიპერინსულინემია სექსტეროიდშემოჭველი

პროტეინის სინთეზის დაქვეითების გზით იწვევს T თავისუფალი ფრაქციების მომატებას, ინსულინისმაგვარი ზრდის ფაქტორის შემზოქველი გლობულინის დაქვეითებას, რაც განაპირობებს ინსულინისმაგვარი ზრდის ფაქტორი I-ის ბიოაქტიურობას. ინსულინრეზისტენტობა აგრეთვე აძლიერებს მლჰ-ით სტიმულირებულ და ინსულინისმაგვარი ზრდის ფაქტორი I-ით სტიმულირებულ ჰიპერანდროგენიას (Balen *et al.*, 2005).

გამომდინარე იქედან, რომ GnRHa-ით მკურნალობა ანდროგენების შემცირებას იწვევს, ინსულინი კი უცვლელია, შეიძლება ითქვას, რომ ინსულინრეზისტენტობა და ჰიპერინსულინემია პირველადი ფაქტორებია ანუ იწვევენ ჰიპერანდროგენიას. ხაზგასმით უნდა აღინიშნოს, რომ ჰსს-ის მქონე ქალთა 25-50%-ს არა აქვს ინსულინრეზისტენტობა. ინსულინრეზისტენტული ქალების 15%-ს აქვს ჰსს. მაშასადამე, ინსულინრეზისტენტობა არ წარმოადგენს პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზის ერთადერთ ფაქტორს (Fritz and Speroff, 2010). ინსულინრეზისტენტობისა და ჰიპერინსულინემიის განვითარებაში ძირითადი როლი მიეკუთვნება გენეტიკურ ფაქტორებს. ზოგი ავტორი ციტოქრომ P450c17-ის დისრეგულაციას, კერძოდ მისი სინთეზის მომატებას და 5 $\alpha$  რედუქტაზას აქტიურობას ინსულინის და ინსულინისმაგვარი ზრდის ფაქტორი I-ის მოქმედებას უკავშირებს.

მაშასადამე, ინსულინრეზისტენტობა იწვევს ჰიპერინსულინემიას, რაც იწვევს საკვერცხეებისა და თირკმელზედა ჯირკვლების ჰორმონების სეკრეციის სტიმულაციას, აინჰიბირებს სჰჰგ-ის სეკრეციას და ზრდის T-ის აქტიურობას. აქედან გამომდინარე, პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში ჰიპერინსულინემიისა და ჰიპერანდროგენიზმის ურთიერთკავშირი შეიძლება შემდეგნაირად აიხსნას:

1. ინსულინი იწვევს საკვერცხეების მიერ ანდროგენების სეკრეციის პირდაპირ სტიმულაციას, 17 $\alpha$ -ჰიდროქსილაზა/17-20 ლიაზას და 3 $\beta$ -ჰიდროქსისტეროიდდეჰიდროგენაზას გააქტიურების ხარჯზე;
2. ინსულინი ამცირებს სჰჰგ-ის დონეს, რასაც მოყვება თავისუფალი ანდროგენების მომატება;

3. ინსულინი ამცირებს ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის შემზოჭველი პროტეინ 1-ის პროდუქციას ღვიძლში და საკვერცხეში;
4. ინსულინი ააქტიურებს ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1-ის I ტიპის რეცეპტორებს, რაც აძლიერებს ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1-ის, ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 2-ის და ინსულინის მოქმედებას საკვერცხეზე;
5. ინსულინი ზრდის მლჰ-ის რეცეპტორების რიცხვს საკვერცხეში და იწვევს ჰიპოფიზის მლჰ-გამომყოფ უჯრედების მგრძნობელობის ზრდას GNRH სტიმულაციის მიმართ;
6. ინსულინი აძლიერებს საკვერცხეების ზრდას და პოლიციტურ ფორმირებას;
7. ინსულინი აძლიერებს თირკმელზედა ჯირკვლების მიერ ანდროგენების სეკრეციას 17 $\alpha$ -ჰიდროქსილაზა/17-20 ლიაზას გააქტიურების გზით;
8. ინსულინი აძლიერებს ადრენოკორტიკოტროპულ ჰორმონზე თირკმელზედა ჯირკვლების ფერმენტების- 17 $\alpha$ -ჰიდროქსილაზა/17-20 ლიაზას პასუხს (Gambineri *et al.*, 2002).

ინსულინის სინერგიულად მოქმედებს ასევე მლჰ-ის ჭარბი სეკრეცია, რაც GNRH-ის მომატებული სეკრეციის შედეგია. ამ უკანასკნელის განვითარებას კი გენეტიკურ ფაქტორებს და ნეიროგენულ ინფექციებს უკავშირებენ. მლჰ-ის ჰიპერსტიმულაცია არღვევს ფოლიკულოგენეზს საკვერცხეებში, ადგილი აქვს თეკა უჯრედებისა და სტრომის ჰიპერპლაზიას, რასაც მოჰყვება ანდროგენების ჰიპერსეკრეცია. მლჰ-ის მომატება ძირითადად აღინიშნება პსს-ის ნორმალური სხეულის მასის ინდექსის (სმი) მქონე ქალებში, მაშინ როცა ინსულინის მომატება მსუქნებში აღინიშნება, რაც მიუთითებს, რომ ჰიპერინსულინიემია მლჰ-ის სეკრეციაზე არ მოქმედებს.

ფმ-ის შედარებითი დეფიციტი გამოწვეულია მომატებული ესტრონით (პერიფერიული არომატიზაციის პროდუქტის) და მომატებული ინჰიბინ B-ს გამო (წარმოებულია ანტრალური ფოლიკულებიდან). ფმჰ-ის დეფიციტი იწვევს ციტოქრომ P450-არომატაზას სინთეზის დარღვევას, რის შედეგადაც ირღვევა ანდროგენების არომატიზაცია ესტროგენებად. უკუკავშირის პრინციპით ესტრადიოლის შემცირება კი ასტიმულირებს მლჰ-ის სინთეზს და შესაბამისად ვითარდება მლჰ-ის ჰორმონის



ქრონიკული ჰიპერსეკრეცია, რაც ჰსს-ის მქონე პაციენტთა 65-70%-ს აღენიშნება (Shlomo, 2010).

სასქესო ჰორმონების სინთეზში ექსტრაოვარიული ფაქტორებიდან მნიშვნელოვანი როლი მიეკუთვნება ცხიმოვან ქსოვილს. ამ პროცესს აქვს ავტონომიური ხასიათი, ანუ დამოკიდებული არ არის გონადოტროპულ სტიმულაციაზე. ამასთან აღსანიშნავია T-ის და სმი-ის შორის დადებითი კორელაცია. უფრო მეტიც, ვისცერალური გაცხიმოვნების მიზეზს წარმოადგენს ჰიპოთალამური (დიენცეფალური) ცენტრების ნეიროენდოკრინული კონტროლის დარღვევა, რაც გამოიხატება კვებითი ქცევის დარღვევით (ჰიპერფაგია). იგივე მექანიზმები, კერძოდ β-ენდორფინის მომატება განაპირობებს კორტიკოლიბერინის, აკტჰ-ის მომატებას და მაშასადამე თირკმელზედა ჯირკვლის ფუნქციის აქტივაციას. შედეგად იმატებს არამარტო ანდროგენების, არამედ კორტიზოლის სინთეზიც, რომელიც აღრმავებს მეტაბოლურ პროცესებს, იწვევს ცხიმოვანი ქსოვილის ანდროიდული (ვისცერალური) ტიპით გადანაწილებას.

ჰსს-ის კარდინალური ნიშანია ქრონიკული ანოვულაცია. მიუხედავად იმისა, რომ ანოვულაცია არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლის თანმდევია, მისი არსებობა აღწერილია რეგულარული ციკლის მქონე პაციენტების 21%-ში (Carrell and Peterson, 2010). ჰსს-თვის მორფოლოგიურად დადასტურებულია მრავლობითი ანტრალური ფოლიკულების არსებობა, ისინი დისფუნქციონალურია, მაგრამ მათი უმეტესობა შეიცავს სიცოცხლის უნარიან ოოციტს. ანტრალური ფოლიკულები „არც ატრეზიულია და არც აპოპტოზური, უბრალოდ მათი განვითარებაა შეჩერებული“, შესაბამისად არ ხდება დომინანტური ფოლიკულის მომწიფება, რაც უფლებას გვაძლევს პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომი განვიხილოთ, როგორც ქრონიკული ანოვულაციის საბოლოო ეტაპი (Fritz and Speroff, 2010).

### **1.1.2. ჰსს-ის კლინიკა და კლინიკური კლასიფიკაცია**

მრავალწლიანი კლინიკური გამოცდილება, რაც დაფუძნებულია კლინიკო-ლაბორატორიულ კვლევებზე, ასევე ჰსს-ის მქონე ნამკურნალები პაციენტების რეტროსპექტულ ანალიზზე, საშუალებას იძლევა გამოვყოთ პაციენტთა 3 ძირითადი ჯგუფი: I ჯგუფი - ჰსს-ის ტიპური ფორმით (ოვარიული ჰიპერანდროგენია); II ჯგუფი - ჰსს-ის ცენტრალური ფორმით (პაციენტები ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზური სისტემის

დარღვევის გამოხატული სიმპტომებით); III ჯგუფი - პსს-ის შერეული ფორმით (თირკმელზედა ჯირკვლისმიერი და საკვერცხისმიერი ჰიპერანდროგენია, შერეული ფორმა) (Крымская М.Л., 1980; Khomassuridze A.G., 1994).

უნდა აღინიშნოს, რომ მიუხედავად კლინიკური გამოვლინებების მრავალფეროვნებისა, ყველა კლინიკური ფორმა დაკავშირებულია საერთო პროცესით - ანოვულაციით. აქედან გამომდინარე, ქრონიკული ანოვულაცია უნდა განვიხილოთ, როგორც წამყვანი ფაქტორი პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომის განვითარებაში (Khomassuridze and Veinberg, 1994).

შტეინ-ლევენტალის სინდრომის დროს დაავადების მიზეზი ოვარიალური ფერმენტების ბიოსინთეზის გენეტიკურად განპირობებული დეფექტია, რასაც თანმიმდევრობით მივყავართ ანდროგენების სიჭარბემდე, ფოლიკულოგენეზის დარღვევამდე, ანოვულაციამდე და უშვილობამდე.

პსს-ის ჰიპოთალამური ფორმის დროს ადგილი აქვს რეპროდუქციული ფუნქციის რეგულაციის ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური მექანიზმების დარღვევას, რასაც მოსდევს ანალოგიური შედეგები.

პსს-ის შერეული ფორმის დროს ადგილი აქვს საკვერცხისმიერ და თირკმელზედა ჯირკვლისმიერი ჰიპერანდროგენიის კომბინაციას. ეს ფაქტი შეიძლება აიხსნას იმით, რომ თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი და საკვერცხეები საერთო ემბრიოგენეზული წარმონაქმნია (ცელომური მეზოთელიუმი).

პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომის ზემოთაღნიშნული კლინიკური ფორმების ძირითადი სიმპტომებია მენსტრუაციული და რეპროდუქციული ფუნქციების დარღვევა.

მენსტრუაციული ფუნქციის დარღვევა ვლინდება მენომეტრორაგიის, ოლიგომენორეის, მეორადი ამენორეის სახით. პაციენტთა დაახლოებით 20%-ს სხვადასხვა ხანგრძლივობის ამენორეით აღენიშნებათ ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიური პროცესები, რაც კლინიკურად ვლინდება მენო- და მეტრორაგიებით. ეს ფაქტი იმსახურებს განსაკუთრებულ ყურადღებას, ენდომეტრიუმის კარცინომის განვითარების მაღალი რისკის გამო.

პსს-ის დროს ჰირსუტიზმის (მამაკაცური ტიპით გამოხატული ჭარბთმიანობა) სიხშირე სხვადასხვა ავტორების მიხედვით შეადგენს 50-100%-ს. ჰირსუტიზმის გამოვლინება დამოკიდებული არის არა მარტო მოცირკულირე ანდროგენების დონეზე, არამედ ანდროგენების ტრანსპორტირებისათვის აუცილებელი ცილების აქტივობაზე და ანდროგენრეცეპტორების მგრძნობელობაზე, რაც ასევე დაკავშირებულია ეთნიკურ თავისებურებებთან.

ჰიპერანდროგენიის გამოვლინება შესაძლოა იყოს აკნე და სებორეა, ვინაიდან ანდროგენები აძლიერებენ ცხიმოვანი ჯირკვლების აქტივობას.

პაციენტებს, პსს-ით შესაძლებელია აღენიშნებოდეთ *acantosis nigricans* ანუ „შავი აკანტოზი, რაც წარმოადგენს კანის პაპილარულ-ჰიგმენტურ დისტროფიას და ვლინდება ჰიპერკერატოზით და ჰიპერჰიგმენტაციით უპირატესად შორისის, კისრის უკანა მიდამოსა და სარძევე ჯირკვლების ქვეშ. *Acantosis nigricans* ითვლება, როგორც ინსულინრეზისტენტობის პათოგნომური კლინიკური ნიშანი.

პსს-ის მქონე მსუქან პაციენტებს ხშირად აღენიშნებათ ვისცერალური გაცხიმოვნება, რომლისათვისაც დამახასიათებელია წელი/თედოს გარშემოწერილობის მომატება  $> 0,8$ . ეს უკანასკნელი სიმსუქნის ყველაზე არასასურველი ტიპია, იგი აღრმავებს ენდოკრინულ დარღვევებს, ზრდის გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, შაქრიანი დიაბეტის, გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევის განვითარების რისკს.

### **1.1.3. პსს-ის დიაგნოსტიკა**

ჯანმრთელობის ნაციონალური ინსტიტუტის მიერ (NIH 1990) შემუშავებული იყო პსს-ის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები: კლინიკური და/ან ბიოქიმიური ჰიპერანდროგენიზმი და ქრონიკული ანოვულაცია, ფარისებრი და თირკმელზედა ჯირკვლის პათოლოგიების გამორიცხვის შემდეგ (Zawadski and Dunaif, 1992). 2003 წლის როტერდამის კონსენსუსის თანახმად, კრიტერიუმის - ულტრაბგერითი კვლევით პოლიცისტური საკვერცხეები დამატების შემდეგ პსს დიაგნოსტირდება იმ შემთხვევაში თუ სამი კრიტერიუმიდან ორი მაინც არსებობს: 1. ქრონიკული ანოვულაცია ან ამენორეა, 2. კლინიკური ან ბიოქიმიური ჰიპერანდროგენიზმი და 3. პოლიცისტური საკვერცხეების მორფოლოგია (The Rotterdam ESHRE ASRM-sponsored PCOS Consensus, Workshop, 2004). ულტრაბგერითი კვლევით ისახება  $>10\text{sm}^3$

მოცულობის საკვერცხეები და/ან  $\geq 12$  ფოლიკულის არსებობა თითოეულ საკვერცხეში (სხვა ჰიპერანდროგენული პათოლოგიების გამორიცხვის შემდეგ. იხ. პსს-ის დიფერენციალური დიაგნოსტიკა) (Fauser *et al.*, 2004). აღნიშნული კრიტერიუმებიდან გამომდინარე პსს-ის ერთ ერთ ფენოტიპს წარმოადგენს ანოვულატორული ციკლი და ულტრაბგერით პოლიცისტური საკვერცხეები, რაც გამორიცხავს ჰიპერანდროგენია/ჰიპერანდროგენიზმს. 2009 წელს ანდროგენების სიჭარბის და პსს-ის საზოგადოების მიერ (Androgen Excess and PCOS (AE-PCOS) Society) ხაზგასმულია, რომ პსს არის ჰიპერანდროგენული პათოლოგია, რომლის უცვლელ დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმს უნდა წარმოადგენდეს ჰიპერანდროგენიზმი (Azziz *et al.*, 2009).

ობიექტური კვლევის მნიშვნელოვან ნაწილს წარმოადგენს სხეულის მასის ინდექსის განსაზღვრა (სმი) = სხეულის წონა კგ-ში გაყოფილი სხეულის სიმაღლის კვადრატზე (კგ/მ<sup>2</sup>). აღნიშნული ინდექსი სარწმუნოდ არის მიჩნეული 20-36 წლის ასაკში. როდესაც სმი 19 კგ/მ<sup>2</sup>-მდეა, ადგილი აქვს სხეულის მასის დეფიციტს. ნორმაში სხეულის მასის ინდექსი 20-25-მდეა. 36 წლის ზემოთ სმი ნორმად ითვლება 21-27 - მდე. ჭარბი წონის დროს სმი - 25.0-29.9; I ხარისხის სიმსუქნის დროს - 30-34.9; II ხარისხის სიმსუქნის დროს - 35-39.9; III ხარისხის სიმსუქნის დროს სმი 40-ს ზევით არის.

ცხიმოვანი ქსოვილის გადანაწილების თავისებურებების დადგენის მიზნით ხდება წელისა და თეძოს გარშემოწერილობათა თანაფარდობის ინდექსის განსაზღვრა (წ/თ). ზემო ტიპის, ვისცერალური, მამაკაცური ტიპის სიმსუქნის დროს წ/თ 0,85-ზე მეტია. საყურადღებოა, რომ წ/ბ უნდა განისაზღვროს ნორმალური წონის მქონე პაციენტებშიც, რადგან ჯერ კიდევ ნორმალური წონისას, ინსულინრეზისტენტობა/ჰიპერანდროგენიის დროს ცხიმოვანი ქსოვილი ვისცერალურ ტიპადაა გადანაწილებული (Sabakhtarashvili and Gulbani, 2005). კანის ჰიპერპიგმენტური უბანი - acantosis nigricans, ინსულინრეზისტენტობა/ჰიპერანდროგენიის მარკერად არის მიჩნეული და იშვიათია ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნეების დროს. იგი უპირატესად გამოხატულია შორისის მიდამოში, კისრის უკან და სარძევე ჯირკვლების ქვეშ. ასევე მნიშვნელოვანია სებორეას, აკნეს, ნაწილობრივი ალოპეციის, სტიგმების ხარისხისა შესწავლა. ინსულინრეზისტენტობა/ჰიპერანდროგენიის დროს ხშირად არის გამოხატული

კლიმაქტერული კუზი, რომელიც კისრის უკანა მიდამოში ცხიმის გროვის სახითაა წარმოდგენილი.

ფერიმან და გალვეის მიერ მოწოდებულია ჰირსუტიზმის შეფასების შკალა (Ferriman and Gallwey, 1961). იგი იძლევა საშუალებას, რათა ობიექტურად შეფასებულ იქნას ჩატარებული მკურნალობა. შეფასება ხდება სხეულის 9 ზონაზე 0-4 ქულიანი სისტემით (ორიგინალში მოწოდებულია სხეულის 11 უბანზე თმის ზრდის შეფასება, მოდიფიცირებულ მეთოდში კი სხეულის 9 უბანზე). საერთო ჯამში 8 და მეტი ქულა მიუთითებს ჰირსუტიზმის არსებობას. ჰირსუტული რიცხვი 12-25-მდე ნიშნავს, რომ პათოლოგიური თმიანობა ზომიერად არის გამოხატული, ხოლო 25-ის ზევით- მკვეთრად.

ულტრასონოგრაფიულად პოლიცისტური საკვერცხეები შეიძლება აღენიშნებოდეს ჯანმრთელი ქალების 8%-25%-ს და ქალების 14%-ს, რომლებიც დებულობენ ორალურ კონტრაცეპტივებს. დიფერენცირებისთვის გათვალისწინებულ უნდა იქნას, რომ ჯანმრთელ ქალებს აქვთ რეგულარული მენსტრუაციული ციკლი, საკვერცხეების ჰორმონებისა და გონადოტროპინების ნორმალური დონე და არ აღენიშნებათ უშვილობა (Fritz and speroff, 2010).

#### **1.1.4. პსს-ის დიაგნოსტიკის თავისებურებები მოზარდებში**

რამდენადაც პსს რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ანოვულატორული უშვილობის წამყვანი მიზეზია, პუბერტატის პერიოდში იგი მენსტრუაციული დისფუნქციის და ჰიპერანდროგენიზმის უმთავრესი გამომწვევი ფაქტორია (Blank *et al.*, 2008). მოზარდებში პსს-ის დიაგნოსტიკური თავისებურებების განსაზღვრა მეტად მნიშვნელოვანია ფიზიოლოგიური პუბერტატისა და პსს-ის დიფერენცირების მიზნით, ვინაიდან ნორმალური პუბერტატისათვის დამახასიათებელი თვისებები, როგორც არის მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა, მულტიფოლიკულური საკვერცხეები, ჰიპერანდროგენიზმი და ინსულინრეზისტენტობა (მეორადად განვითარებული მომატებული ზრდის ჰორმონის ხარჯზე) ფიზიოლოგიური პუბერტატისთვის არის დამახასიათებელი (Rosenfield, 2013). ექსპერტების განსჯის საგანს დღემდე წარმოადგენს თუ როგორ უნდა იმართოს პსს-ის მქონე მოზარდები, შორეული გართულებების თავიდან აცილების მიზნით (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2010). ამ უკანასკნელს

მიეკუთვნება უშვილობა, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2, კარდიოვასკულარული დაავადებები, ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია და კარცინომა.

მოზარდებში პსს-ის გავრცელება შეუსწავლელია, რაც შეიძლება დაკავშირებული იყოს დიაგნოსტიკურ სირთულეებთან აღნიშნულ ასაკობრივ ჯგუფში თუმცა სხვადასხვა ავტორების მიხედვით იგი მოზარდების 11-26%-ში გვხვდება (Driscoll, 2003). პაციენტების 50%-ზე მეტს ჭარბი წონა აქვთ. ვინაიდან მოზარდ გოგონებს მენარხეს შემდეგ ხშირად აღნიშნებათ ანოვულატორული ციკლი, აღნიშნულ პოპულაციაში პსს-ის ანოვულატორული სიმპტომების შეფასება რთულია. ჭარბთმანობის მქონე მოზარდები ხშირად იტარებენ მხოლოდ კოსმეტიკურ მკურნალობას, პსს კი დიაგნოსტიკის გარეშე რჩება.

როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ პსს-ის ზუსტი გამომწვევი მიზეზი უცნობია, თუმცა პათოგენეზში ანდროგენების ჰიპერპროდუქციას წამყვანი ადგილი უჭირავს, რაშიც ინსულინი და მლჰ მთავარ როლს თამაშობს (Legro *et al.*, 1998; Battaglia *et al.*, 2002; Norman *et al.*, 2004; Vink *et al.*, 2005). მლჰ-ის პულსაციის მომატებული სიხშირე და ამპლიტუდა საკვერცხეებში იწვევს თეკა უჯრედების მიერ ანდროგენების სეკრეციის სტიმულაციას. მოზარდებში ინსულინისადმი მგრძობელობის შემცირება - ინსულინრეზისტენტობა ფიზიოლოგიური პროცესია, რაც იწვევს ინსულინის სეკრეციის მომატებას კომპენსატორული მექანიზმის სახით (Driscoll, 2003). ინსულინი პირდაპირი მოქმედებით ასტიმულირებს მლჰ-ის სეკრეციას, საკვერცხეებში და თირკმელზედა ჯირკვლებში ანდროგენების პროდუქციას. ინსულინი ასევე ამცირებს სჰჰგ-ის სეკრეციას, რომლის საშუალებითაც იზრდება თავისუფალი ანდროგენების დონე. ინსულინი უკავშირდება ინსულინის მსგავს ფაქტორ-1-ის რეცეპტორებს საკვერცხეებში და შესაბამისად იწვევს ოვარიული ანდროგენების სეკრეციის მომატებას (იხ. პსს-ის ეთიოლოგია და პათოგენეზი). აღნიშნული მექანიზმი კარგად არის დასაბუთებული მოზარდებში, რასაც შესაძლოა საწყისი ჰქონდეს მუცლადყოფნის პერიოდში, კლინიკურად კი ვლინდება პუბერტატის პერიოდში ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზ-საკვერცხის ღერძის მომწიფებასთან ერთად (Franks, 2002). პსს ხშირად გვხვდება ასევე ნაადრევი პუბარხეს მქონე მოზარდებში.

დღესდღეობით პსს-ის დიაგნოსტიკის მიზნით მოზარდებშიც 2003 წელს მიღებული როტერდამის კრიტერიუმები გამოიყენება, რომლის მიხედვით პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი დიაგნოსტირდება იმ შემთხვევაში, თუ ჩამოთვლილი 3 კრიტერიუმიდან 2 მაინც არსებობს: 1. ოლიგო-და/ან ანოვულაცია; 2. ჰიპერანდროგენია-კლინიკური და/ან ბიოქიმიური; 3. პოლიცისტური საკვერცხეები-ულტრაბგერითი კვლევით 12 ან მეტი ფოლიკული 2-9მმ. დიამეტრით და/ან საკვერცხის მომატებული მოცულობით (> 10მმ<sup>3</sup>). (სხვა პათოლოგიის გამორიცხვის შემდეგ: თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია, ანდროგენ-მაპროდუცირებელი სიმსივნე, კუშინგის სინდრომი, 21-ჰიდროქსილაზის დეფიციტით გამოწვეული თირკმელზედა ჯირკვლის ჰიპერპლაზიის არაკლასიკური ფორმა, ანდროგენული მედიკამენტების მიღება ან მათი ჭარბი დოზით გამოყენება, ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია, ჰიპერპროლაქტინემია) (Fauser *et al.*, 2004). მოზარდებში სპეციფიური დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები ჯერ კიდევ განუსაზღვრელი რჩება (Bonny *et al.*, 2012). Sultan და Paris მიერ მოზარდებში პსს-ის დიაგნოსტიკის მიზნით შემდეგი 5 კრიტერიუმიდან 4 მაინც უნდა არსებობდეს: ოლიგო- ან ამენორეა მენარხედან 2 წლის შემდეგ, კლინიკური ჰიპერანდროგენიზმი, ბიოქიმიური ჰიპერანდროგენიზმი, ინსულინრეზისტენტობა ან ჰიპერინსულინემია და ულტრაბგერითი კვლევით პოლიცისტური საკვერცხეები (Sultan and Paris, 2006). Carmina მოდიფიცირებული როტერდამის კრიტერიუმების მიხედვით პსს-ის მქონე მოზარდი გოგონები სამივე კრიტერიუმს უნდა აკმაყოფილებდეს. მოზარდ გოგონებს, რომელთაც მხოლოდ 2 კრიტერიუმი აქვს იმყოფებიან სინდრომის განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ და საჭიროებენ მუდმივ მეთვალყურეობას (Carmina *et al.*, 2010).

აღნიშნული მტკიცებულება გარკვეულწილად ზღუდავს პსს-ის ადრეულ დიაგნოსტიკას, მაშასადამე მოზარდებისთვის დამახასიათებელი სპეციფიური დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები კვლავ ჩამოუყალიბებელი რჩება (Roe and Dokras, 2011).

მოზარდებში პსს ძირითადად ხასიათდება არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლით (6 ციკლზე ნაკლები წლის განმავლობაში) და ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური და/ან ბიოქიმიური ნიშნებით. პსს-ის მქონე პაციენტების 50%-ზე მეტს აქვს

მეტაბოლური სინდრომი, სიმსუქნე, ინსულინრეზისტენტობა და დისლიპიდემია (Vural *et al.*, 2005). AE-PCOS საზოგადოება ჰსს-ის მქონე პაციენტებს მოზარდების ჩათვლით რეკომენდაციას უწევს ჩაიტარონ 2 საათიანი გლუკოზისადმი ტოლერანტობის ტესტი და სრული ლიპიდური პროფილი (Youngster *et al.*, 2014).

კლინიცისტმა უნდა გაითვალისწინოს ჰსს-ის არსებობა ზემოთჩამოთვლილი სიმპტომების დროს განსაკუთრებით ისეთ მოზარდებში, რომელთაც ანამნეზში აქვთ ნაადრევი პუბარხე ან ოჯახის წევრებში მეტაბოლური სინდრომი და/ან სიმსუქნე.

### 1.1.5. ჰსს-ის შრატის ენდოკრინოლოგია

ჰსს-ის შრატის ენდოკრინოლოგია მოიცავს მრავალ ბიოქიმიურ მარკერს. განვიხილოთ თითოეული მათგანი:

1. მლჰ/ფმჰ-ის შეფარდების გაზრდა (>2:1). მლჰ აღნიშნული სინდრომის დროს მხოლოდ 40%-ში არის მომატებული, მაშინ როცა ფმჰ ნორმაშია ან ნორმის ოდნავ ქვემოთ. ფმჰ და მჰ-ის განსაზღვრა ხდება ციკლის II-III დღეს. აღნიშნული შეფარდების გაზრდა ძირითადად დამახასიათებელია ჰსს-ის მქონე ნორმალური წონის პაციენტებისათვის. ვინაიდან პაციენტთა უმრავლესობა ჭარბწონიანია მლჰ/ფმჰ შეფარდებას მნიშვნელობა აღარ ეძლევა;

2. ინსულინრეზისტენტობა და ჰიპერინსულინემია გამოხატულია პაციენტთა 50-75%-ში და უფრო მეტად გვხვდება ჭარბ წონიან პაციენტებში. ინსულინრეზისტენტობის სადიაგნოსტიკოდ სხვადასხვა მეთოდი არსებობს. მათ შორის პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს: 1. უზმოზე შრატის ინსულინის განსაზღვრა არის მარტივი პროცედურა. ეუგლიკემიურ პაციენტებში მისი  $30\mu\text{U}/\text{mL}$  ( $12,2\text{ mME}/\text{L}$ )-ზე მეტი მომატება მიზანშეწონილია ჩაითვალოს, როგორც ინსულინრეზისტენტობა. 2. უზმოზე გლუკოზა/ინსულინი თანაფარდობის 4.5-ზე მეტი შემცირება ინსულინრეზისტენტობის მაჩვენებელია. 3. ინსულინრეზისტენტობის ჰომეოსტაზური მოდელის შეფასება (HOMA-IR) ფართოდ გამოიყენება უფრო დიდ ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში. მისი განსაზღვრა ხდება უზმოზე და გამოითვლება შემდეგნაირად:  $\text{ინსულინი } (\mu\text{U}/\text{mL}) \times \text{გლუკოზა } (\text{mmol}/\text{l}) / 22,5 > 2,5$  ინსულინრეზისტენტობის შემთხვევაში. 4. პერორალური გლუკოზისადმი ტოლერანტობის ტესტი არის ძირითადი მეთოდი ინსულინრეზისტენტობის, გლუკოზისადმი ტოლერანტობის

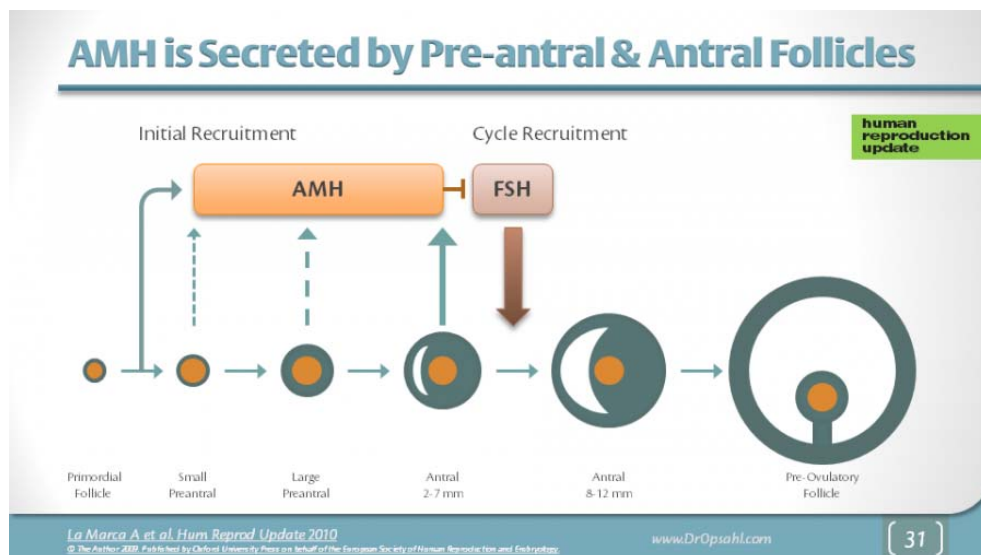


დარღვევის განსასაზღვრავად და მისი ჩატარება რეკომენდირებულია პსს-ის მქონე ყველა პაციენტში. იგი ასევე გამოიყენება პაციენტებში, რომელთაც სხეულის მასის ინდექსი (სმი)  $25 \text{კგ./მ}^2$ -ზე მეტია, ვინაიდან ასეთ პაციენტებს ინსულინრეზისტენტობის განვითარების მომატებული რისკი აქვთ. აღნიშნული ტესტის ყველაზე გავრცელებული მეთოდია: როგორც უზმოზე, ასევე 75გრ. გლუკოზის პერორალურად დატვირთვის შემდეგ ხდება შრატის ინსულინისა და გლუკოზის განსაზღვრა. თუ 2 საათის შემდეგ გლუკოზა უახლოვდება საწყის ციფრებს, ხოლო ინსულინი მაღალია, ესე იგი ადგილი აქვს ინსულინრეზისტენტობას, ხოლო, თუ ორივე მაჩვენებელი მომატებული რჩება - გლუკოზისადმი ტოლერანტობა დარღვეულია. თუ უზმოზე ორივე მაჩვენებელი მომატებულია, მაშინ ადგილი აქვს შაქრიან დიაბეტს.

აღნიშნული ტესტი რეკომენდირებულია ასევე გოგონებში, რომელთაც აქვთ ნაადრევი ადრენარხე, ან თუ არარეგულარული მენსტრუალური ციკლი მენარხედან 2 წელზე მეტხანს უგრძელდებათ.

3. ანტიმიულერული ჰორმონი (ამჰ) ანუ მიულერის მაინჰიბირებელი ნივთიერება არის ტრანსფორმირებადი ზრდის ფაქტორ- $\beta$  სუპეროჯახიდან, რომელიც შეიცავს 35-ზე მეტ სტრუქტურულად დაკავშირებულ პეპტიდს (აქტივინები, ინჰიბინები, ძვლის მორფოგენური პროტეინები და ზრდის მადიფერენცირებელი ფაქტორები) (Pellatt *et al.*, 2010). ამჰ ძირითად როლს ასრულებს მიულერის სადინრების რეგრესიაში მამრობითი სქესის ემბრიონში. მისი არარსებობის პირობებში მიულერის სადინრებიდან ვითარდება ქალის შიგნითა სასქესო ორგანოები. იგი გამომუშავდება პრეანტრალური და ანტრალური ფოლიკულების მიერ გრანულოზური უჯრედებიდან. ამჰ ყველაზე დიდი რაოდენობით გამოიყოფა მეორადი პრეანტრალური და მცირე ზომის ანტრალური ფოლიკულების გრანულოზურ უჯრედებში ზომით 4–6 მმ. როგორც კი ფოლიკული გასცდება მცირე ანტრალურის სტადიას – ზომით 6–8 მმ, ამჰ აღარ გამოიყოფა. ამდენად, ამჰ გამოყოფა გრძელდება მანამ, სანამ პრეანტრალური ფოლიკულებისაგან არ გამოირჩევა დომინანტური ფოლიკული და მისი ზრდა არ დაექვემდებარება ფმჰ-ის მოქმედებას. (იხ. სურათი 1).

ამჰ-ის სეკრეცია პრე-ანტრალური და ანტრალური ფოლიკულებისაგან  
სურათი N 1



ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით, პსს-ის მქონე ქალებში აღინიშნება აგრ-ის მაღალი მაჩვენებლები (Pigny *et al.*, 2006). ჰისტოლოგიური კვლევით პოლიციסטურ საკვერცხეებში პრიმორდიალური ფოლიკულების ნორმალური რაოდენობაა, ხოლო ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა გაორმაგებულია ნორმალურ საკვერცხეებთან შედარებით (Webber *et al.*, 2003). ვინაიდან პსს-ის მქონე პაციენტებს აქვთ მრავლობითი ანტრალური ფოლიკულები, ამჰ-ის დონეც მაღალი აქვთ (>5ng/ml). შესაბამისად მისი რაოდენობა კორელირებს ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობასთან. ამჰ-ის განსაზღვრა ხდება ასევე საკვერცხის რეზერვული ფუნქციის შესამოწმებლად (<0,3ng/ml საკვერცხის ფუნქციის დაქვეითებაზე მიუთითებს). ამჰ-ის მნიშვნელოვანი მომატება დამახასიათებელია მლჰ-ის მომატებული სეკრეციის მქონე პაციენტებში და ძირითადად ნორმალური სმი-ის დროს გვხვდება (Piouka *et al.*, 2009). საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ამჰ-ის მაჩვენებლები 2–3 ჯერ მაღალია პაციენტებში პსს-ის დიაგნოზით (Rudelli *et al.*, 2003), (La Marca *et al.*, 2004), (Laven *et al.*, 2004), (Mulders *et al.*, 2004).

პსს-ის მქონე პაციენტებში ამჰ-ის მაღალი მაჩვენებლები განპირობებულია არა მხოლოდ ანტრალური ფოლიკულების დიდი რაოდენობით, არამედ იმითაც, რომ გრანულოზური უჯრედები გამოიმუშავებენ ამჰ-ის დიდ რაოდენობას (Mulders *et al.*, 2004). პოლიციסטური საკვერცხეების გრანულოზურ უჯრედებში, ამჰ გამოიმუშავდება 75 ჯერ მეტი რაოდენობით, ვიდრე ნორმალურ საკვერცხეებში (Pellatt *et al.*, 2007). ვინაიდან, ამჰ-ის მაჩვენებლები პსს-ის დროს პირდაპირ კავშირშია დაავადების

სიმძიმესთან, მისი მაჩვენებლები უფრო მაღალია ინსულინრეზისტენტობის დროს, ვიდრე ინსულინისადმი ნორმალური მგრძობელობის შემთხვევაში (Fleming *et al.*, 2006). ამავდროულად, ამჰ უფრო მაღალია ამენორეის დროს, ოლიგომენორეის მქონე პაციენტებთან შედარებით (La Marca *et al.*, 2004). ამდენად, ამჰ-ის განსაზღვრა მნიშვნელოვანია ჰსს დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მონიტორინგისთვის.

აღსანიშნავია, რომ როგორც ჰსს-ის დიაგნოსტიკური მარკერი, ამჰ ხასიათდება მაღალი სპეციფიურობით და სენსიტიურობით (97% და 67% შესაბამისად) (Pigny *et al.*, 2006). გარდა ამისა, ამჰ-ის ბაზალური დონის განსაზღვრა ჰსს-ის მქონე ქალებში, მნიშვნელოვანია ოვულაციის სტიმულაციაზე საკვერცხის გადაჭარბებული პასუხის წინასწარი განსაზღვრისათვის (Nakhuda *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2008). ამ შემთხვევაში ექიმმა უნდა აირჩიოს შესაბამისი სტიმულაციის პროტოკოლი იმისათვის, რომ თავიდან აიცილოს საკვერცხეების ჰიპერსტიმულაციის სინდრომი (სჰსს) (La Marca *et al.*, 2009), (Nardo *et al.*, 2009).

4. საერთო T ჰსს-ის მქონე პაციენტებში ხშირად ოდნავ მომატებულია და მერყეობს ნორმასა და ნორმის ზედა ზღვარს შორის. საერთო T-ის მომატება  $>8\text{nmol/l}$  დამახასიათებელია საკვერცხეების ვირილიზებადი სიმსივნისათვის. ვინაიდან ჰსს-ის დროს სჰმგ-ის სეკრეცია დაქვეითებულია, ოპტიმალურ ვარიანტს წარმოადგენს თავისუფალი ტესტოსტერონის (FT) (N-0,5-3,5nmol/l.) განსაზღვრა.

5. თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი (FAI) ჰიპერანდროგენიის დიაგნოსტიკის მგრძობიარე მეთოდია. ის გამოითვლება ფორმულით:  $\text{FAI} = \text{T} \times 100 / \text{სჰმგ}$ . ნორმაში მოცემული ინდექსი  $<5$ . მხოლოდ T ან FT(N-0,5-3,5nmol/l.) განსაზღვრა ჰსს-ის დიაგნოსტიკაში არაინფორმატიულია, ვინაიდან აღნიშნული სინდრომის არსებობის დროს ცხიმოვან ქსოვილში გაძლიერებულია T-ის არომატიზაცია DHT-ში, ანალიზის შედეგად კი მივიღებთ T-ის ნორმალურ შემცველობას;

6. DHEA-S სინთეზირდება თირკმელზედა ჯირკვლებში, ამიტომ იგი თირკმელზედა ჯირკვლისმიერი ჰიპერანდროგენიის მარკერია. . DHEA-S-ის მომატება  $> 700 \text{ ng/dl}$  დამახასიათებელია თირკმელზედა ჯირკვლის სიმსივნისათვის.

7.  $17 \alpha$  ჰიდროქსიპროგესტერონი ( $17 \alpha \text{ OHP}$ ) არაკლასიკური ადრენოგენიტალური სინდრომის სკრინინგ ტესტია. ენზიმების დეფექტი (უფრო ხშირად 21-

ჰიდროქსილაზა) იწვევს 17 α OHP-ის მომატებას. პაციენტებს, რომელთაც 17 α OHP >2 ng/dl (6.05 nmol/l) უნდა ჩაუტარდეთ აკტ3-ით სტიმულაციის ტესტი.

8. პსს-ის მქონე პაციენტები საჭიროებენ ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის შესწავლას. სუბკლინიკური თიროიდული დისფუნქცია შეიძლება იყოს ანოვულაციისა და არარეგულარული მენსტრუალური ციკლის მიზეზი. TSH (თირეოტროპული ჰორმონი) წარმოადგენს სკრინინგ ტესტს არარეგულარული მენსტრუალური ციკლის მქონე პაციენტებში.

9. პროლაქტინის (PRL) განსაზღვრა ნაჩვენებია პსს-ის დიაგნოსტიკის მიზნით. PRL-ის დონემ შეიძლება მოიმატოს ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუნქციის დროს. როდესაც პროლაქტინი მატულობს ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ფუნქციის ფონზე, აუცილებელია ჰიპოფიზის მაგნიტურ რეზონანსული გამოსახვა ჰიპოფიზის სიმსივნის გამოსარიცხად.

10. ლიპიდური პროფილი - ინსულინრეზისტენტობას და ჰიპერინსულინემიას თან ახლავს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების შემცირება და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების მომატება.

თირეოტროპული ჰორმონი (TSH), თავისუფალი თიროქსინი (FT<sub>4</sub>), კორტიზოლი, დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატი (DHEA-S), 17 α ჰიდროქსიპროგესტერონი (17 α OHP), პროლაქტინი (PRL) განისაზღვრება კლინიკური სურათის შესაბამისად, დიფერენციალური დიაგნოზის მიზნით.

იმისათვის, რომ განისაზღვროს ჰიპერანდროგენია თირკმელზედა ჯირკვლისმიერია თუ საკვერცხისმიერი გამოიყენება დექსამეტაზონით სუპრესიის 2 დღიანი ტესტი: DHEA-S -ის, T-ის, კორტიზოლის განსაზღვრის შემდეგ პაციენტს ეძლევა დექსამეტაზონის 0,5მგ. 8 დოზა 48 საათის განმავლობაში, რის შემდეგაც იგივე ჰორმონების განსაზღვრა მეორდება. თირკმელზედა ჯირკვლისმიერ ჰიპერანდროგენიას მიუთითებს თუ T დაქვეითებულია 40%-ზე მეტად, და DHEA-S - 60%-ზე მეტად. საკვერცხისმიერ ჰიპერანდროგენიას მიუთითებს, თუ T არ არის დაქვეითებული, მაშინ როცა DHEA-S და კორტიზოლი დაქვეითებულია. თუ ჰიპერანდროგენია შერეული ხასიათისაა DHEA-S, კორტიზოლი და T შემცირებულია

40%-ზე ნაკლებად. თუ DHEA-S არ მცირდება, მაშინ საქმე გვაქვს კუმინგის სინდრომთან ან თირკმელზედა ჯირკვლის სიმსივნესთან.

### 1.1.6. პსს-ის დიფერენციალური დიაგნოსტიკა

**ოვარიული ჰიპერთეკოზი.** 1943 წელს აღნიშნული მდგომარეობა აღწერა ფრენკელმა Fraenkel, 1943). ოვარიული ჰიპერთეკოზი ხასიათდება საკვერცხის სტრომაში თეკალუთეინური უჯრედების გროვების არსებობით. ძირითადად გვხვდება პერიმენოპაუზალურ და პოსტმენოპაუზალური ასაკის ქალებში. პსს-გან განსხვავებით ჰიპერანდროგენია და ვირილიზაცია უფრო ჭარბად არის გამოხატული. T-ის დონე >200 ng/dl. მკ და ფმკ ნორმაშია ან უფრო ხშირად დაქვეითებული. ოვარიული ჰიპერთეკოზისას კლომიფენ ციტრატი არ იწვევს ოვულატორული ციკლის აღდგენას. საბოლოო დიაგნოზი მხოლოდ ჰისტომოფოლოგიური კვლევის შედეგად დგინდება.

**თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია (ადრენოგენიტალური სინდრომი).** იგი აუტოსომურ რეცესიული დაავადებაა, რომელსაც ყველაზე ხშირად იწვევს ფერმენტ 21-ჰიდროქსილზას თანდაყოლილი დეფიციტი (90-95%), რის შედეგადაც ირღვევა 17 α OHP გარდაქმნა დეოქსიკორტიზოლად. ფერმენტ 21-ჰიდროქსილზას დეფიციტი უმეტესწილად ნაწილობრივია (80%), ამიტომ კორტიზოლის დეფიციტის სიმპტომატიკა არ აღინიშნება. ფერმენტის დეფიციტის ხარისხი განაპირობებს ჰიპერანდროგენიის დონეს და შესაბამის კლინიკურ სურათს. გამოყოფენ ადრენოგენიტალური სინდრომის ე.წ. კლასიკურ ფორმას, როცა ფერმენტის დეფიციტი მკვეთრად არის გამოხატული, ანდროგენების ჰიპერპროდუქცია იწყება მუცლადყოფნის 9-10 კვირაზე და არაკლასიკურს, როცა ფერმენტის დეფიციტი ვლინდება პუბერტატულ ან პოსტპუბერტატულ პერიოდში, თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონული ფუნქციის გაძლიერების შემდეგ (ადრენარხე, სტრესი, ორსულობა, აბორტი). მრავალრიცხოვანი ლიტერატურული ანალიზის საფუძველზე შეიძლება ითქვას, რომ ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმის დიფერენცირება პსს-თან საკმაოდ რთულია. ი. ჟორდანიას სახ. ადამიანის რეპროდუქციის ინსტიტუტის მრავალწლიანი პრაქტიკულ გამოცდილებაზე დაყრდნობით შეიძლება ითქვას, რომ ადრენოგენიტალური სინდრომის ე.წ. რბილი ფორმები (ფერმენტის სუსტად

გამოხატული დეფიციტი) და პს კლინიკურად ერთნაირად გამოვლინდება. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმების სადიაგნოსტიკოდ გამოიყენება აკტ3-ით სტიმულაციის ტესტი, როცა  $17 \alpha$  OHP  $>2$  ng/dL (6.05 nmol/l). ტესტის მიხედვით  $17 \alpha$  OHP განსაზღვრა ხდება სინთეზური აკტ3 შეყვანიდან 1 საათის შემდეგ, თუ მისი დონე  $>10$  ng/dL (30.02 nmol/l) მაშინ დიაგნოსტირდება არაკლასიკური ადრენოგენიტალური სინდრომი.

**კუშინგის სინდრომი.** კუშინგის სინდრომისათვის (ჰიპერკორტიციზმი) დამახასიათებელია თირკმელზედა ჯირკვლის ჰიპერფუნქციამ შეიძლება გამოიწვიოს პს-ის იმიტაცია ჰიპერანდროგენიით, გაცხიმოვნებით და მენსტრუალური დარღვევებით. კუშინგის სინდრომის დროს მიუხედავად იმისა, თუ სად არის ფუნქციონალური დეფექტი (ჰიპოფიზის ადენომა (კუშინგის დაავადება), თირკმელზედა ჯირკვალი, აკტ3-ის ექტოპიური პროდუქცია (ფილტვის, თიმუსის, კუჭქვეშა ჯირკვლის სიმსივნე)) ყოველთვის აღინიშნება კორტიზოლისა და თირკმელზედა ჯირკვლების სტეროიდების მომატება. დექსამეტაზონის სინჯი უარყოფითია. მიუხედავად პს-თან მსგავსებისა კუშინგის სინდრომისათვის დამახასიათებელია „მთვარისებრი“ სახე (თუმცა არა ყოველთვის); არტერიული ჰიპერტენზია, რომელიც დაკავშირებულია ნატრიუმისა და კალიუმის ცვლის დარღვევასთან და იწვევს მდგრადი გულის უკმარისობის ჩამოყალიბებას, იისფერი სტრიები, კუნთოვანი სისუსტე, ოსტეოპოროზი, ტელეანგიექტაზია.

თირკმელზედა ჯირკვლის პათოლოგიისათვის დამახასიათებელია DHEA-S მნიშვნელოვანი მომატება ან 24 საათიან შარდში თავისუფალი კორტიზოლის მომატება. ამ ტესტის მგრძობელობა  $> 95\%$  და სპეციფიურობა  $98\%$ , ვიდრე დექსამეტაზონით სუპრესიის ტესტი (Azziz and Dewailly, 2006). პაციენტები ეჭვით თირკმელზედა ჯირკვლის სიმსივნეზე საჭიროებენ კომპიუტერულ ტომოგრაფიას ან მაგნიტურ-რეზონანსულ გამოსახვას. ორივე მეთოდი უზრუნველყოფს კეთილთვისებიანი ადენომისა და ავთვისებიანი კვანძების დიფერენცირებას, თუმცა მაგნიტურ-რეზონანსული გამოსახვის დიაგნოსტიკური ღირებულება გაცილებით უფრო მაღალია (Blake *et al.*, 2008).

**ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნეები.** საკვერცხეებისა და თირკმელზედა ჯირკვლების ზოგიერთი სიმსივნის მიერ ავტონომიურად ხდება ანდროგენების სინთეზი, რასაც თან ახლავს ქრონიკული ანოვულაცია და ვირილიზაცია. ყველაზე გამოხატული ვირილიზებადი სიმსივნეა თეკომა. ჰირსუტიზმის არსებობისას აუცილებელია ანამნეზის დეტალური შეგროვება. მსუბუქი ჰირსუტიზმი ნელი პროგრესით დამახასიათებელია ფუნქციონალური დარღვევებისათვის, მაშინ როცა სწრაფი პროგრესი მიუთითებს ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნის არსებობაზე. ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნე კლინიკურად ვლინდება დეფემინიზაციით და სწრაფი მასკულინიზაციით. პაციენტები შეძლება უჩიოდნენ სხეულის კონტურის ცვლილებას, მკერდის გაბრტყელებას, შემცირებულ და არარეგულარულ მენსტრუაციულ ციკლს, რაც საბოლოდ ამენორეით მთავრდება. მასკულინიზაციის მოგვიანებითი ნიშნებია სახეზე თმის ზრდა (ჰირსუტიზმი), ალოპეცია, კლიტორის გადიდება ( კლიტორომეგალია - კლიტორის სიგრძე > 35მმ.) და ხმის დაბოხება. ანდროგენგამომყოფი თირკმელზედა ჯირკვლისმიერი სიმსივნეები უფრო იშვიათად გვხვდება ვიდრე საკვერცხისმიერი, მათთვის დამახასიათებელია კუშინგის სინდრომისა და ვირილიზაციის ერთდროული არსებობა. ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნეებზე ექვის დროს შემოთავაზებულია შემდეგი ცდები:

1. დექსამეტაზონით დათრგუნვის ცდა: ეს არის ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნების დიაგნოსტიკის კლასიკური მეთოდი. დამტკიცებულია, რომ თუ დექსამეტაზონის შეყვანის შემდეგ DHEA-S ნორმაშია, მაშინ საეჭვოა ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნის არსებობა. T, 17 α OHP, DHEA-S განსაზღვრის შემდეგ ინიშნება დექსამეტაზონი 0,5მგ. ყოველ 6 საათში 3 დღის მანძილზე, რის შემდეგაც განისაზღვრება იგივე ჰორმონები. ჰორმონების 75%-ით დათრგუნვა მიუთითებს თირკმელზედა ჯირკვლისმიერ ჰიპერანდროგენიას, 25% -ით - საკვერცხისმიერ ჰიპერანდროგენიას, უარყოფითი ცდა მიუთითებს სიმსივნური ქსოვილის მიერ ანდროგენების ავტონომიურ სინთეზზე.
2. გონადოტროპინით დათრგუნვის ცდა: GNRH ანტაგონისტი - ცეტრორელიქსი 250მკგ. ინიშნება 3/ქ დღეში ერთჯერ, დაქვეითებული მლკ 24 საათში და შემცირებული

ანდროგენები 48-72 საათში მიუთითებს საკვერცხისმიერ ანდროგენების ჰიპერპროდუქციაზე (de Boer *et al.*, 2006).

თირკმელზედა ჯირკვლის სიმსივნე შეიძლება ვიზუალიზირებულ იქნას სხვადასხვა რადიოლოგიური კვლევით. ულტრაბგერით ვლინდება თირკმელზედა ჯირკვლის 2სმ-ზე მეტი წარმონაქმნი. ვინაიდან თირკმელზედა ჯირკვალი შემოფარგლულია ცხიმოვანი ქსოვილით, ადვილია მისი კომპიუტერული ტომოგრაფიით ვიზუალიზაცია, რომლითაც შეიძლება გამოვლინდეს 5 მმ-ზე ნაკლები თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონმაპროდუცირებელი კვანძები. მაგნიტურ რეზონანსული გამოსახვა იძლევა ინფორმაციას თირკმელზედა ჯირკვლის კარცინომის სისხლძარღვში ინვაზიის შესახებ.

ვაგინალური ულტრაბგერითი კვლევა წარმატებით გამოიყენება ასევე საკვერცხის ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნეების სადიაგნოსტიკოდ.

#### 1.1.7. პსს-ის მკურნალობა

პსს-ის მკურნალობა მოიცავს ცხოვრების ჯანსაღ წესს (დიეტა და ვარჯიში), მედიკამენტურ მკურნალობას, უშვილობის შემთხვევაში ოვულაციის ინდუქციას ხოლო მისი არაეფექტურობის შემთხვევაში ინ ვიტრო განაყოფიერებას (IVF) და ბოლო ეტაპზე ქირურგიულ ჩარევას.

კლინიკურ პრაქტიკაში მედიკამენტებიდან გამოიყენება: კომბინირებული ორალური კონტრაცეპტივები (კოკ), ანტიესტროგენები (კლომიფენი და ტამოქსიფენი), არომატაზას ინჰიბიტორები, ანტიანდროგენები, გონადოტროპინები, გონადოტროპინების ანტაგონისტები, გლუკოკორტიკოიდები, მეტფორმინი.

უნდა აღინიშნოს, რომ მკურნალობის პირველ ეტაპს წარმოადგენს სხეულის მასის ნორმალიზაცია და მეტაბოლური დარღვევების კორექცია. უპირატესობა ენიჭება ცხოვრების ჯანსაღ წესს: დიეტას და ვარჯიშს (Moran *et al.*, 2011). წონის კორექცია აუმჯობესებს ენდოკრინულ პროფილს და ზრდის ოვულაციისა და ორსულობის ალბათობას. საწყისი წონის სულ ცოტა 5%-ით შემცირება შეიძლება თან ახლდეს მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება და ოვულაცია (Patel and Nestler, 2006). წონის კორექცია რეკომენდირებულია პაციენტებში, რომელთა სმი > 25-27კგ/მ<sup>2</sup>. წონის კორექციის უშედეგობის შემთხვევაში ცხოვრების ჯანსაღი წესის დაცვასთან ერთად



შეიძლება გამოვიყენოთ მედიკამენტური, უკიდურეს შემთხვევაში ქირურგიული თერაპია. ყოველივე ზემოთაღნიშნული მკურნალობა უნდა ჩავატაროთ რეპროდუქციული თერაპიის დაწყებამდე.

პსს-ის მედიკამენტური მკურნალობა იწყება ჰიპოკალორიული დიეტით, ინსულინრეზისტენტულ პაციენტებში ბიგუანიდების დანიშვნით. ჰორმონალური თერაპია იწყება მხოლოდ მას შემდეგ, რაც პაციენტის წონა მცირდება საწყისი წონის არანაკლებ 10%-ით. კონსერვატიული მკურნალობის არაეფექტურობის შემთხვევაში (მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვის შემდეგ) მოწოდებულია ოპერაციული მკურნალობა.

კომპლექსურ მეტაბოლურ თერაპიაში გამოიყენება ბიგუანიდების ჯგუფის მედიკამენტი მეტფორმინი (სიოფორი). იგი ამცირებს გლუკონეოგენეზს და კუჭ-ნაწლავში გლუკოზის შეწოვას, ამალეხს პერიფერიულ ინსულინმგრძობელობას, რის შედეგადაც უმჯობესდება გლუკოზის უტილიზაცია ღვიძლში, კუნთებში და ცხიმოვან ქსოვილში, აწესრიგებს ლიპიდურ პროფილს. მეტფორმინი გახდა პირველი რიგის მედიკამენტი ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის სამკურნალოდ, ვინაიდან მას აქვს ნაკლები გვერდითი ეფექტები და არ იწვევს ჰიპოგლიკემიას. მისი ყველაზე გავრცელებული გვერდითი ეფექტია გასტროინტესტინალური, რაც გამოიხატება პაციენტთა 50%-ში დიარეით და 25%-ში გულისრევით (Florez *et al.*, 2010). აღნიშნული გვერდითი ეფექტები მეტფორმინის მიღების გაგრძელებისას თანდათან კლებულობს. პრეპარატი ინიშნება გლუკოზა-ტოლერანტული ტესტის კონტროლით. იმისათვის, რომ გავზარდოთ პრეპარატის მიმართ მგრძობელობა მეტფორმინის მიღებას ვიწყებთ 500მგ/დღეში ჭამის დროს. ერთი კვირის შემდეგ დოზას ვზრდით - 1000მგ/დღეში. კიდევ ერთი კვირის შემდეგ 1500მგ/დღეში. სამიზნე დოზა არის 1500-2250მგ/დღეში (500 ან 850მგ. სამჯერ დღეში). ძირითადად კლინიკური ეფექტი მიიღება 1000მგ-ზე დღეში.

მიუხედავად იმისა, რომ ჰიპოგლიკემიური საშუალებები მიჩნეულია, როგორც ტერატოგენული მოქმედების პრეპარატებად, უფრო და უფრო ბევრი მონაცემი გროვდება მეტფორმინის გამოყენების უსაფრთხოებაზე ორსულობის დროს. მკურნალობის კურსი 3-6 თვეა, მათ შორის ოვულაციის სტიმულაციის ფონზე.

ბოლო წლებში ინსულინრეზისტენტობის სამკურნალოდ გამოიყენება როგლიტაზონი 4-8მგ., თიაზოლიდინდიონების ჯგუფიდან, რომელიც უზრუნველყოფს გლუკოზის უჯრედში ტრანსპორტირებისათვის საჭირო ცილების სინთეზს.

წონის კლებასთან ერთად ხშირად აღინიშნება ოვულაციის აღდგენა, ორსულობა, იზრდება ინსულინმგრძობელობა.

თუ ადგილი აქვს ფუნქციურ ჰიპერპროლაქტინემიას და/ან თირკმელზედა ჯირკვლისმიერ ჰიპერანდროგენიას ოვულაციის სტიმულაციის ნებისმიერი მეთოდი უნდა ჩატარდეს პარლოდელის და/ან დექსამეტაზონის მიღების ფონზე (პარლოდელი 1,25-2,5 მგ და დექსამეტაზონი 0,25-0,5 მგ დღეში ძილის წინ) (Nugent *et al.*, 2000). ორსულობის შემთხვევაში პარლოდელი აღარ მიიღება. დექსამეტაზონი კი გრძელდება ორსულობის ბოლომდე.

ერთ-ერთ კვლევაში აღწერილია, რომ პსს-ის მქონე პაციენტებს DHEA-S ნორმალური დონით, რომელთაც უტარდებოდათ ოვულაციის ინდუქცია კლომიფენ ციტრატით მე-5-9 დღეს დექსამეტაზონთან კომბინაციაში - 2 მგ მენსტრუაციული ციკლის მე-5-14 დღეს, აღნიშნათ ოვულაციისა და ორსულობის მაღალი სიხშირე. აღნიშნული კომბინაცია რეკომენდირებულია გონადოტროპინებით მკურნალობამდე ან ქირურგიულ ჩარევამდე. ასევე ჩატარებულია კვლევა კლომიფენრეზისტენტულ პაციენტებში DHEA-S ნორმალური დონისას, რომლის მიხედვითაც პაციენტები კლომიფენ ციტრატთან (100 მგ. დღეში მენსტრუაციული ციკლის მე-3-7 დღეს) ერთად ღებულობდნენ დექსამეტაზონს (2მგ მენსტრუაციული ციკლის მე- 3-12 დღეს), რის შედეგადაც შემცირდა კლომიფენ ციტრატის ანტიესტროგენული ეფექტი, გაიზარდა ოვულაციისა და ორსულობის სიხშირე (Elnashar *et al.*, 2006).

ოვულაციის ინდუქციისათვის ერთ-ერთი პირველი რიგის პრეპარატს წარმოადგენს კლომიფენ ციტრატი, ვინაიდან ოვულაციის მასტიმულირებელ დანარჩენ პრეპარატებთან შედარებით ეკონომიურია, საკვერცხეების ჰიპერსტიმულაციის სინდრომი ნაკლებად ვითარდება, მრავალნაყოფიანი ორსულობის სიხშირე 10%-მდეა. კლომიფენ ციტრატი არის ესტროგენების რეცეპტორების სელექტიური მოდულატორი. მისი მოქმედება დაკავშირებულია ესტროგენული რეცეპტორების ბლოკადასთან, რაც ჰიპოთალამუსზე უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპის

ზემოქმედებით აძლიერებს გონადოტროპინების სეკრეციას. მომატებული ფმ3 იწვევს ფოლიკულის ზრდას, მლ3-ის პიკის შექმნას და ოვულაციას.

კლომიფენ ციტრატი ინიშნება სპონტანური ან პროგესტერონით გამოწვეული მენსტრუალური ციკლის მე-3-5 დღეს 50-150 მგ დღეში 5 დღის მანძილზე. კლომიფენ ციტრატი იწვევს ოვულაციის სიხშირის მომატებას მეტად (75%-80%), ვიდრე ორსულობის სიხშირის (ოვულაციური ციკლის 22%) (Messinis, 2005). ასეთი განსხვავება მიეკუთვნება კლომიფენ ციტრატის ანტიესტროგენული ეფექტს ძირითადად ენდომეტრიუმზე და საშვილოსნოს ყელის ლორწოვანზე. გვერდითი ეფექტების თავიდან აცილების მიზნით ინიშნება ესტროგენები 2-4 მგ მე-9-14 დღის ჩათვლით. ლუთეინური ფაზის უკმარისობისას ემატება გესტაგენები მე-16-25 დღის ჩათვლით (დუფასტონი 20მგ/დღეში, ან უტროჟესტანი 200 მგ/დღეში).

კლომიფენრეზისტენტობის შემთხვევაში მეორე რიგის პრეპარატებია ეგზოგენური გონადოტროპინები (Sastre *et al.*, 2009). მათ მიეკუთვნება რეკომბინანტული და მენოპაუზალური გონადოტროპინები. ბოლო თაობის პრეპარატებიდან აღსანიშნავია რეკომბინანტული პრეპარატები პურეგონი, გონალ-ფ. გონადოტროპინები არ ავლენენ პერიფერიულ ანტიესტროგენულ ეფექტს.

არსებობს გონადოტროპინებით მკურნალობის ორი მეთოდი: down-up, დოზის თანდათანობითი ზრდით და დოზის თანდათანობითი შემცირებით. რეპროდუქციული მედიცინის ამერიკული საზოგადოების მიერ (ASRM) რეკომენდირებულია გონადოტროპინების დაბალი დოზები. დოზის თანდათანობითი ზრდის შემთხვევაში მკურნალობა იწყება გონადოტროპინების მინიმალური დოზით (75 IU/დღეში). კონტროლი კეთდება ულტრაბგერითი კვლევით მკურნალობის დაწყებიდან 1 კვირის შემდეგ. დოზა შეიძლება გავზარდოთ 50 IU-ით, თუ მოცემულ დოზაზე არ აღინიშნა 10 მმ-ზე დიდი ზომის ფოლიკული. ოვულაციის ინიცირებისათვის გამოიყენება ადამიანის ქორიონალური გონადოტროპინი (hCG) 10 000 IU, მაგ. პრეგნილი, ხორაგონი, როცა ფოლიკულის ზომა 18მმ.-ს მიაღწევს. ოვულაციის ინდუქციის დროს ASRM-ის მიერ მოწოდებულია სიფრთხილე და მკაცრი კონტროლი, როცა სისხლში ესტრადიოლის დონე გადააჭარბებს 2500pg/ml-ს საკვერცხეების ჰიპერსტიმულაციის სინდრომის თავიდან აცილების მიზნით.

გონადოტროპინების გამოყენების მთავარი უარყოფითი მხარე არის საკვერცხეების ჰიპერსტიმულაციის სინდრომისა (სჰსს) (იხ. ქვემოთ) და მრავალნაყოფიანი ორსულობის განვითარების მაღალი რისკი. გონადოტროპინებით მკურნალობა ძვირადღირებულია და მოითხოვს მკაცრ მონიტორინგს სჰსს-ის თავიდან აცილების მიზნით. სჰსს დაკავშირებულია ჰიპერსტიმულირებული საკვერცხეების მიერ ვაზოაქტიური მედიატორების პროდუქციასთან. ვარაუდობენ, რომ hCG (ეგზოგენური ან ენდოგენური (ორსულობის შემთხვევაში) წარმოადგენს ცენტრალურ ფაქტორს აღნიშნული სინდრომის ჩამოყალიბებაში, კერძოდ ზრდის გრანულოზური უჯრედების მიერ სისხლძარღვთა ენდოთელიალური ზრდის ფაქტორის სინთეზს (Herr *et al.*, 2007). ეს უკანასკნელი მოიაზრება, როგორც სჰსს-ის წამყვანი მედიატორი, იწვევს სისხლძარღვთა კედლების გამავლობის ზრდას, რასაც მოჰყვება ინტრავასკულარული სითხის გადასვლა უჯრედშორის სივრცეში, შემდგომი პოლისეროზიტების ფორმირებით. მაშასადამე თანდათანობით ვითარდება ასციტი, ჰიპოვოლემია, ჰემოკონცენტრაცია, თრომბოზი, ოლიგურია, ჰიდროთორაქსი, რესპირატორული დისტრესი.

გამოყოფენ სჰსს-ის 4 ფორმას: 1) მსუბუქი ფორმა ( სიხშირე 23%) - საკვერცხეების გადიდება 5 სმ-მდე დიამეტრით; ტკივილები მუცლის ქვედა არეში; გულისრევა, სისუსტე; 2) საშუალო სიმძიმის (სიხშირე 7-8%) - საკვერცხეების გადიდება 10 სმ-მდე დიამეტრით; ტკივილები მუცლის ქვედა არეში, გულისრევა, ლებინება, დიარეა, სისუსტე; ულტრაბგერით ასციტის ნიშნები; 3) მძიმე ფორმა (სიხშირე 2%) - საკვერცხეების დიამეტრი 12 სმ-ზე მეტია; ანასარკა, ჰიდროთორაქსი, ღვიძლის დისფუნქცია, ჰიპოვოლემია, ოლიგურია, ჰემოკონცენტრაცია (ჰემატოკრიტი > 45%), ლეიკოციტები > 15 000, ოლიგურია, კრეატინინი 1.0-1.5 mg/dl, კრეატინინის კლირენსი > 50 მლ/წთ, ჰიპერკოაგულაციის სიმპტომები; საკვერცხის კისტების გახეთქვა, სისხლდენით მუცლის ღრუში, თრომბოემბოლია, მოზრდილთა რესპირატორული დისტრეს სინდრომი, ჰიპოვოლემიური შოკი. 4) სჰსს-ის კრიტიკული ფორმის სიმპტომებია გადიდებული საკვერცხეები, ასციტი ჰიდროთორაქსით და პერიკარდიული გამონაჟონით, ჰემატოკრიტი > 55%, ლეიკოციტები > 25,000, ოლიგოანურია, კრეატინინი > 1.6 mg/dl, კრეატინინის კლირენსი < 50 მლ/წთ,

თირკმლის უკმარისობა, თრომბოემბოლია, მოზრდილთა რესპირატორული დისტრეს სინდრომი.

სჰსს-ის საშუალო და მძიმე ფორმის მქონე პაციენტები საჭიროებენ განსაკუთრებულ ყურადღებას და სტაციონარულ მკურნალობას.

სჰსს-ის პროფილაქტიკურ ღონისძიებებს მიეკუთვნება ფმჰ-ის დაბალი, დოზის თანდათანობითი ზრდით სტიმულაცია, hCG -ის დოზის შემცირება, კომბინაციაში მეტფორმინის გამოყენება (Tang *et al.*, 2006), (Costello *et al.*, 2006), პროფილაქტიკური მკურნალობა დოფამინის აგონისტით - კაბერგოლინით (Mohamed *et al.*, 2010), ალბუმინის პროფილაქტიკური ინფუზია, ემბრიონის გაყინვა, ციკლის შეწყვეტა (Balen, 2008). მიმდინარე რეკომენდაციები გვთავაზობს უარი ვთქვათ hCG დანიშვნაზე თუ არსებობს ორზე მეტი ფოლიკული, ზომით >16მმ. ან ერთზე მეტი ფოლიკული >16მმ. და ორი დამატებითი ფოლიკული >14მმ. ან თუ შრატში ესტრადიოლის დონე 1000-2500 pg/mL მერყეობს მედიკამენტური თერაპიის ან ინსემინაციის შემთხვევაში. გონადოტროპინების დაბალი დოზით დანიშვნისას მონოფოლიკულარული ოვულაციის სიხშირე არის 70%, ორსულობის სიხშირე 20%, მრავალნაყოფიანი ორსულობა <6% და სჰსს <1%. გონადოტროპინები ინიშნება მაქსიმუმ ექვსი მენსტრუაციული ციკლის მანძილზე, თუ ამ პერიოდში ოვულაცია არ მოხდა, პაციენტი რეზისტენტულია გონადოტროპინების მიმართ.

ოვულაციის ინდუქციის მიზნით გამოიყენება ასევე სელექტიური არომატაზას ინჰიბიტორები: არიმიდექსი (ანასტროზოლი) და ფემარა (ლეტროზოლი). კლომიფენ ციტრატის ნახევრად გამოყოფის პერიოდი 5-7დღეა, მაშინ როცა ლეტროზოლის და ანასტროზოლის ნახევრად გამოყოფის პერიოდი საშუალოდ მხოლოდ 45 საათია. ლეტროზოლი უფრო კარგად არის შესწავლილი, ვიდრე ანასტროზოლი (Badawy *et al.*, 2009). ლეტროზოლი ამცირებს ესტროგენების სინთეზს, რასაც თან მოჰყვება GNRH-ის და ფმჰ-ის სეკრეციის გაძლიერება. ლეტროზოლის უპირატესობა დაკავშირებულია პერიფერიული ანტიესტროგენული ეფექტის არარსებობასთან და მონოფოლიკულურ სტიმულაციასთან. ლეტროზოლი ინიშნება 5 დღის მანძილზე 2,5 ან 5მგ, შესაძლებელია მისი კომბინაცია ფმჰ-თან. ყველაზე ეფექტური კომბინაციაა ლეტროზოლი 2.5 ან 5 მგ. მენსტრუაციული ციკლის მე-2-6 დღეს და ფმჰ 37,5-225

მენსტრუაციული ციკლის მე-7-10 დღეს. მლჰ-ის პიკის შესაქმნელად გამოიყენება hCG 10 000 IU როცა ფოლიკულის ზომა 18მმ.-ს მიაღწევს.

ოვულაციის სტიმულაციის ნებისმიერი მეთოდი მოითხოვს ფოლიკულოგენეზის ულტრაბგერით მონიტორინგს სჰსს-ის თავიდან აცილების მიზნით.

ჰსს-ის მქონე პაციენტებში უშვილობის მკურნალობის შემდგომ ეტაპს წარმოადგენს IVF, როდესაც კლომიფენ ციტრატით, გონადოტროპინებით და ლეტროზოლით მკურნალობა უშედეგოა. IVF, როგორც პირველი რიგის არჩევანი ნაჩვენებია თანმხლები დაავადებების დროს: ქალებში- ენდომეტრიოზი, მილების ობსტრუქცია და ა.შ.; კაცებში - აზოოსპერმია, მამაკაცის უშვილობის ფაქტორი. IVF-ის დროს შესაძლებელია ერთი ემბრიონის ტრანსფერი, რაც მნიშვნელოვნად ამცირებს მრავალნაყოფიანი ორსულობის განვითარების რისკს.

ჰსს-ის მქონე პაციენტებში უშვილობის მკურნალობის ბოლო ეტაპს წარმოადგენს ლაპარასკოპიული მეთოდი - საკვერცხეების დიათერმოკოაგულაცია ე.წ. „დრილინგი“. მეთოდის უპირატესობა მდგომარეობს ოპერაციის შემდგომი შეხორცებითი პროცესის განვითარების სიხშირის შემცირებაში, ჰიპერსტიმულაციის და მრავალნაყოფიანი ორსულობის რისკის არარსებობაში.

კვლევებით დადასტურებულია ლაპარასკოპიული მეთოდის განსაკუთრებული ეფექტურობა, მლჰ-ის მაღალი მაჩვენებლების მქონე პაციენტებში, რომელთაც ოპერაციის შემდგომ აღენიშნებათ მლჰ-ს და ანდროგენების მკვეთრი დაქვეითება. პოსტოპერაციულ პერიოდში მე-3 - მე -5 დღეს ადგილი აქვს მენსტრუაციის მსგავს რეაქციას, 2 კვირის შემდეგ კი - ოვულაციას. თუ პოსტოპერაციული პერიოდის 2-3 ციკლის მანძილზე ოვულაცია არ აღინიშნა, საჭიროა დამატებით დაინიშნოს კლომიფენ ციტრატი, ინსულინრეზისტენტულ პაციენტებში კი - მეტფორმინი. როგორც წესი ორსულობას ადგილი აქვს ოპერაციიდან 6-12 თვის მანძილზე, რის შემდეგაც დაფეხმძიმების შანსი მკვეთრად კლებულობს.

კიდევ ერთხელ უნდა აღინიშნოს, რომ ოპერაციული მკურნალობა გამოიყენება უშვილობის მკურნალობის დროს. იგი არ გამოიყენება მოზარდებში და ქალიშვილებში, ვინაიდან პოსტოპერაციულ პერიოდში დამახასიათებელია რეციდივი.

ჰსს-ის მქონე პაციენტები არიან ენდომეტრიუმის კარცინომის განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ, ვინაიდან ინსულინრეზისტენტობით გამოწვეული ჰიპერინსულინემია და შეფარდებითი ჰიპერესტროგენია ხელს უწყობენ ენდომეტრიუმის უჯრედების გაზრდილ პროლიფერაციას (Navaratnarajah et al., 2008). ჰსს-ის მქონე პაციენტებს ვაგინალური სისხლდენით უნდა ჩაუტარდეთ ულტრაბერითი კვლევა, ენდომეტრიუმის ბიოფსია; ენდომეტრიუმზე ესტროგენის მიტოზური აქტივობის საწინააღმდეგოდ გამოიყენება ესტროგენ-პროგესტინული კონტრაცეპტივები, პროგესტაგენები ციკლურ ან განუწყვეტელ რეჟიმში (მედროქსიპროგესტერონ აცეტატი 5–10 მგ. დღეში, ნორეთინდრონ აცეტატი 2.5–10 მგ. დღეში, მიკრონიზირებული პროგესტერონი 200 მგ. 2–3 ჯერ დღეში) ან პროგესტერონის შემცველი საშვილოსნოსშიდა საშუალება. თუ სისხლდენა გრძელდება შეიძლება საჭირო გახდეს ენდომეტრიუმის აბლაცია ან ჰისტერექტომია.

ჰსს-ის მქონე პაციენტებში ანდროგენდამოკიდებული სიმპტომების აკნეს, ჰირსუტიზმის და ალოპეციის მკურნალობის ეფექტურობა დამოკიდებულია ანდროგენების შემცირებაზე. კოკ-ი პირველი რიგის პრეპარატებია, რომლებიც ინიშნება მათი უკუჩვენებების გათვალისწინების შემდეგ (Arowojolu et al., 2009). მათი მოქმედების მექანიზმი დაფუძნებულია ანტიგონადოტროპულ ეფექტზე, რის შედეგადაც ქვეითდება მლჰ-დამოკიდებული ანდროგენების სინთეზი საკვერცხეში. ესტროგენული კომპონენტი ზრდის სჰჰგ-ის სინთეზს ღვიძლში, რასაც მოჰყვება თავისუფალი ანდროგენების შემცირება. კოკ ამცირებს თირკმელზედა ჯირკვლის მიერ ჰიპერანდროგენიას, T-ის პერიფერიულ კონვერსიას DHT და მათ კავშირს ანდროგენულ რეცეპტორებთან (Azziz, 2006). პროგესტინული კომპონენტი ხელს უშლის ენდომეტრიუმის პროლიფერაციული ცვლილებების განვითარებას. კოკ შეიძლება დაინიშნოს ანტიანდროგენულ მედიკამენტებთან კომბინაციაში. დიდი მნიშვნელობა აქვს კოკ-ის პროგესტინულ კომპონენტის შერჩევას. მეოთხე თაობის პროგესტაგენები: გესტოდენი, დეზოგესტრელი, დიენოგესტი, დროსპირენონი (ლოგესტი, მარველონი, ჟანინი, იარინა), მეორე თაობის კოკ-გან განსხვავებით არ ბლოკავს სჰჰგ-ის სინთეზს. თანამედროვე მოთხოვნებს აკმაყოფილებს დროსპირენონისა და ეთინილ ესტრადიოლის კომბინაცია - იარინა, რომლის

პროგნოსტიკულ კომპონენტს დროსპირენონს არა აქვს ანდროგენული ეფექტი. იგი არის სპირონოლაქტონის ანალოგი, გააჩნია დიურეზული ეფექტი და შესაბამისად არ ინიშნება ჰიპერკალიემიის მქონე პაციენტებში. მკურნალობა გრძელდება სულ ცოტა 6-9 თვე, მხოლოდ ამის შემდეგ ვლინდება კლინიკური ეფექტი ჰირსუტიზმისა და აკნეს შემცირება.

დიანე 35 შეიცავს პროგესტაგენ - ციპროტერონ აცეტატს, რომელსაც აქვს პერიფერიული ანტიანდროგენული ეფექტი. იგი ამცირებს 5 $\alpha$  რედუქტაზას აქტივობას, შესაბამისად მცირდება DHT წარმოქმნა (Nader and Diamanti-Kandarakis, 2007). აკნეს მკურნალობაში კლინიკური ეფექტი ვლინდება 3 თვეში, ჰირსუტიზმის კი-8-12 თვეში. პაციენტებს, რომელთაც აქვთ გამოხატული ჰირსუტიზმი დიანე 35-თან ერთად შეიძლება დაენიშნოთ ციპროტერონ აცეტატი (ანდროკური). ბოლო წლებში მეცნიერები მივიდნენ იმ დასკვნამდე, რომ კოკ-ის პროლონგირებული დანიშვნა ჰირსუტიზმის მკურნალობაში უფრო ეფექტურია, ვინაიდან 7 დღიანი შესვენება აძლიერებს მლჰ-ის და შესაბამისად ოვარიული ანდროგენების სეკრეციას. კოკ-ის გვერდითი ეფექტების გათვალისწინებით (გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევა, ჰიპერინსულინემია, სისხლძარღვთა რეაქტიულობის მომატება, ჰიპერკოაგულაცია) კარგ ეფექტს იძლევა კომბინაციაში მეტფორმინის დანიშვნა.

GnRH აგონისტები ხასიათდებიან ძლიერი ანტიანდროგენული მოქმედებით. GnRH განსაკუთრებით ეფექტურია ინსულინრეზისტენტულ პაციენტებში ოვარიული ჰიპერანდროგენიით, რომელთა მკურნალობაშიც კოკ-ი უშედეგოა. GnRH აქვეითებს ჰიპოფიზის მიერ ჰორმონების სეკრეციას, ანდროგენებისა და E<sub>2</sub>-ის გამოყოფას, ამცირებს ჰირსუტიზმს. GnRH -ის ინექციებიდან 6 თვის შემდეგ ქრება კანის ცხიმინობა და კლებულობს ჰირსუტიზმი. პრეპარატის სიძვირე, გვერდითი ეფექტები (ვეგეტო-სისხლძარღვოვანი კრიზი, ოსტეოპოროზი) ზღუდავს მის ფართოდ გამოყენებას. თუმცა მათი მიღება მიზანშეწონილია, როდესაც აღინიშნება თანმხლები გინეკოლოგიური დაავადებები: ენდომეტრიოზი და საშვილოსნოს მიომა. GnRH და კოკ კომბინაციაში უფრო ეფექტურია, ვინაიდან დამატებით ესტროგენული კომპონენტი იწვევს სჰჰგ-ის მომატებას, ქრება ესტროგენდეფიციტური სიმპტომები.



ანტიანდროგენები: სპირონოლაქტონი, ციპროტერონ აცეტატი, ფლუტამიდი, ფინასტერიდი აინჰიბირებენ ანდროგენულ რეცეპტორებს ან ფერმენტ 5 $\alpha$  რედუქტაზას აქტივობას. მკურნალობის ფონზე აუცილებელია კონტრაცეფცია, ვინაიდან ეს პრეპარატები იწვევენ მამრობითი სქესის ნაყოფის ფემინიზაციას.

ციპროტერონ აცეტატი (ანდროკური) არის პროგესტაგენული ანტიანდროგენი, რომელიც ბლოკავს ანდროგენულ რეცეპტორებს. ინიშნება დოზით 50-100მგ. მენსტრუაციული ციკლის I-X დღეს, ეთინილ ესტრადიოლთან კომბინაციაში 20-50მკგ. რეგულარული მენსტრუაციული ციკლის უზრუნველსაყოფად. აღნიშნული თერაპია უფრო ეფექტურია ვიდრე ფინასტერიდი - ფერმენტ 5 $\alpha$  რედუქტაზას ინჰიბიტორი. პაციენტებს, რომელთაც აქვთ გამოხატული ჰირსუტიზმი დიანე-35 შეიძლება დაინიშნოს ანდროკურთან ერთად. ციპროტერონ აცეტატის გვერდითი ეფექტებია: თავის ტკივილი, გულისრევა, წონის მატება, მკერდის ტკივილი, ლიბიდოს დაქვეითება და იშვიათად ჰეპატოტოქსიურობა. ანდროკურის მეტაბოლური ეფექტები ხასიათდება გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევით, ჰიპერინსულინემიით და დისლიპიდემიით. ამასთან დაკავშირებით მისი ხანგრძლივი მიღება ინსულინრეზისტენტულ პაციენტებში არ არის მიზანშეწონილი. ვინაიდან ციპროტერონ აცეტატს აქვს პროლონგირებული მოქმედება, ორსულობა უნდა დაიგეგმოს მკურნალობის შეწყვეტიდან 3-4 თვეში.

სპირონოლაქტონი (ვერომპირონი) - ალდოსტერონის ანტაგონისტი ბლოკავს ანდროგენების რეცეპტორებს, აქვეითებს 5- $\alpha$ -რედუქტაზას აქტიურობას. პრეპარატის საშუალო დღიური დოზა შეადგენს 100-200მგ. ვერომპირონის გვერდითი ეფექტებია: პოსტურალური ჰიპოტენზია, დაღლილობა, თავბრუსხვევა, მენომეტრორაგია (ამ უკანასკნელის გამო დამატებით ინიშნება კოკ). ვერომპირონის ეფექტურობა ჰირსუტიზმის მკურნალობაში დადასტურებულია (Brown *et al.*, 2009). იგი ხშირად ინიშნება კოკ-თან კომბინაციაში.

ფლუტამიდი არის არასტეროიდული ანდროგენული რეცეპტორების ანტაგონისტი. კლინიკურ პრაქტიკაში ფლუტამიდი გამოიყენება მამაკაცებში პროსტატის სიმსივნის სამკურნალოდ 1000 მგ/დღეში. ქალებში, ჰირსუტიზმის მკურნალობაში, დღიური დოზა არის 250 მგ. ასეთი დოზირებისას ჰეპატოტოქსიურობა არ აღინიშნება, მაგრამ

პრეპარატის მიღებამდე და მიღებიდან 6 თვის შემდეგ აუცილებელია ღვიძლის ფუნქციის გამოკვლევა. პრეპარატის უკუჩვენებას წარმოადგენს ღვიძლის უკმარისობა. აღსანიშნავია, რომ ფლუტამიდი არ ახდენს უარყოფით გავლენას ლიპიდურ პროფილზე და წარმატებით გამოიყენება ინსულინრეზისტენტულ პაციენტებში. ფლუტამიდი და კოკ ეფექტურია კომბინაციაში ანდროგენდამოკიდებული ალოპეციის დროს.

ფინასტერიდი არის სინთეზური ანტიანდროგენი, ფერმენტ 5 $\alpha$  რედუქტაზას ინჰიბიტორი. ფინასტერიდი ფართოდ გამოიყენება პროსტატის ადენომის სამკურნალოდ დოზით - 400 მგ/დღეში. იგი რეკომენდირებულია იდიოპათიური ჰირსუტიზმისას და აკნეს მქონე პაციენტებში. ფინასტერიდს არა აქვს ესტროგენული და პროგესტაგენული ეფექტები, ამიტომ შეიძლება დაინიშნოს, როცა კოკ-ი უკუნაჩვენებია ან აღინიშნება მათ მიმართ აუტანლობა. რეპროდუქციული ასაკის პაციენტებში ფინასტერიდით მკურნალობისას აუცილებელია კონტრაცეპცია. ორსულობა უნდა დაიგეგმოს მკურნალობის შეწყვეტიდან 3-4 თვეში. ჰირსუტიზმის მკურნალობაში პრეპარატის ეფექტური დღიური დოზა შეადგენს მხოლოდ 5 მგ-ს. აღნიშნულ დოზას ჰეპატოტოქსიური მოქმედება არ გააჩნია.

სახეზე ჰირსუტიზმის მკურნალობაში ადგილობრივად გამოიყენება ეფლორნიტინის ჰიდროქლორიდი (ვანიქა) (Wolf *et al.*, 2007). ის გამოიყენება დღეში 2ჯერ თხელ ფენად სახეზე, მინიმუმ 8 საათიანი ინტერვალით აპლიკაციებს შორის. დადებითი შედეგები ვლინდება 8 კვირის შემდეგ. ვანიქას და ლაზერული მკურნალობის სინერგიული მოქმედება ხასიათდება უფრო სწრაფი და უკეთესი საბოლოო კლინიკური შედეგით (Hamzavi *et al.*, 2007).

### **1.1.8. ჰსს-ის მკურნალობის თავისებურებები მოზარდებში**

მოზარდებში ჰსს-ის მკურნალობა იისევე როგორც მოზრდილებში სიმპტომურია. ჯანსაღი ცხოვრების წესი პირველი რიგის ჩარევაა ჰსს-ის მქონე მსუქან მოზარდებში (Norman *et al.*, 2002).

გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევის დროს ინიშნება დიეტა, ვარჯიში და სათანადო წონის კონტროლი. მეტფორმინი აუმჯობესებს ინსულინის მიმართ მგრძობელობას და გლუკოზის მეტაბოლიზმს (Arslanian *et al.*, 2002), იგი აწესრიგებს

მენსტრუაციულ ციკლს და აქვს ჰიპერანდროგენიზმის საწინააღმდეგო მოქმედება მოზარდებში (Glueck et al., 2002; Ibanez et al., 2001). მეტფორმინი ასევე აწესრიგებს ლიპიდურ პროფილს (Ibanez et al., 2000). მეტფორმინი მიიღება დოზით 1.5მგ - 2.5მგ. დღეში 2 – 3 მიღებაზე. მსუბუქი გვერდითი ეფექტები როგორც არის კუჭნაწლავის მხრივ სიმპტომები (გულისრევა, მეტალის გემო პირში) გვხვდება 5-10%-ში. მკურნალობის კურსის ხანგრძლივობა დაზუსტებული არ არის. მეტფორმინის მოქმედება წყდება პრეპარატის მიღების შეწყვეტისთანავე (Ibanez et al., 2000). ვინაიდან მეტფორმინი აუმჯობესებს ოვულატორულ ფუნქციას, პრეპარატის მიღების დროს გასათვალისწინებელია კონტრაცეპციის აუცილებლობა სქესობრივად აქტიურ მოზარდებში (Morin-Papunen 1998).

ჰსს-ის მქონე მოზარდებში გამოიყენება ასევე სპირონოლაქტონი და კოკ-ი. ციპროტერონ აცეტატის შემცველი კოკ-ი განსაკუთრებით ეფექტურია აკნეს და ჰირსუტიზმის მქონე მოზარდებში (Rittmaster 1999). ზოგადად ანტიანდროგენებს და კოკ-ს წამყვანი როლი ენიჭებათ მოზარდებში ჰსს-ის მკურნალობაში.

როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ ქირურგიული მკურნალობა მოზარდებში უკუნაჩვენებია. საქართველოში, 1984-1990 წლებში ჰსს-ის მქონე მოზარდებში მკურნალობის ქირურგიული მეთოდი გამოიყენებოდა მძიმე კლინიკური სიმპტომების დროს (მძიმე ჰირსუტიზმი, აციკლური სისხლდენა). საკვერცხის სოლისებრი რეზექციის ან ლაპაროსკოპიული „დრილინგის“ არჩევა დამოკიდებული იყო ჰსს-ის კლინიკურ გამოვლენაზე. უფრო მძიმე შემთხვევებში უპირატესობა სოლისებრი რეზექციას ენიჭებოდა.

ბოლო წლებში საკვერცხეების ლაპაროსკოპიული „დრილინგი“ ჰსს-ის მქონე უშვილო ქალებში, როდესაც მედიკამენტური მკურნალობა უშედეგოა, ვინაიდან იგი იწვევს საკვერცხის ქსოვილის დაზიანებას და ამცირებს მის რეზერვს. ეს უკანასკნელი კორელირებს ოპერაციული ჩარევის შედეგად დაზიანებული/ამოღებული საკვერცხის ქსოვილის რაოდენობასთან და საკვერცხის სიხლმარღვოვანი სისტემის დაზიანებასთან. (Fernandez et al., 2011).

### 1.1.9. ჰსს-ის გართულებები

პსს-ის გართულებებს მიეკუთვნება: უშვილობა, თვითნებითი აბორტი, პრეეკლამფსია, ორსულთა დიაბეტი, ნაადრევი მშობიარობა, სისხლძარღვთა დაავადება, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის, ენდომეტრიუმის კარცინომა.

ანოვულაცია პსს-ის მქონე პაციენტებში უშვილობის დომინანტური მიზეზია. ზოგიერთ პაციენტს აღენიშნება ემბრიონის სათანადო განვითარება და ორსულობის ნორმალური გამოსავალი, ამასთან ზოგიერთს კვერცხუჯრედის განვითარება დარღვეული აქვს, თუმცა მნიშვნელოვანი ქრომოსომული ანომალიები და ბირთვის მოუმწიფებლობა არ აღინიშნება (Heijnen EM. *et al.*, 2006). პსს-ის მქონე პაციენტები ჰიპერინსულინემიით, სიმსუქნით, ჰიპერანდროგენიით იმყოფებიან კვერცხუჯრედის განვითარებლობის რისკის ქვეშ. ასეთ ქალებში გამოვლენილია თვითნებითი აბორტების მაღალი სიხშირე, რაც გულისხმობს, რომ პსს-თან დაკავშირებული ჰიპერანდროგენია და/ან სიმსუქნე - დამოკიდებული ინსულინრეზისტენტობა და/ან ჰიპერინსულინემია უარყოფითად მოქმედებენ ფოლიკულზე და კვერცხუჯრედზე (Tian *et al.*, 2007), (Foong *et al.*, 2006).

პსს-ის მქონე სამხრეთ აზიელ ქალებს, რომელთაც უტარდებოდათ *in vitro* განაყოფიერება აღენიშნათ კვერცხუჯრედის განაყოფიერების დაქვეითებული უნარი და ორსულობის განვითარების დაბალი სიხშირე ვიდრე აღნიშნული სინდრომის მქონე აზიური პოპულაციის დანარჩენ ქალებს, რაც საშუალებას იძლევა ვივარაუდოთ, რომ კვერცხუჯრედის ხარისხზე გავლენას ახდენს გენეტიკური, ჰორმონალური ფაქტორების და გარემო პირობების ურთიერთქმედება (Palep-Singh *et al.*, 2007), (Dumesic *et al.*, 2008).

პსს-ის მქონე ორსულებში ჰიპერანდროგენია და ჰიპერინსულინემია უარყოფითად მოქმედებს ორსულობის გამოსავალზე. პსს-ის მქონე პაციენტები არიან პრეეკლამფსიის განვითარების, დაბალი შობადობის მაჩვენებლის, გესტაციური შაქრიანი დიაბეტის, ორსულობით ინდუცირებული ჰიპერტენზიის და ნაადრევი მშობიარობის განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ. ახალშობილებში აღინიშნება ჰოსპიტალიზაციის მაღალი სიხშირე, პერინატალური სიკვდილიანობის მომატებული რისკი.

ინსულინრეზისტენტობა იწვევს ინსულინის მიმართ მგრძობელობის ღრმა მოშლას, გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევას, რაც წარმოადგენს II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის განვითარების რისკ ფაქტორს.

პსს-ის მქონე პაციენტებში, განსაკუთრებით მსუქნებში, კვლევების მიხედვით დადგინდა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადების რისკ ფაქტორების არსებობა, როგორც არის ჰიპერტრიგლიცერიდემია, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების მომატება და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების დაქვეითება (Macut *et al.*, 2006), (Shaw *et al.*, 2008). შესაბამისად შესაძლებელია განვითარდეს სუბკლინიკური ათეროსკლეროზი, კორონარული არტერიის კალციფიკაცია, თრომბოზები (Casella *et al.*, 2008), (Carmina E. *et al.*, 2006), (Luque-Ramírez *et al.*, 2007).

პსს-ის მქონე პაციენტები იმყოფებიან ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიისა და კარცინომის განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ, ვინაიდან ჰიპერინსულინემია და ოვულატორული დისფუნქციით გამოწვეული ჰიპერესტროგენია იწვევს ენდომეტრიუმის უჯრედების პროლიფერაციას (Chittenden *et al.*, 2009), (Navaratnarajah *et al.*, 2008).

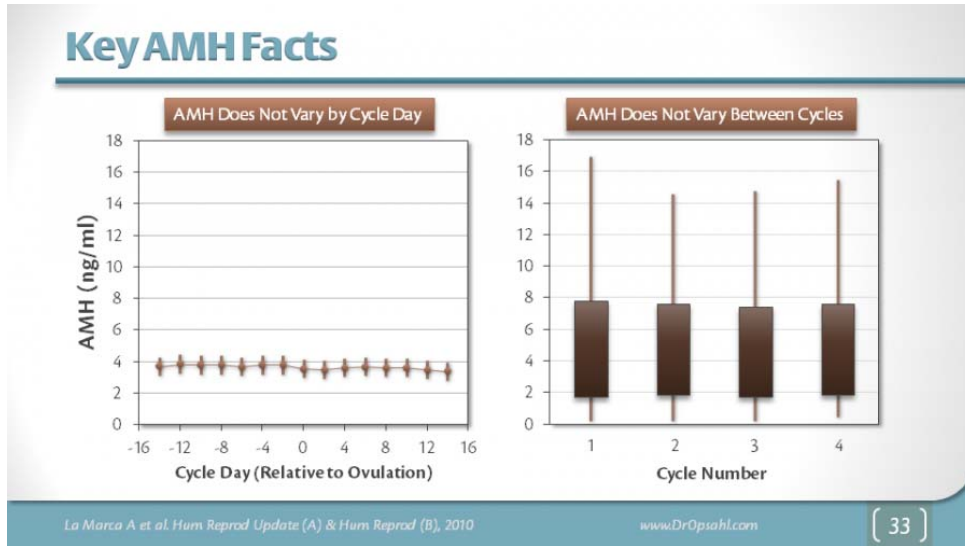
## 1.2. ოვარიული რეზერვი (ფერტილობის მარკერები)

ოვარიული რეზერვის შეფასება მნიშვნელოვანია ქალთა უნაყოფობის მკურნალობის მეთოდების შერჩევაში. ტერმინი ოვარიული რეზერვი, გულისხმობს საკვერცხის ფუნქციონალურ მდგომარეობას, რომელიც განსაზღვრავს მის უნარს წარმოქმნას ჯანმრთელი ფოლიკული და შემდგომში სრულყოფილი კვერცხუჯრედი. ოვარიული რეზერვის შესაფასებლად გამოიყენება ქალის ასაკი, ფმკ-ის, E<sub>2</sub>, ინჰიბინ-B-ს, ამჰ-ის მაჩვენებლები და აფრ ექოსკოპიური გამოკვლევით მენსტრუაციული ციკლის ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში.

ამჰ იდეალური მარკერია ოვარიული რეზერვის შესაფასებლად (Hazout *et al.*, 2004; Al-Azemi *et al.*, 2011). (იხ. პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის შრატის ენდოკრინოლოგია). ამჰ-ის მაჩვენებლების განსაზღვრის უპირატესობა საკვერცხის სტეროიდულ ჰორმონებთან შედარებით არის ის, რომ მისი მაჩვენებლები

უმნიშვნელოდ ცვალებადობს მენსტრუაციული ციკლის და ციკლთაშორის მანძილზე (Hehenkamp *et al.*, 2006; La Marca *et al.*, 2007; La Marca *et al.*, 2010). (იხ. სურათი 2).

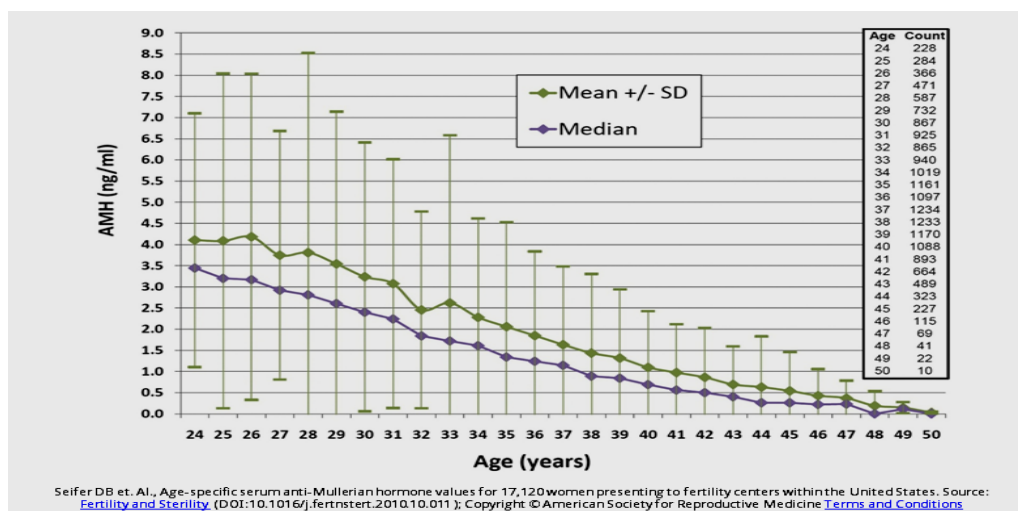
ამჰ არ ცვალებადობს მენსტრუაციული ციკლის და ციკლთაშორის მანძილზე სურათი N2



გარდა ამისა, ამჰ-ის მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად კორელირებს აფრ-სთან, რომელიც ფასდება ექოსკოპიური კვლევით მ/ც ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში. ასაკის მატებასთან ერთად მცირდება ფოლიკულების რაოდენობა და უარესდება ოციტების ხარისხი, შესაბამისად მცირდება ამჰ-ის მაჩვენებელიც და აღწევს მინიმალურ დონეს მენოპაუზაში (La Marca *et al.*, 2005; Seifer *et al.*, 2011). (სურათი 3).

ამჰ-ის კლება ასაკთან ერთად

სურათი N3



ასაკი ოვარიული რეზერვის განმსაზღვრელი მნიშვნელოვანი მარკერია. ცნობილია, რომ ასაკთან ერთად მცირდება ფოლიკულების რაოდენობა, მცირდება დაორსულების შანსი და უარესდება ოოციტების ხარისხი. დაორსულების ალბათობა მცირდება 30 წლის ასაკიდან (Faddy *et al.*, 1992). უნაყოფობის სიხშირე მნიშვნელოვნად მატულობს 35 წლის შემდეგ; 45 წლის შემდეგ ქალთა 99% ხდება უნაყოფო (Menken *et al.*, 1986). ასაკთან ერთად უნაყოფობის სიხშირის მატება, შესაძლოა განპირობებული იყოს ასევე ოვულაციის სიხშირის და სრულფასოვნების შემცირებით, სექსუალური ფუნქციის დაქვეითებით, საშვილოსნოს პათოლოგიების და ორსულობების გართულების რისკის ზრდით. მაგალითად, შაქრიანი დიაბეტი, არტერიული ჰიპერტენზია უფრო ხშირია ასაკოვან ქალებში.

მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობა ფოლიკულური ფაზის ხანგრძლივობით განისაზღვრება. მის შემცირებასთან ერთად სისხლის შრატში ფმჰ-ის მაჩვენებლები მატულობს და ინიბინ-B- მცირდება (Speroff and Fritz 2012; van Zonneveld *et al.*, 2003; Brodin *et al.*, 2008).

ასაკთან ერთად ფმჰ-ის მაჩვენებლის განსაზღვრა წარმოადგენს საკვერცხეების რეზერვის უკეთეს მარკერს ვიდრე მხოლოდ ასაკი. მიუხედავად იმისა, რომ ფმჰ-ის მაჩვენებლები ცვალებადობს მენსტრუაციული ციკლის მანძილზე და ციკლებს შორის, ასევე ეგზოგენური ფაქტორების ზემოქმედებით, დღეისათვის ბევრი კლინიცისტი იყენებს ფმჰ-ის მაჩვენებლების თავიანთ ყოველდღიურ პრაქტიკაში. დაორსულების სიხშირე დაბალია იმ ქალებში, რომლებშიც ფმჰ-ის მაჩვენებლები აღემატება 8 IU/mL (van der Steeg *et al.*, 2007). ფმჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებით შესაძლებელია ასევე სპონტანურად მიღებული ორსულობის ალბათობის წინასწარ განსაზღვრა (Haadsma *et al.*, 2008). ქალებს ფმჰ-ის მაჩვენებლებით  $\geq 15$  IU/mL აღენიშნებათ მიღებული ოოციტების ნაკლებობა იმ ქალებთან შედარებით, რომლებსაც ფმჰ-ის შედარებით დაბალი მაჩვენებლები აქვთ (Ashrafi *et al.*, 2005). ცნობილია, რომ ორსულობების სიხშირე <35 წლის ასაკის ქალებში ფმჰ-ის მაღალი მაჩვენებლებით უფრო დიდია, ვიდრე ნორმალური მაჩვენებლებით გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (Luna *et al.*, 2007). ზემოაღნიშნული ხაზს უსვამს იმ ფაქტს, რომ ასაკი არის ოვარიული რეზერვის შეფასების მნიშვნელოვანი კრიტერიუმი. მიუხედავად ამისა ფმჰ წარმოადგენს

ოვარიული რეზერვის შეფასების ერთ–ერთ საინტერესო მარკერს, ვინაიდან ის არის ხელმისაწვდომი შესრულების და ფასის მიხედვით. ფმ3-ის მაჩვენებლების გათვალისწინება, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მკურნალობის შერჩევისას უნაყოფო ქალთა სპეციფიურ ჯგუფებში მაგ, ანოვულაციის და ენდომეტრიოზის დროს, ან გვიანი რეპროდუქციული ასაკის პაციენტებში.

ინიბინი–B წარმოადგენს გლიკოპროტეინულ ჰორმონს ტრანსფორმირებადი ზრდის ფაქტორების  $\beta$  სუპეროჯახიდან (TGF- $\beta$ ). ის გამომუშავდება საკვერცხის გრანულოზურ და თეკა უჯრედებში (Hayes *et al.*, 1998). ინიბინი–B აფერხებს ჰიპოფიზში ფმ3-ის სეკრეციას (Klein *et al.*, 1996) და აინიბირებს მზარდი ფოლიკულების პარაკრინულ მოქმედებას, რომელიც სტიმულირდება ფმ3-ის და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორ I-ის ერთობლივი მოქმედებით (Welt and Schneyer 2001). ინიბინი–B დადებითად კორელირებს აფრ–თან. ასაკთან ერთად ფოლიკულების რაოდენობა მცირდება, როგორც პსს-ის მქონე, ასევე ჯანმრთელ ქალებში, რაც დაკავშირებულია ინიბინ B-ს და ამ3-ის შემცირებასთან (Nikolaou and Gilling-Smith 2004), (Nelson *et al.*, 2011), (Van Disseldorp *et al.*, 2008). მიუხედავად იმისა, რომ ინიბინ–B-ს ახასიათებს მნიშვნელოვანი ინტერციკლური ვარიაბელობა და მისი მაჩვენებლები შეიძლება იყოს ცრუ დადებითი (McIlveen *et al.*, 2007; Broekmans *et al.*, 2006) დღეისათვის მისი განსაზღვრა ზოგიერთ კლინიკაში მაინც გამოიყენება.

E<sub>2</sub> მიჩნეულია ოვარიული რეზერვის დამატებით ინფორმატიულ მარკერად. მისი მაღალი მაჩვენებლები ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში ხშირია ციკლის მქონე ასაკოვან ქალებში და ასოცირებულია ფმ3–ის მაჩვენებლების მატებასთან (Speroff and Fritz 2012). ლიტერატურული მონაცემებით ქალებს, რომელთა E<sub>2</sub>-ის მაჩვენებლები <20 pg/mL ან  $\geq$ 80 pg/mL აღენიშნებათ IVF პროტოკოლის შეწყვეტის მაღალი სიხშირე (Frattarelli *et al.*, 2000). ფმ3-ის და E<sub>2</sub>-ის მაჩვენებლების კომბინაციაში განსაზღვრა მენსტრუაციული ციკლის მე–2-3 დღეს ამცირებს ცრუ – უარყოფითი პასუხის ალბათობას (Speroff and Fritz 2012).

ზოგიერთი ავტორის აზრით, E<sub>2</sub>-ის მაჩვენებლები არ ითვლება ოვარიული რეზერვის ზუსტ მარკერად, ვინაიდან მისი მაჩვენებლები არ კორელირებს ფოლიკულების განვითარებასთან და ვერ ახდენს ორსულობის პრედიქციას (Frattarelli *et al.*, 2000),



(Licciardi *et al.*, 1995), (de Carvalho *et al.*, 2009). ამდენად, ესტრადიოლის მაჩვენებლები არ განიხილება IVF გამოსავლის ზუსტ პროგნოსტულ მარკერად.

აფრ-ის განსაზღვრა ულტრაბგერითი კვლევით წარმოადგენს ოვარიული რეზერვის ერთ–ერთ მნიშვნელოვან მარკერს (Scheffer *et al.*, 2003), (Verhagen *et al.*, 2008). ცნობილია, რომ ამჰ-ს და აფრ-ს შორის არსებობს სარწმუნო, დადებითი კორელაციური კავშირი (Fanchin *et al.*, 2003), (Visser and Themmen 2005). სისტემური მიმოხილვით გამოვლინდა, რომ აფრ-ის განსაზღვრას აქვს ისეთივე ღირებულება საკვერცხის პასუხის პრედიქციაში, როგორც სხვადასხვა კლინიკური, ბიოქიმიური და ულტრასონოგრაფიული მარკერების კომბინაციაში განსაზღვრას (Verhagen *et al.*, 2008). აფრ–ის განსაზღვრით შესაძლებელია საკვერცხის მწირი პასუხის პროგნოზი, სენსიტიურობით 89%, თუმცა დაბალი სპეციფიურობით (Muttukrishna *et al.*, 2005). ნორმალურ და მწირ მოპასუხებებს შეესაბამება აფრ-ის შემდეგი მაჩვენებლები  $10,1\pm 3,0$  და  $5,7\pm 1,0$  შესაბამისად (Elgindy *et al.*, 2008). ცოცხლადშობადობის სიხშირე უფრო მაღალია ქალებში, რომელთა აფრ-ის მაჩვენებელი  $\geq 11$  (ფოლიკულები ზომით 2–10 მმ განსაზღვრული ორივე საკვერცხეში). ქალებს აფრ-ის დაბალი მაჩვენებლებით ესაჭიროებოდათ გონადოტროპინების უფრო დიდი დოზები, მაღალი იყო ციკლების შეწყვეტის და თვითნებითი აბორტების სიხშირე, დაბალი იყო მიღებული ოოციტების რაოდენობის მაჩვენებლები (Maseelall *et al.*, 2009). ანტრალური ფოლიკულების ზომის მიხედვით სარწმუნო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა 6 მმ-მდე ზომის ანტრალურ ფოლიკულებსა და ოვარიული რეზერვის ენდოკრინულ ტესტებს შორის. რაც შეეხება უფრო დიდი ზომის ფოლიკულებს, აღმოჩნდა რომ მათი მაჩვენებლები კორელაციაშია მხოლოდ საკვერცხის მოცულობასთან და ინჰიბინ–B-ს მაჩვენებლებთან. ამავე კვლევაში გამოვლინდა, რომ ასაკი უარყოფით ზეგავლენას ახდენს მცირე ზომის ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობაზე ხოლო დიდი ზომის ფოლიკულების ერთობლიობა რჩება უცვლელი სიცოცხლის მე–5 დეკადის შუა პერიოდამდე (Klinkert *et al.*, 2005; Haadsma *et al.*, 2007). მაშასადამე, ოვარიული რეზერვის შესაფასებლად აფრ-ის განსაზღვრა მიზანშეწონილია რუტინულად ტარდებოდეს პაციენტებში უნაყოფობის დიაგნოზით, IVF პროგრამებში ჩართვამდე.

არსებობს სხვადასხვა მოსაზრება საკვერცხეების მოცულობის გამოყენების შესახებ ოვარიული რეზერვის შესაფასებლად. ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით გამოვლინდა, რომ საკვერცხის მოცულობა სარწმუნოდ კორელირებს ასაკთან, ფმჰ-ის მაჩვენებლებთან და ასოცირებულია მიღებული ოოციტების და კლინიკური ორსულობების მაღალ მაჩვენებლებთან (Syrop *et al.*, 1999; Gibreel *et al.*, 2009). ამავე დროს არსებობს საწინააღმდეგო მოსაზრებები, რომ საკვერცხის მოცულობას აქვს დაბალი პრედიქტორული ღირებულება ოვარიული რეზერვის შეფასების თვალსაზრისით (Elgindy *et al.*, 2008). თუმცა, ხელმისაწვდომობის გამო, მისი განსაზღვრა შესაძლებელია ყოველდღიურ პრაქტიკაში სხვა ოვარიული რეზერვის მარკერებთან კომბინაციაში.

## თავი 2. კვლევის ობიექტი და მეთოდები

### 2.1. კვლევის დიზაინი

კვლევის დიზაინი - შემთხვევა-კონტროლის კვლევა.

### 2.2. კვლევის ობიექტი

კვლევა ჩატარდა ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის და ა. ხომასურიძის რეპროდუქტოლოგიის ინსტიტუტის ბაზაზე. საკვლევ ჯგუფს შეადგენდა 123 გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალი, რომელთაც მოზარდობის პერიოდში დაესვათ პსს-ის დიაგნოზი და მომართეს ჩივილებით მენსტრუალური ციკლის დარღვევაზე, ჭარბთმიანობაზე ი. ჟორდანიას სახ. ადამიანის რეპროდუქციის ს/კ ინსტიტუტს და მკურნალობა ჩაიტარეს ენდოკრინოლოგიურ განყოფილებაში 1984-1990 წლების მანძილზე. ყველა მათგანი პირველადი დიაგნოზის დროს აკმაყოფილებდა როტერდამის სამივე კრიტერიუმს: 1. ოლიგო-და/ან ანოვულაცია; 2. ჰიპერანდროგენია - კლინიკური და/ან ბიოქიმიური; 3. პოლიცისტური საკვერცხეები ულტრაბგერითი კვლევით: 12 ან მეტი ფოლიკული 2-9მმ დიამეტრით და/ან საკვერცხის მომატებული მოცულობით ( $> 10$  მმ<sup>3</sup>) ( სხვა პათოლოგიის გამორიცხვის შემთხვევაში) (Fauser *et al.*, 2004).

კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტისგან და საკონტროლო ჯგუფის წევრებიდან წინასწარ მიღებული იყო ინფორმირებული თანხმობა. კვლევა დამტკიცდა კლინიკის ეთიკური კომიტეტის მიერ. საკვლევ სუბიექტების სიმცირის გამო გამოყენებულ იქნა არაალბათური შერჩევა.

ყველა საკვლევ პაციენტის კვლევაში არ ჩართვის (გამორიცხვის) კრიტერიუმები იყო: თანმხლები ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება; თირკმელზედა ჯირკვლის დისფუნქცია; ჰიპერპროლაქტინემია.

საკონტროლო ჯგუფად შერჩეულ იქნა იმავე ასაკის მოხალისე ქალები, რომლებიც ჩართულნი იყვნენ ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში. საკონტროლო ჯგუფში ჩართვა ხდებოდა ანამნეზში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის, ოლიგო-, ამენორეის გამორიცხვის შემდეგ. ყველა საკონტროლო ჯგუფის წევრს აეხსნა, რომ ისინი იყვნენ ჰსს-ის მქონე პაციენტების საკონტროლო სუბიექტები. მათ ასევე აეხსნათ აღნიშნული სინდრომისათვის დამახასიათებელი სიმპტომები. უნდა აღინიშნოს, რომ შესარჩევ საკონტროლო ჯგუფის 5 წევრს აღენიშნა ანამნეზში ჰსს-თვის დამახასიათებელი სიმპტომები, რის გამოც აღარ მოხდა მათი კვლევაში ჩართვა.

კვლევა ჩატარდა 2 ეტაპად. I ეტაპზე სადისერტაციო ნაშრომის I ჯგუფს შეადგენდა გვიანი რეპროდუქციული ასაკის (35–დან 45 წლამდე) 123 ქალი, რომელთაც მოზარდობის პერიოდში ჩატარდათ ჰსს-ის მედიკამენტური (I ქვეჯგუფი) და ქირურგიული მკურნალობა (II ქვეჯგუფი) და იმავე ასაკის ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში მონაწილე 70 საკონტროლო ჯგუფის წევრი (III ქვეჯგუფი).

I ჯგუფის 123 პაციენტი დაიყო ორ ქვეჯგუფად მოზარდობის პერიოდში გადატანილი მკურნალობის მეთოდის მიხედვით: I ქვეჯგუფი - ანამნეზში მედიკამენტური მკურნალობის შემდგომი (67 ქალი) და II ქვეჯგუფი - პაციენტები ანამნეზში საკვერცხეზე ქირურგიული ჩარევით (56 ქალი). საკონტროლო ჯგუფს წარმოადგენდა იმავე ასაკის 70 ქალი, რომელთაც მკურნალობა უტარდებოდა უშვილობის გამო. უნაყოფობის მიზეზების გამო საკონტროლო ჯგუფის წევრები შემდეგნაირად გადანაწილდა: მილისმიერი ფაქტორი - 27 პაციენტი, მამაკაცის ფაქტორი - 18 პაციენტი, უცნობი გენეზის უნაყოფობა - 25 პაციენტი. ამასთან, პირველადი უნაყოფობა აღენიშნებოდა 54 პაციენტს, ხოლო მეორადი - 16. საკონტროლო ჯგუფის კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო: მენსტრუალური ციკლის დარღვევა ოლიგომენორეის და/ან ამენორეის ტიპით; ულტრაბგერით კვლევაზე პოლიცისტური საკვერცხეები; ანოვულაციური უშვილობა; ენდომეტრიოზი; პაციენტები ჰსს-ით; პაციენტები საკვერცხეების ნაადრევი განლევის სინდრომით; პაციენტები, რომლებსაც ბოლო 3 თვის მანძილზე მიღებული ჰქონდათ კოკ-ი.

კვლევაში ჩართულ ქალებს 2014 წლის იანვრიდან მაისის ჩათვლით ჩაუტარდათ მენსტრუაციული ციკლის მე-2, მე-3 დღეს ტრანსვაგინალური ულტრაბგერითი კვლევა და AMH-ის და FSH-ის დონის განსაზღვრა (იხ. ქვემოთ).

კვლევის II ეტაპზე სადისერტაციო ნაშრომის ჯგუფს შეადგენდა გვიანი რეპროდუქციული ასაკის (35–დან 45 წლამდე) იგივე 123 ქალი, საკონტროლო ჯგუფს წარმოადგენდა იმავე ასაკის მოხალისე პრაქტიკულად ჯანმრთელი 120 ქალი. კვლევაში ჩართვის და გამორიცხვის კრიტერიუმები კვლევის პირველი ეტაპის მსგავსი იყო (იხ. ზემოთ). აღნიშნული ჯგუფის წევრებმა შეავსეს რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კითხვარი.

## 2.3. კვლევის მეთოდები

### 2.3.1. ჰორმონების რაოდენობრივი განსაზღვრა

კვლევაში ჩართვის შემდეგ პირველ ეტაპზე საკვლევ (n=123) და საკონტროლო ჯგუფის წევრებს (n=70) უტარდებოდათ ჰორმონული ანალიზების რაოდენობრივი განსაზღვრა (ფმჰ, მლჰ, ამჰ) სპონტანური ან სტიმულირებული მენსტრუაციული ციკლის მე-2–3 დღეებში.

ფმჰ, მლჰ-ის მაჩვენებლების განსაზღვრა ხორციელდებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით (ELISA), (NovaTec, DiaMetra, Italy). განსაზღვრის ლიმიტი ფმჰ-თვის იყო 0.17mIU/ml, ამჰ-ის მაჩვენებლების განსაზღვრა ხორციელდებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით (ELISA), (Immunotech Beckman Coulter Company, France). განსაზღვრის ლიმიტი ანტიმიულერული ჰორმონისთვის იყო 0.01 ng/ml.

### 2.3.2. ულტრაბგერითი კვლევის მეთოდი

სპონტანური და ინდუცირებული მენსტრუაციული ციკლის მე-2–3 დღეს კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტს (n=193) უტარდებოდა ენდოვაგინალური ულტრაბგერითი კვლევა VOLUSON S6 ფირმის აპარატზე (Produced by General Electric's USA 2011y) 7 მჰც. ვაგინალური გადამწოდით. ისაზღვრებოდა აფრ. ამისათვის თითოეულ საკვერცხეში ითვლებოდა და იზომებოდა ყველა 2-10 მმ ზომის ფოლიკული და მათი დაჯამებით მიიღებოდა აფრ-ის მაჩვენებელი. გასწვრივი და განივი ჭრილების სკანირებით

ხდებოდა ანტრალური ფოლიკულების დათვლა. როტერდამის კრიტერიუმის მიხედვით პოლიცისტურ საკვერცხედ ითვლებოდა 12 ან მეტი 2-9მმ. დიამეტრის ფოლიკული და/ან საკვერცხის მომატებული მოცულობა (>10ml).

### **2.3.3. სხეულის მასის ინდექსის (სმი) განსაზღვრა.**

პაციენტების აწონვა მიმდინარეობდა ელექტრონულ სასწორზე, ფეხსაცმელების გარეშე, მსუბუქი ტანსაცმლით და აკლდებოდა 0,3 კგ. სიმაღლის გაზომვა ხდებოდა სანტიმეტრებში. სხეულის მასის ინდექსის გამოთვლა ხდებოდა სხეულის მასის გაყოფით სიმაღლის კვადრატზე (კგ/მ<sup>2</sup>). წელის გარშემოწერილობა გაზომილი იყო ნეკნების რკალის ქვედა კიდეზე და თემოს ქედებს შორის მანძილის შუა წერტილზე. თემოს გარშემოწერილობა იზომებოდა დუნდულების მაქსიმალურ ზომაზე.

### **2.3.4. რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კითხვარი**

კვლევის მეორე ეტაპზე საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფის წევრებმა შეავსეს რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კითხვარი: მენსტრუალური ციკლის ანამნეზი (მენარხეს ასაკი, რეგულარული ციკლის ჩამოყალიბების ასაკი, მენსტრუაციული ციკლის სიხშირე ბოლო ერთი წლის მანძილზე და მისი ხანგრძლივობის ცვლილება რეპროდუქციულ ასაკთან შედარებით); თვითნებითი აბორტების, სპონტანური ორსულობების და ცოცხლადშობადობის სიხშირე.

## **2.4. სტატისტიკური ანალიზი**

მონაცემები დამუშავდა IBM SPSS.17-ის მეშვეობით (Statistical Package for Social Sciences, (version 17). გამოყენებული იყო:

აღწერითი სტატისტიკიდან: მონაცემთა აღსაწერად - ცენტრალური ტენდენციისა და ცვალებადობის საზომები, (საშუალო არითმეტიკული და სტანდარტული გადახრა), სიხშირეთა პროცენტული განაწილება, მონაცემთა ვიზუალიზაციის ტექნიკა, კროსტაბულაცია; განაწილების ნორმალურობის შესამოწმებლად კოლმოგოროვ-სმირნოვის ტესტი; დისპერსიების ჰონოგენურობის შესამოწმებლად – ლევენის ტესტი.

დასკვნითი სტატისტიკიდან: ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზი (one way ANOVA) და კრუსკალ-უოლისის კრიტერიუმი (არაპარამეტრული მონაცემებისთვის); ასაკთან ოვარიული რეზერვის მაჩვენებლების მიმართების დასადგენად, პოსტ-ჰოკ შედარებებისთვის გამოყენებული იყო ბონფერონის კრიტერიუმი, ასაკსა და ოვარიული რეზერვის ტესტების მაჩვენებლებს შორის კორელაციის დასადგენად გამოყენებულ იქნა სპირმენის რანგული კორელაციის კოეფიციენტი. სპირმენის კორელაციური ანალიზი გამოყენებული იყო ორი რაოდენობრივი ცვლადის კავშირის შესაფასებლად. მიღებული ურთიერთკავშირი აღინიშნებოდა, როგორც „ძლიერი“ კავშირი -  $r_s = 0,6-1$ , „ზომიერი“ კავშირი -  $r_s = 0,3-0,6$  და „სუსტი“ კავშირი -  $r_s < 0,3$ .

ყველგან, სადაც მიღებულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნო შედეგი, მითითებულია შესატყვისი კრიტერიუმის მნიშვნელობა, თავისუფლების ხარისხი და ალბათობის დონე. მონაცემები შემოწმდა სანდოობის 0.05 დონეზე ( $p < 0.05$  იყო მიჩნეული სარწმუნოდ).

რაოდენობრივი ცვლადები წარმოდგენილია  $\pm$  სტანდარტული გადახრებით, ხოლო კატეგორიული ცვლადები – პროცენტებით. ორი დამოუკიდებელი ჯგუფის შესადარებლად გამოყენებული იყო მან-უიტნის ტესტი.

## თავი 3. კვლევის შედეგები

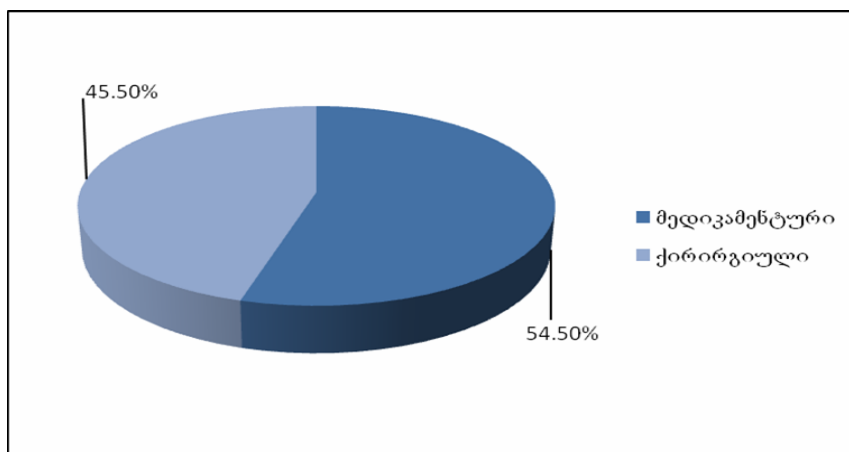
### 3.1 ოვარიული რეზერვის მარკერების (ასაკი, ამჰ, ფმჰ, აფრ) აღწერითი სტატისტიკა (I ჯგ).

კვლევის I ეტაპზე I ჯგუფის 123 ქალი დაიყო ორ ქვეჯგუფად მოზარდობის პერიოდში გადატანილი მკურნალობის მეთოდის მიხედვით: I ქვეჯგუფი - ანამნეზში მედიკამენტური მკურნალობის შემდგომი - 67 (54,5%) ქალი და II ქვეჯგუფი - პაციენტები ანამნეზში საკვერცხეზე ქირურგიული ჩარევით 56 (45,5%) ქალი, ამათგან 34 (60,7%) პაციენტს- საკვერცხეების ბილატერალური დრილინგი და 22 (39,3%) პაციენტს საკვერცხის სოლისებრი რეზექცია და დემედულაცია. III ქვეჯგუფს წარმოადგენდა საკონტროლო ჯგუფი, რომელიც შედგებოდა იმავე ასაკის 70 მოხალისე ქალისგან, რომლებიც ჩართულნი იყვნენ ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში. უნაყოფობის მიზეზების გამო საკონტროლო ჯგუფის წევრები შემდეგნაირად გადანაწილდა: მილისმიერი ფაქტორი - 27 (38.6%) პაციენტი, მამაკაცის ფაქტორი - 18 (25.7%) პაციენტი, უცნობი გენეზის უნაყოფობა - 25 (35.7%) პაციენტი. ამასთან, პირველადი უნაყოფობა აღენიშნებოდა 54 (77.1%) პაციენტს, ხოლო მეორადი - 16 (22.9%). იხ. დიაგრამა №3 აღნიშნულ პაციენტებს 2014 წლის იანვრიდან მაისის ჩათვლით ჩაუტარდათ რეპროდუქციული ჰორმონების ანალიზი და ულტრაბგერითი კვლევა. პაციენტების პროცენტული გადანაწილება სხვადასხვა ქვეჯგუფში მკურნალობის ტიპის მიხედვით წარმოდგენილია დიაგრამა №1 და №2.

**კვლევაში მონაწილე ქალების პროცენტული განაწილება ანამნეზში პსს-ის მკურნალობის ტიპების მიხედვით**

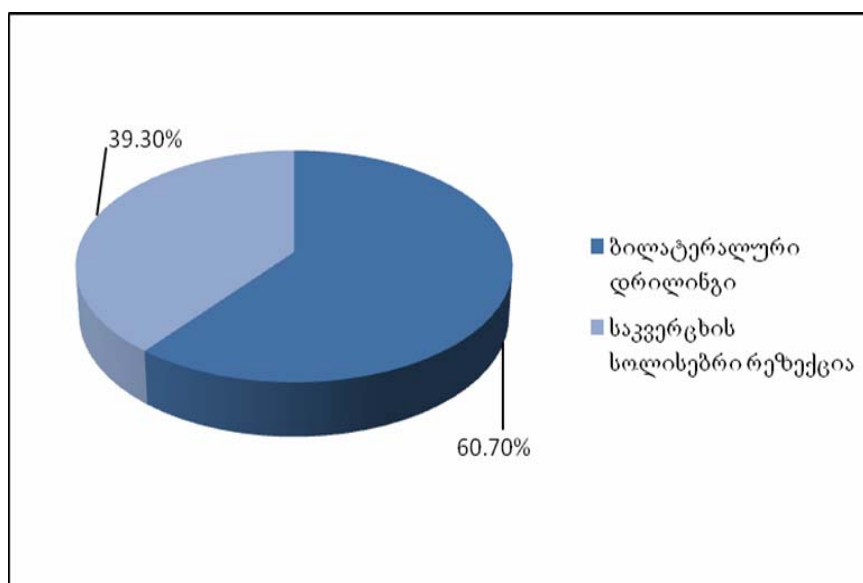
**დიაგრამა N1**





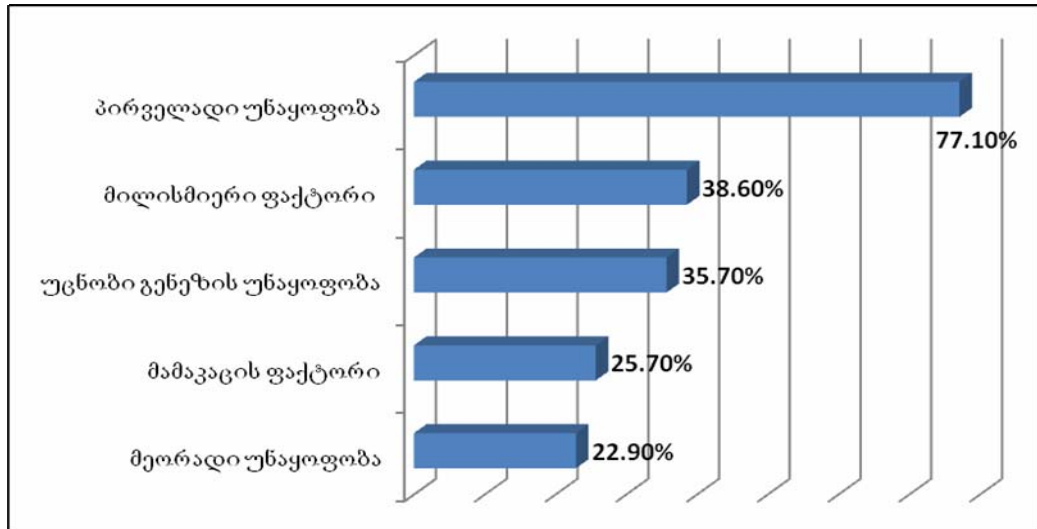
კვლევაში მონაწილე ქალების პროცენტული განაწილება ანამნეზში პსს-ის ქირურგიული მკურნალობის მეთოდების მიხედვით

დიაგრამა N2



კვლევაში მონაწილე საკონტროლო ჯგუფის (n=70) შემადგენელი ქალების რაოდენობრივი განაწილება უშვილობის გამომწვევი მიზეზების მიხედვით

დიაგრამა №3



I ქვეჯგუფის (კონსერვატიული მკურნალობის შემდგომი) პაციენტთა საშუალო ასაკი იყო  $42.7 \pm 2.8$  წელი, II ქვეჯგუფის (ქირურგიული მკურნალობის შემდგომი)-  $41.6 \pm 3.5$  წელი, საკონტროლო ჯგუფის წევრების  $40.8 \pm 4.3$  წელი.

I ქვეჯგუფში ამჰ-ის საშუალო მაჩვენებელი -  $3.8 \pm 2.1$  ng/ml -ს, აფრ-ის -  $10.5 \pm 1.4$  , ხოლო ფმჰ-ის საშუალო მაჩვენებელი -  $7.8 \pm 1.4$  IU/L-ს.

II ქვეჯგუფში ამჰ-ის საშუალო მაჩვენებელი -  $1.6 \pm 1.5$  ng/ml -ს, აფრ-ის -  $6.1 \pm 2.7$  , ხოლო ფმჰ-ის საშუალო მაჩვენებელი -  $12.6 \pm 1.1$  IU/l -ს.

საკონტროლო ჯგუფის ამჰ-ის საშუალო მაჩვენებელი -  $2.1 \pm 1.8$  ng/ml -ს, აფრ-ის -  $6.1 \pm 2.7$  , ხოლო ფმჰ-ის საშუალო მაჩვენებელი -  $9.7 \pm 3.2$  IU/l -ს.

აღნიშნულ ქვეჯგუფებში მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია ცხრილში N1.

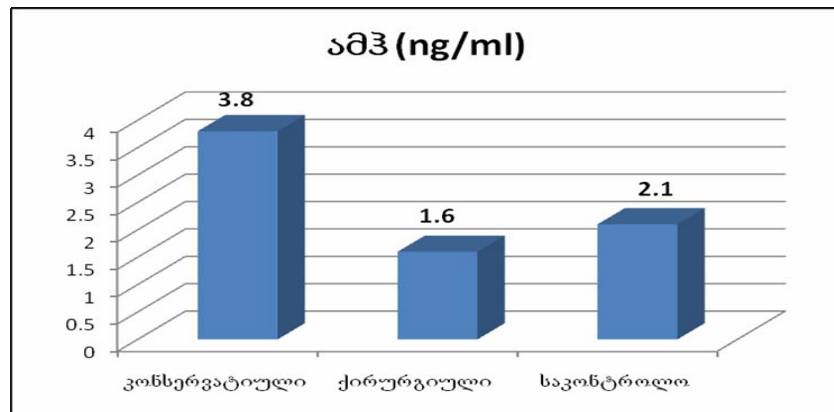
აფრ-ის, ფმჰ და ამჰ-ის მაჩვენებლების აღწერითი სტატისტიკა გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში პუბერტატის პერიოდში პსს-ის მკურნალობის შემდეგ. მონაცემები მოცემულია, როგორც საშუალო  $\pm$  SD (Mann-Whitney U-test)

ცხრილი N1

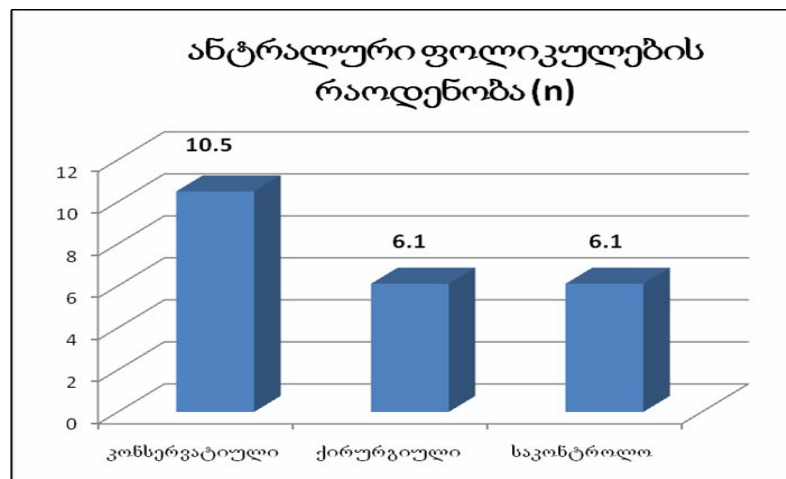
	კონსერვატიული მკურნალობის შემდეგ n=67	ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ n=56	საკონტროლო ჯგუფი n=70
ასაკი (წლები)	$42.7 \pm 2.8$	$41.6 \pm 3.5$	$40.8 \pm 4.3$
ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა (n)	$10.5 \pm 1.4$	$6.1 \pm 2.7$	$6.1 \pm 2.7$
ფმჰ (IU/l)	$7.8 \pm 1.4$	$12.6 \pm 1.1$	$9.7 \pm 3.2$
ამჰ (ng/ml)	$3.8 \pm 2.1$	$1.6 \pm 1.5$	$2.1 \pm 1.8$

სამივე ქვეჯგუფის იგივე მონაცემები (სტანდარტული გადახრის გარეშე), მეტი თვალსაჩინოებისთვის წარმოდგენილია დიაგრამა N4, N5 და N6 გვიჩვენებს ოვარიული რეზერვის პარამეტრების საშუალო მაჩვენებლებს სამივე ქვეჯგუფში.

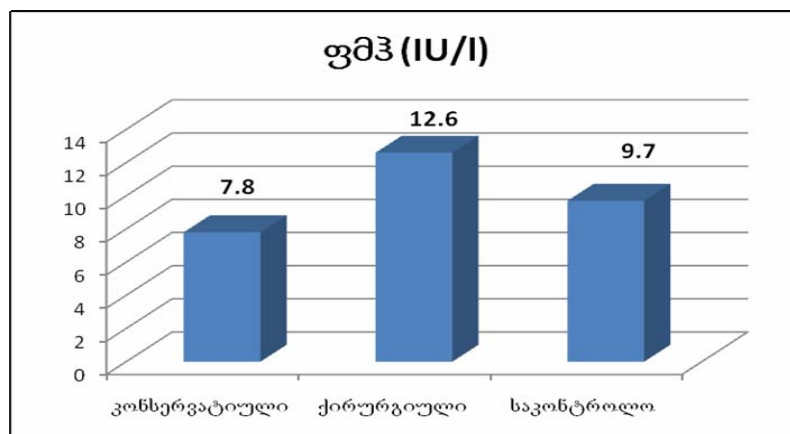
ამჰ-ის საშუალო მაჩვენებლები ქვეჯგუფების მიხედვით  
დიაგრამა N4



აფრ საშუალო მაჩვენებლები ქვეჯგუფების მიხედვით  
დიაგრამა N5



ფმჰ-ის საშუალო მაჩვენებლები ქვეჯგუფების მიხედვით  
დიაგრამა N6



სამივე ქვეჯგუფის ურთიერთშედარება ფიზიკური მახასიათებლების (ასაკი, სმი, ვისცერალური და გინოიდური სიმსუქნე) ასევე, ოვარიული რეზერვის ტესტების განაწილების ნორმალურობისა და დისპერსიების ჰომოგენურობის (როგორც არატრანსფორმირებული, ისე ტრანსფორმირებული მონაცემების გამოყენებით) შემოწმებამ აჩვენა, რომ ფიზიკური მახასიათებლების და ამჰ-ის, ფმჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლები არ წარმოადგენენ პარამეტრულ სიდიდეებს. შესაბამისად, ისინი არაპარამეტრული არიან.<sup>1</sup>

ვინაიდან, მიღებული მონაცემები ფიზიკური მახასიათებლების და ოვარიული რეზერვის სამივე მაჩვენებლის მიხედვით არაპარამეტრული აღმოჩნდა, ჯგუფების ამ მაჩვენებლების ერთმანეთთან შესადარებლად გამოყენებული იყო ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზი. კერძოდ, კრუსკალ-უოლისის კრიტერიუმი დამოუკიდებელი შერჩევებისთვის, რომელმაც აჩვენა, რომ ჯგუფები სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდნენ სხეულის მასის ინდექსის (სმი) და სიმსუქნის ტიპების მიხედვით ცხრილი N2; შესაბამისად I ჯგუფის სმი-ის საშუალო მაჩვენებელი იყო 29.2; II ჯგუფის - 27.7; III ჯგუფის - 26.8. I ჯგუფიდან 43(64.2) ქალს აღენიშნებოდა სიმსუქნე (სმი >25კგ/მ<sup>2</sup>); II ჯგუფიდან - 35(62.5%); III ჯგუფიდან 43(61.4%) დიაგრამა N7. სიმსუქნის ტიპების მიხედვით ვისცერალური სიმსუქნე I ჯგუფში აღენიშნებოდა 16(37.2%) ქალს; II ჯგუფში - 12(34.3%); III ჯგუფში 15(34.9). გინოიდური სიმსუქნე აღენიშნებოდა I ჯგუფის 27(62.8%) ქალს; II ჯგუფში - 23(65.7%); III ჯგუფში 28(65.1) დიაგრამა N8.

**განსხვავება ჯგუფებს შორის ასაკის და სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით**

### ცხრილი N2

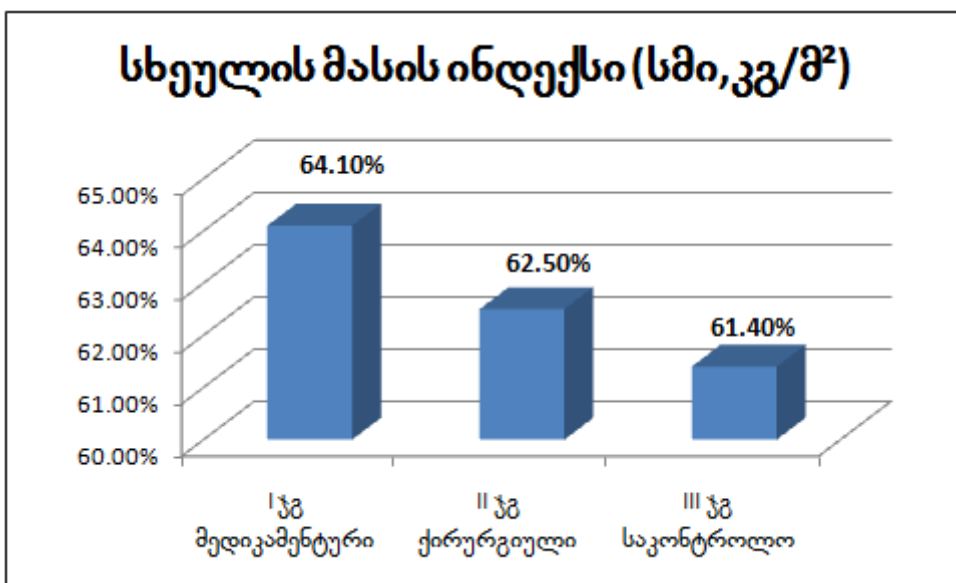
<sup>1</sup> ეს განსაზღვრავს ჯგუფების ურთიერთშედარებისა და მაჩვენებლებისა და ასაკის ურთიერთმიმართების საკვლევად გამოყენებული სტატისტიკური კრიტერიუმების არჩევას.

მაჩვენებლები	I ჯგ მედიკამენტური მკურნალობის შემდეგ	II ჯგ ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ	III ჯგ საკონტროლო ჯგუფი
ასაკი (წელი)	42.7 ± 2.8	41.6 ± 3.5	40.8 ± 4.3
სხეულის მასის ინდექსი (სმი, კგ/მ <sup>2</sup> )	29.2±3.0	27.7±2.8	26.8±4.2

ჯგუფები არ განსხვავდებოდნენ ასევე სიმსუქნის ტიპების მიხედვით:

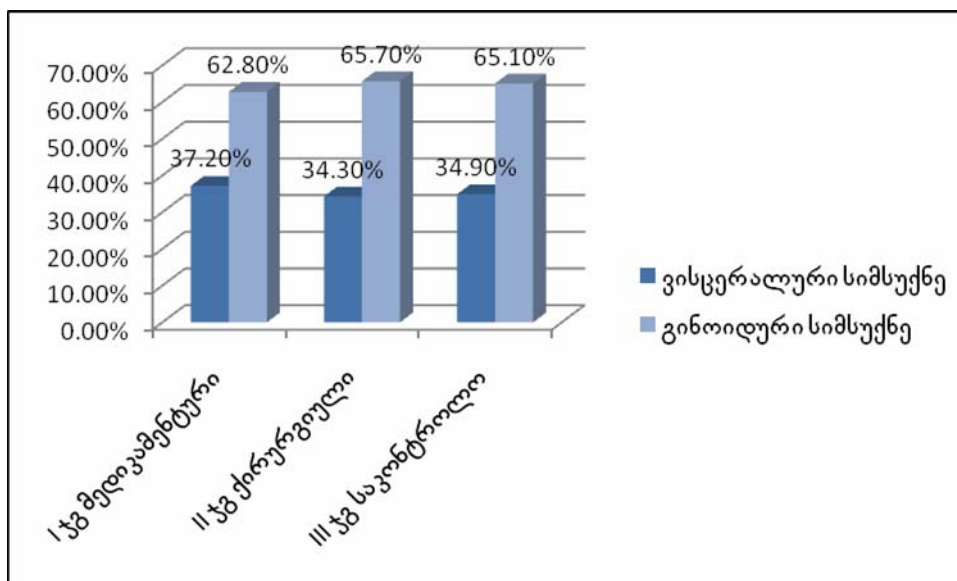
სიმსუქნე ჯგუფების მიხედვით

დიაგრამა N7



განსხვავება სიმსუქნის ტიპების მიხედვით

დიაგრამა N 8



სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება აღმოჩნდა საკვერცხის რეზერვის სამივე მაჩვენებლის მიხედვით სამივე ქვეჯგუფში (ამჰ:  $\chi^2 = 48.475$ ,  $p = 0.000$ ; ფმჰ:  $\chi^2 = 17.324$ ,  $p = 0.002$ ; აფრ:  $\chi^2 = 32.467$ ,  $p = 0.001$ ). ამგვარად, ოვარიული რეზერვის სამივე მაჩვენებელი რეალურად განსხვავებულია სამივე ქვეჯგუფში.

იმის დასადგენად, თუ კონკრეტულად რომელი ჯგუფები განსხვავდება სტატისტიკურად სანდოდ ოვარიული რეზერვის მაჩვენებლების მიხედვით, განხორციელდა პოსტ-ჰოკ ანალიზი (ბონფერონის კრიტერიუმით). აღმოჩნდა, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალია კონსერვატიული მკურნალობის შემდეგ (I ქვეჯგუფში) ქირურგიული მკურნალობის შემდგომ პაციენტებსა (II ქვეჯგუფი) და საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (III ქვეჯგუფი). ეს მაჩვენებელი აგრეთვე სარწმუნოდ მაღალი იყო III ქვეჯგუფში II-სთან შედარებით. აფრ-ის მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი იყო I ქვეჯგუფში III-სთან შედარებით და III-ში II ქვეჯგუფთან შედარებით. ფმჰ-ის მაჩვენებლები სტატისტიკურად მაღალია მხოლოდ II ქვეჯგუფში I და III ქვეჯგუფთან შედარებით. შესაბამისად დადგინდა, რომ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, რომელთაც პუბერტატის პერიოდში ჩაუტარდათ პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მედიკამენტური მკურნალობა საკვერცხეების რეზერვი სარწმუნოდ მაღალია ქირურგიული მეთოდით ნამკურნალებ პაციენტთა და საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით;

ცხრილში N3. წარმოდგენილია განსხვავებულობა ქვეჯგუფებს შორის ამჰ-ის, ფმჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლების მიხედვით.

განსხვავებულობა ჯგუფებს შორის ამჰ, ფმჰ და აფრ საშუალო მაჩვენებლების მიხედვით

ცხრილი N3

მაჩვენებლები	I ჯგ მედიკამენტური მკურნალობის შემდეგ	II ჯგ ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ	III ჯგ საკონტროლო ჯგუფი
ამჰ (ng/ml)	3.8 ± 2.1	1.6 ± 1.5 *p <sub>1</sub> =0.025	2.1±1.8 *p <sub>2</sub> = 0.03 *p <sub>3</sub> = 0.002
ფმჰ (IU/L)	7.8 ± 1.4	12.6 ± 1.1 *p <sub>1</sub> =0.04	9.7 ± 3.2 *p <sub>2</sub> = 0.023 *p <sub>3</sub> = 0.034
აფრ (n)	10.5 ± 1.4	5.1 ± 2.7 *p <sub>1</sub> =0.015	7.1 ± 2.8 *p <sub>2</sub> =0.036 *p <sub>3</sub> =0.025

შენიშვნა: მაჩვენებლები წარმოდგენილია ± სტანდარტული გადახრებით p<sub>1</sub>-I და II ჯგუფს შორის; p<sub>2</sub>-II და III ჯგუფს შორის; p<sub>3</sub>- I და III ჯგუფს შორის.

\*სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება.

### 3.2. ოვარიული რეზერვის მარკერების ( ამჰ, ფმჰ და აფრ) კორელაციური ანალიზი მთლიან და ცალკეულ ქვეჯგუფებში

გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში მთლიან ჯგუფში (n=193) ოვარიული რეზერვის ტესტების მაჩვენებლებების ურთიერთმიმართების დასადგენად განხორციელდა სპირმანის კორელაციური ანალიზი. აღმოჩნდა, რომ:

ფმჰ უარყოფითად და სტატისტიკურად სანდოდ კორელირებს ამჰ-ის ( $r_s = -0.34, p = 0.000$ ) და აფრ-ის მაჩვენებლებთან ( $r_s = -0.45, p = 0.000$ ). აფრ-ს და ამჰ-ს მაჩვენებლებს შორის დადებითი და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირია ( $r_s = 0.72, p = 0.000$ ). ეს ნიშნავს ( $r_s$  კოეფიციენტის მიხედვით), რომ აფრ-ის მომატებულ რაოდენობასთან ერთად ზომიერად მცირდება ფმჰ-ის ( $r_s = -0.34$ ), ხოლო მნიშვნელოვნად მატულობს ამჰ-ის ( $r_s = 0.72$ ) მაჩვენებლები.

ამჰ-ის მაჩვენებლები უარყოფითად და სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს ფმჰ-ის ( $r_s = -0.34, p = 0.000$ ) და დადებითად - აფრ-ის მაჩვენებლებთან ( $r_s = 0.72, p = 0.000$ ). ფმჰ-ს და აფრ-ს შორის ზომიერი უარყოფითი და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირია ( $r_s = -0.45, p = 0.000$ ).

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე შეიძლება ითქვას, რომ ყველაზე მჭიდრო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა ამჰ-ის მაჩვენებლებსა და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის. (ცხრილი N 4; 5).

**ცხრილი N4. კორელაცია ფმჰ-ს და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის.**

ტესტი	ფმჰ	
	$r_s$	P
აფრ	$r_s = -0.45$	$P < 0.0001$

**ცხრილი N 5. კორელაცია ამჰ-ს, აფრ-ის და ფმჰ-ის მაჩვენებლებს შორის.**

ტესტები	ამჰ



	$r_s$	P
აფრ (n)	$r_s = .72$	$p = .0001$
ფმპ (IU/L)	$r_s = -.34$	$p = .0001$

ცალკეულ ქვეჯგუფებში ჩატარებულმა კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ამპ და აფრ სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალების სამივე ქვეჯგუფში ( $r_s=0.64$ ;  $r_s=0.58$ ;  $r_s=0.51$ .  $p<0.05$ ). ფმპ-ის და ამპ-ის მაჩვენებლებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი კორელაციური კავშირი გამოვლინდა სამივე ქვეჯგუფში ( $r_s=-0.44$ ,  $p=0.03$ ;  $r_s=-0.49$ ,  $p=0.04$ ;  $r_s=-0.56$ ,  $p=0.001$ ). ფმპ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი კორელაციური კავშირი გამოვლინდა ასევე სამივე ქვეჯგუფში ( $r_s=-0.58$   $r_s=-0.46$ ;  $r_s=-0.41$ .  $p<0.05$  შესაბამისად).

დადგინდა, რომ ამპ-ის მაჩვენებლები მჭიდრო კორელაციურ კავშირშია აფრ-სთან. ამდენად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ამპ-ს და აფრ-ს აქვთ უფრო ერთნაირი და სარწმუნო პროგნოზული ღირებულება საკვერცხეების რეზერვის შეფასებაში.

### 3.3. რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კითხვარში მონაწილე პაციენტთა აღწერითი სტატისტიკა (II ჯგუფი)

რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კითხვარის შევსებაში მონაწილეობდა I ჯგუფის საკვლევი ქვეჯგუფის შემადგენელი გვიანი რეპროდუქციული ასაკის (35–დან 45 წლამდე) 123 ქალი, ანამნეზში პუბერტატის პერიოდში ნამკურნალები პსს-ით. საკონტროლო ჯგუფს წარმოადგენდა იმავე ასაკის მოხალისე პრაქტიკულად ჯანმრთელი 120 ქალი.

მენარხეს საშუალო ასაკი საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფში არ განსხვავდებოდა და შესაბამისად შეადგენდა 12.7 და 12.5 წელს. პუბერტატის პერიოდში პსს-ს მქონე პაციენტებიდან 118-ს (95.9%) აღენიშნებოდა არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლი. საკვლევი ჯგუფის 87(72.5%) წევრს რეგულარული მენსტრუაციული ციკლი

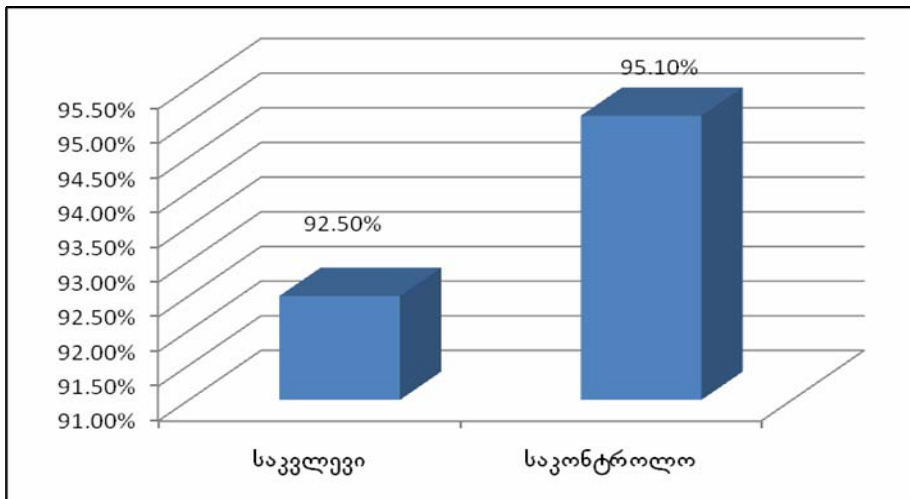
ჩამოუყალიბდა მენარხედან ერთი წლის განმავლობაში, 30(25%) ქალს კი მენარხედან ორი წლის შემდეგ.

რეპროდუქციულ ასაკში მენსტრუაციული ციკლის საშუალო ხანგრძლივობა საკვლევი ჯგუფში 30.5 დღეს, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში - 26.7 დღეს შეადგენდა ( $p = 0.058$ ).

გვიან რეპროდუქციულ ასაკში მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობა თანაბრად შემცირდა საკვლევ 117 (95.1%) და 111 (92.5%) საკონტროლო ჯგუფში ( $p = 0.067$ ). (დიაგრამა N9).

### მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობის შემცირების მაჩვენებელი

დიაგრამა N 9



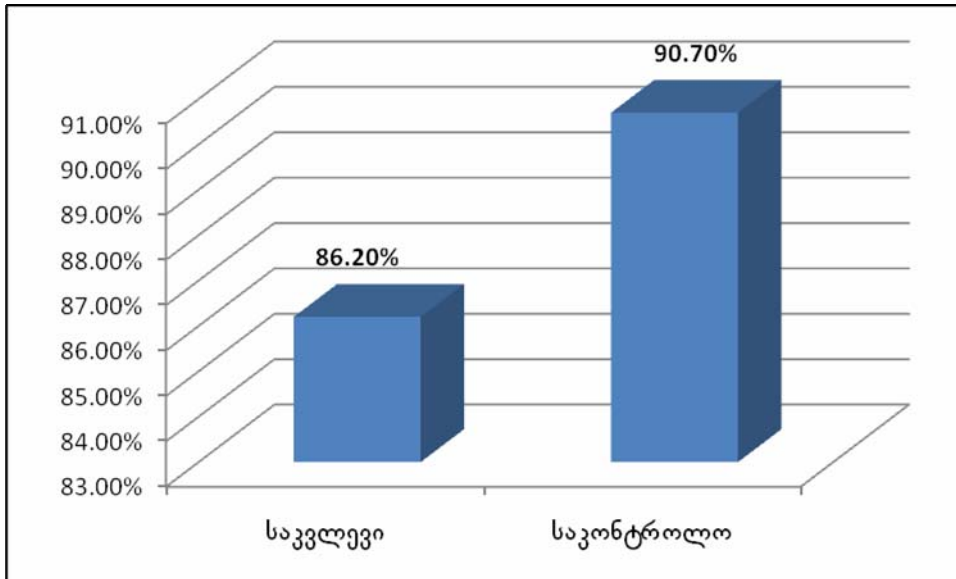
ასევე არ იყო განსხვავება მენსტრუაციული ციკლის რაოდენობებს შორის ანამნეზში პსს-ის მქონე პაციენტებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (შესაბამისად  $9.4 \pm 3.6$  და  $10.6 \pm 3.3$ ,  $p = 0.12$ ).

საკვლევი ჯგუფის წევრებიდან 101 (90.2%) და საკონტროლო ჯგუფიდან 115 (95.8%) ქალი სულ ცოტა ერთჯერ დაორსულდა ( $p = 0.08$ ).

პსს-ის მქონე პაციენტებში ასევე მაღალი იყო სპონტანური ორსულობების სიხშირე. 94 ნამშობიარები პაციენტიდან 81 (86.2%) ქალი სპონტანურად დაორსულდა, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში - 88 (90.7%) ( $p = 0.12$ ). (დიაგრამა N10).

### სპონტანური ორსულობების პროცენტული მაჩვენებლები

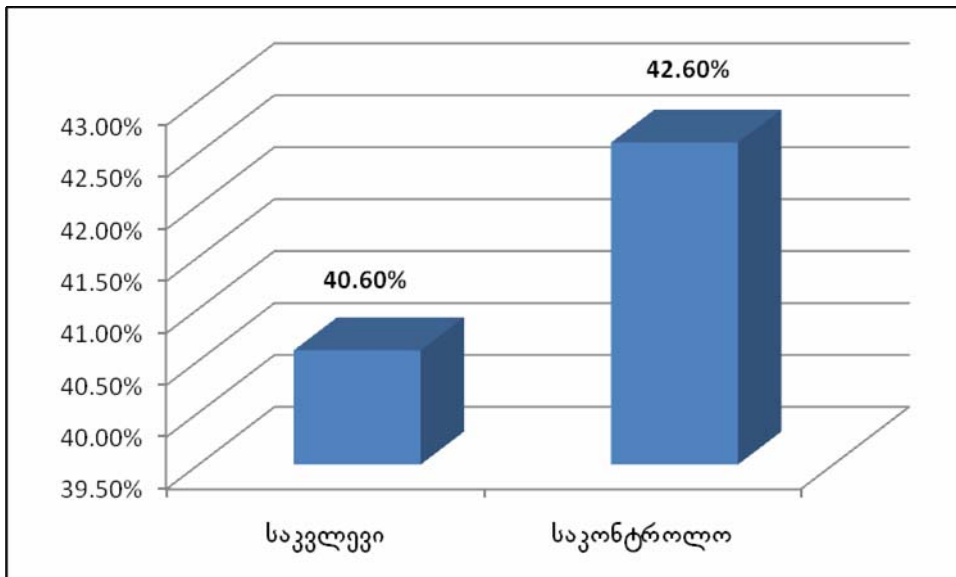
დიაგრამა N10



საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით თვითნებითი აბორტების სიხშირე არ განსხვავდებოდა ( $0.6 \pm 1.1$  და  $0.5 \pm 1.4$ ,  $p = 0.15$ ). საკვლევი ჯგუფის 50 (40.6%) და საკონტროლო ჯგუფის 63 (42.6%) წევრს სულ ცოტა ერთი თვითნებითი აბორტი ჰქონდა გადატანილი (დიაგრამა N11).

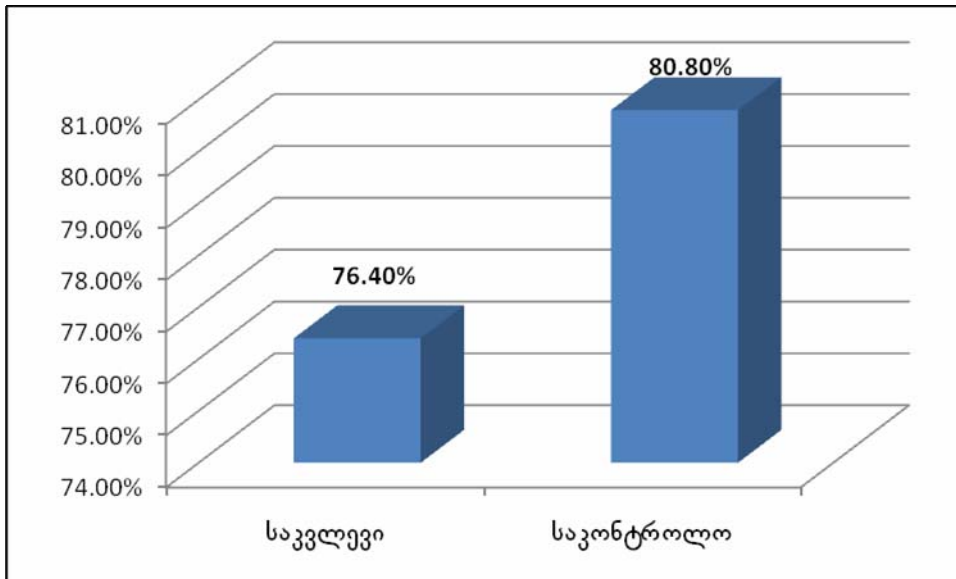
#### თვითნებითი აბორტების მაჩვენებლები

#### დიაგრამა N 11



ცოცხლადმშობიარობის რიცხვი სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა პსს-ის მქონე პაციენტებისა და საკონტროლო ჯგუფს შორის. შესაბამისად 94 (76.4%) პაციენტი და 97 (80.8%) საკონტროლო ჯგუფის წევრი ერთხელ მაინც იყო ნამშობიარები ცოცხალი ნაყოფით ( $p = 0.07$ ) (დიაგრამა N12).

ცოცხლადშობიარობის პროცენტული მაჩვენებლები  
დიაგრამა N 12



## თავი 4. მიღებული შედეგების განხილვა

ბოლო წლებში განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს პსს-ის დროული დიაგნოსტიკა და მკურნალობა მოზარდებში, რაც ითვალისწინებს რეპროდუქციულ პერიოდში უნაყოფობის პრევენციას და რეპროდუქციული ჯანმრთელობის გაუმჯობესებას. რეპროდუქციული ფუნქციის შეფასებაში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება საკვერცხეების რეზერვის და რეპროდუქციული გამოსავლის შორეული შედეგების შეფასებას. ვინაიდან შეუსწავლელია მოზარდობის პერიოდში ნამკურნალები პსს-ის შემდეგ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალების საკვერცხეების რეზერვი და რეპროდუქციული გამოსავალი და არსებობს სხვადასხვა შეხედულებები, ამ მიმართულებით კვლევები და მასალის დაგროვება უნდა ჩაითვალოს გამართლებულად და აქტუალურად.

I ჯგუფის 123 პაციენტი დაიყო ორ ქვეჯგუფად მოზარდობის პერიოდში გადატანილი მკურნალობის მეთოდის მიხედვით: I ქვეჯგუფი - ანამნეზში მედიკამენტური მკურნალობის შემდგომი - 67 (54,5%) ქალი და II ქვეჯგუფი - პაციენტები ანამნეზში საკვერცხეზე ქირურგიული ჩარევით - 56 (45,5%) ქალი, რომელთაგან 34 (60,7%) პაციენტს ჩაუტარდა საკვერცხეების ბილატერალური დრილინგი და 22 (39,3%) პაციენტს - საკვერცხის სოლისებრი რეზექცია და დემედულაცია. III ქვეჯგუფს წარმოადგენდა საკონტროლო ჯგუფი, რომელიც შედგებოდა იმავე ასაკის 70 მოხალისე ქალისგან, რომელთაც მკურნალობა უტარდებოდა უშვილობის გამო არჩილ ხომასურიძის რეპროდუქტოლოგიის ინსტიტუტში. აღნიშნული ქვეჯგუფები ასაკობრივად სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა. I ქვეჯგუფის პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 42.7 წელს, მეორე ქვეჯგუფის - 41.6 წელს, ხოლო მესამე ქვეჯგუფის - 40.8 წელს.

ჩატარებული კვლევების მიხედვით პსს-ის მქონე ახალგაზრდა ქალებში საკვერცხეების რეზერვი მომატებულია მსგავსი ასაკის საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (Nikolaou and Gillig-Smith, 2004). ლიტერატურაში არ არსებობს მონაცემები საკვერცხეების რეზერვის შეფასების შესახებ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ანამნეზში პუბერტატის პერიოდში ნამკურნალები პსს-ის შემდეგ.

ბოლო კვლევების მონაცემებით ამჟამად საკვერცხეების რეზერვის საუკეთესო მარკერია (De Vet *et al.*, 2002), (Tremellen *et al.*, 2005), (Fiçicioglu *et al.*, 2006), (La Marca and Volpe 2007), (Gnoth *et al.*, 2008). ცნობილია, რომ პსს-ის მქონე პაციენტებში ანტიმიულერული ჰორმონის დონე მკვეთრად მაღალია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (La Marca and Volpe, 2007), (Catteau-Jonard *et al.*, 2008).

ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით ამჟამად მაჩვენებლები აღმოჩნდა სარწმუნოდ მაღალი I ქვეჯგუფში (მედიკამენტური მკურნალობის შემდეგ), II (ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ) და III (საკონტროლო ჯგუფი) ქვეჯგუფებთან შედარებით. ეს მაჩვენებელი აგრეთვე სარწმუნოდ მაღალი იყო II ქვეჯგუფში III-თან შედარებით.

ფმჰ-თან მიმართებაში კვლევის შედეგები სადავოა (Franks *et al.*, 2008). ცნობილია, რომ ფმჰ-ის შემცველობა დაბალია პსს-ის მქონე ახალგაზრდა ქალებში (Holte *et al.*, 1994). ამ უკანასკნელის დაბალი შემცველობა, რითაც შეიძლება ნაწილობრივ აიხსნას ფოლიკულების ზრდის შეჩერება, ალბათ დაკავშირებულია პოლიციტური საკვერცხეების ანტრალური ფოლიკულების მიერ ინჰიბინ B-ს მომატებულ გამომუშავებასთან (Lockwood *et al.*, 1998). ასაკთან ერთად ფოლიკულების რაოდენობა მცირდება, როგორც პსს-ის მქონე, ასევე ჯანმრთელ ქალებში, რაც დაკავშირებულია ინჰიბინ B-ს და ამჟამად შემცირებასთან (Nikolaou and Gilling-Smith 2004), (Nelson *et al.*, 2011), (Van Disseldorp *et al.*, 2008). ეს ადასტურებს იმ ჰიპოთეზას, რომ ამჟამად ასახავს ფერტილიზაციისთვის ვარგისი - დარჩენილი ოოციტების რაოდენობას (La Marca *et al.*, 2010).

მაშასადამე, ასაკთან ერთად ინჰიბინ B-ს დაქვეითება ხელს უწყობს დომინანტური ფოლიკულის სრულ მომწიფებას და ოვულატორული ციკლის აღდგენას. ფოლიკულების მნიშვნელოვანი შემცირებით აიხსნება ასევე რეგულარული, ოვულატორული ციკლის აღდგენა საკვერცხეების სოლისებური რეზერვის ან დრილინგის შემდეგ (Farquhar *et al.*, 2007). ანამნეზში პსს-ის მქონე 50 წლის ასაკის ქალებში, მიუხედავად გადატანილი საკვერცხეების სოლისებური რეზერვის აღმოჩენილ იქნა ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის შედარებით დაბალი დონე (Dahlgren *et al.*, 1992).

ჩვენი კვლევის მონაცემებით ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა სარწმუნოდ მაღალი იყო I ქვეჯგუფში II-სთან და III-სთან შედარებით. II და III ქვეჯგუფში სარწმუნო განსხვავება არ იყო. ფმ3-ის მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო მხოლოდ II ქვეჯგუფში I და III ქვეჯგუფებთან შედარებით.

საკვერცხეების რეზერვის შეფასების მიზნით ამ3-ის დონის განსაზღვრას უპირატესობა ენიჭება ფმ3-თან შედარებით, რაც უმთავრესად დაკავშირებულია ამ3-ის მენსტრუაციული ციკლისაგან დამოუკიდებლად განსაზღვრასთან (Tremellen *et al.*, 2005). აღნიშნული დადასტურებულია ჩვენი კვლევის მონაცემებით, სადაც ამ3 მკვეთრად კორელირებს აფრ-თან და ზომიერად - ფმ3-თან. უნდა აღინიშნოს, რომ ლიტერატურაში მსგავსი მონაცემები პრაქტიკულად არ არსებობს.

De Vet და თანაავტორების მიხედვით ამ3-ის მაჩვენებლები უფრო ადრე ასახავს ქალის ასაკის მატებასთან დაკავშირებულ ცვლილებებს საკვერცხეში (De Vet *et al.*, 2002). რაც შეეხება ფმ3-ს, მისი მატება არ აღინიშნება მანამ სანამ ციკლი არ გახდება არარეგულარული (Burger *et al.*, 1999). ამდენად ტესტი, რომელიც გვიჩვენებს ოვარიული რეზერვის შემცირებას, ჯერ კიდევ მანამ, სანამ ციკლი არის რეგულარული, უნდა მივიჩნიოთ უპირატესად დაბალი ფერტილობის მქონე ქალების გამოსავლენად. გარდა ამისა, ერთ-ერთი უახლესი კვლევის მიხედვით ამ3-ის მაჩვენებლები უფრო ადრე ახდენს საკვერცხის ბიოლოგიური ასაკის პროგნოზირებას ვიდრე ფმ3-ის და აფრ-ის მაჩვენებლები (Wiweko *et al.*, 2013). ზემოაღნიშნული შედეგები მიუთითებს იმაზე, რომ ამ3-ის მაჩვენებლები წარმოადგენს საკვერცხის ბიოლოგიური ასაკის მნიშვნელოვან მარკერს.

მიუხედავად იმ ფაქტისა, რომ დღეისათვის არ არსებობს კონსენსუსი აფრ-ის განსაზღვრის შესახებ, მკვლევართა უმრავლესობა მიიჩნევს, რომ მიზანშეწონილია 2-10 მმ ფოლიკულების რაოდენობის დათვლა ორივე საკვერცხეში მენსტრუაციული ციკლის ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში (Jayaprakasan *et al.*, 2010), (Frattarelli *et al.*, 2003). ამავდროულად მიჩნეულია, რომ ამ3 ყველაზე დიდი კონცენტრაციებით გამოიყოფა ანტრალურ ფოლიკულებში ზომით <6 მმ და მისი მაჩვენებლები კლებულობს ფოლიკულების ზომაში მატებასთან ერთად (Weenen *et al.*, 2004). Goksaedef და თანაავტორების კვლევაში საუკეთესო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა ამ3-ის

მაჩვენებლებსა და 5-6 მმ ზომის ანტრალურ ფოლიკულებს შორის (Göksedef *et al.*, 2010). ჩვენს კვლევაში, ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში ხდებოდა 2-10 მმ-მდე ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობის დათვლა და პოზიტიური სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა აფრ-ის და ამჰ-ის მაჩვენებლებს შორის ყველა ქვეჯგუფში. ჩვენი კვლევის შედეგების მსგავსად, ერთ-ერთი კვლევის მიხედვითაც ძლიერი კორელაციური კავშირი გამოვლინდა ამჰ-ს და აფრ-ს შორის. ეს კავშირი აღმოჩნდა უფრო სანდო ვიდრე აფრ-ს და სხვა ტიპურ მარკერებს შორის (Feyereisen *et al.*, 2006). Fanchini და თანაავტორებმა, ასევე აღნიშნეს, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები უფრო მჭიდროდ კორელირებს აფრ-ის მაჩვენებლებთან ვიდრე ინჰიბინი B-ს, E<sub>2</sub>, მლჰ-ის და ფმჰ-ს მაჩვენებლებთან (Fanchin *et al.*, 2003). 20 კვლევის მეტა-ანალიზით გამოვლინდა, რომ ამჰ წარმოადგენს საკვერცხის პასუხის უკეთეს პრედიქტორს კონტროლირებად სტიმულაციაზე ვიდრე პაციენტის ასაკი, მენსტრუაციული ციკლის მე-3 დღეს განსაზღვრული ფმჰ-ის, E<sub>2</sub>-ის და ინჰიბინ B-ს მაჩვენებლები. თითქმის ყველა კვლევაში დადასტურდა სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირი ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის. მხოლოდ (Fişcioglu *et al.*, 2006) და (McIlveen *et al.*, 2007) დაადგინეს, რომ ამჰ წარმოადგენს უკეთეს პრედიქტორს ვიდრე აფრ. ამავდროულად, ორი კვლევით დადასტურდა, რომ აფრ უკეთ ახდენს ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგების პროგნოზირებას ვიდრე ამჰ (Eldar-Geva *et al.*, 2005), (Kwee *et al.*, 2007), ხოლო 5 კვლევის მიხედვით ამჰ-ს და აფრ-ს აქვს ერთნაირი პროგნოზული ღირებულება ოციტების რაოდენობის წინასწარ განსაზღვრაში საკვერცხეების სტიმულაციის შემდეგ IVF პროგრამაში (Van Rooij *et al.*, 2002), (Muttukrishna *et al.*, 2005), (Elgindy *et al.*, 2008), (Lekamge *et al.*, 2007), (Jayaprakasan *et al.*, 2010). ჩვენი კვლევის მონაცემებით დადგინდა, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები მჭიდრო კორელაციურ კავშირშია აფრ-სთან. ამდენად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ამჰ-ს და აფრ-ს აქვთ ერთნაირი და უფრო სანდო პროგნოზული ღირებულება საკვერცხეების რეზერვის შეფასებაში.

პსს-ის მქონე ქალებში უშვილობა დაკავშირებულია ოვულატორულ დარღვევებთან, მეტაბოლურ ცვლილებებთან, ენდომეტრიუმის დარღვეულ რეცეპტორულ ფუნქციასთან და კვერცხუჯრედების ხარისხთან (Diejomaoh *et al.*, 2003). საკვერცხისმიერი ჰიპერანდროგენიზმი და ჰიპერინსულინემია იწვევს გრანულოზური



უჯრედების ნაადრევ ლუთეინიზაციას და ზრდის ფაქტორების პარაკრინულ დისრეგულაციას, რაც აზიანებს ინტრაფოლიკულურ გარემოს და არღვევს კვერცხუჯრედის ციტოპლაზმას და/ან მისი ბირთვის მომწიფებას (Sawaya and Price, 1997). თუმცა პსს-ის მქონე ქალებში კვერცხუჯრედის ხარისხი, განაყოფიერება და იმპლანტაციის სიხშირე შესაძლებელია ნორმალური იყოს (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). ორსულობის ადრეულ ვადაზე ემბრიონი შესაძლოა დაზიანდეს ჭარბი ანდროგენების ზეგავლენით, რასაც შესაძლოა ჰქონდეს გრძელვადიანი ეფექტები, განსაკუთრებით მდედრობითი სქესის შთამომავლებზე. ნაყოფის ჰიპერანდროგენიზმმა შესაძლოა დაარღვიოს რეპროდუქციის და მეტაბოლიზმის მარეგულირებელი გენების პროგრამირება.

მტკიცებულებით მედიცინაზე დაყრდნობით პსს-ის მქონე პაციენტებში ორსულობა დაკავშირებულია შემდეგ გართულებებთან: თვითნებითი აბორტების მომატებული სიხშირე, გესტაციური დიაბეტი, გესტაციური ჰიპერტენზია, პრეეკლამფსია, გესტაციურ ვადასთან შედარებით მცირე წონის ახალშობილი.

პსს-ის მქონე პაციენტებში თვითნებითი აბორტების რისკის შესახებ მონაცემები სადავოა, თუმცა ითვლება, რომ თვითნებითი აბორტების სიხშირე აღნიშნული პათოლოგიის მომატებულია პრაქტიკულად ჯანმრთელ ქალებთან და სხვა უშვილო პოპულაციასთან შედარებით (The Rotterdam ESHRE ASRM-sponsored PCOS Consensus, Workshop, 2004). სხვადასხვა კვლევების მიხედვით ენდომეტრიუმის პათოლოგიები, ოოციტების ცუდი ხარისხი, სიმსუქნე და სხვა დამახასიათებელი ფაქტორები არღვევს იმპლანტაციის პროცესს და ზრდის თვითნებითი აბორტების სიხშირეს (Wang *et al.*, 2001), (Legro, 2007), (Boomsma *et al.*, 2008). თუმცა, კვლევების უმრავლესობა თვითნებითი აბორტების სიხშირის შესახებ ჩატარებულია პოპულაციაზე, რომელთაც ჩაუტარდათ უშვილობის მკურნალობა დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიებით. ზოგად პოპულაციაში კი, პსს-ის მქონე პაციენტებში თვითნებითი აბორტების სიხშირე უცნობია.

ჩვენი კვლევის მიხედვით თვითნებითი აბორტების სიხშირე მსგავსი იყო საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფში, რაც მანამდე არსებული კვლევების დასკვნის საწინააღმდეგოა (Legro, 2007), (Boomsma *et al.*, 2008). განსხვავება შეიძლება დაკავშირებული იყოს იმ

ფაქტთან, რომ წინა კვლევებში შერჩეული იყო რეპროდუქციული ასაკის პოპულაცია, რომლებიც მკურნალობენ უშვილობის გამო. ჩვენი საკვლევი პოპულაცია სპონტანური ორსულობების დიდი სიხშირით გამოირჩევა, რაც შესაძლოა დაკავშირებული იყოს მოზარდობის პერიოდში პსს-ის დროულ მკურნალობასთან და პათოლოგიური პროცესის შეჩერებასთან. საკვლევ ჯგუფში პაციენტების 86.2%-ს აღენიშნებოდა სრულ ცოტა ერთი სპონტანური ორსულობა, რაც სხვა კვლევებთან შედარებით საკმაოდ მაღალია.

სხვა კვლევებში მოხსენებული მომატებული თვითნებითი აბორტების სიხშირე დაკავშირებული უნდა იყოს სიმსუქნესთან, უშვილობის მკურნალობასთან ან თამბაქოს მოხმარებასთან (Wang *et al.*, 2001), (George *et al.*, 2006).

ინსულინრეზისტენტობა, სიმსუქნე და ჰიპერანდროგენიზმი პსს-ის წამყვანი სიმპტომებია, რაც დაკავშირებულია გესტაციური დიაბეტის (40-50%), ნაყოფის მაკროსომიის, გესტაციურ ასაკთან შედარებით მცირე წონის ახალშობილების (10-15%), გესტაციური ჰიპერტენზიის, პრეეკლამპსიის (5%), ნაადრევი მშობიარობის და მკვდრადშობადობის მომატებულ რისკთან (Laven *et al.*, 2002), (Legro, 2007), (Boomsma *et al.*, 2008), (Rai *et al.*, 2000).

პსს-ის მქონე მსუქანი ქალები, რომლებიც დაორსულდნენ IVF და ინტრაციტოპლაზმური სპერმის ინექციით (ICSI), საჭიროებენ გონადოტროპინების მაღალ დოზებს (Fedorcsak *et al.*, 2001), აქვთ ნაკლები რაოდენობის ოოციტები, მომატებული თვითნებითი აბორტების სიხშირე, ცოცხლადშობადობის ნაკლები სიხშირე სხეულის მასის ნორმალური ინდექსის მქონე ქალებთან შედარებით (Fedorcsak *et al.*, 2000). მიღებული ორსულობების შედეგად დაბადებულ ახალშობილებს აქვთ ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში მოხვედრის მაღალი რისკი და მაღალი პერინატალური სიკვდილიანობა (Boomsma *et al.*, 2006).

კვლევის მონაცემების ანალიზის შედეგად საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში სხეულის მასის ინდექსის, სიმსუქნის ტიპების მიხედვით განსხვავება არ იქნა გამოვლენილი, რითაც შესაძლებელია აიხსნას თვითნებითი აბორტებისა და სპონტანური ორსულობების მონაცემთა მსგავსება ჯგუფებს შორის.

ანამნეზში პსს-ის მქონე პაციენტებში შობადობის სიხშირე ჩვენი კვლევის მიხედვით 76.4 %-ია, რაც მსგავსია სხვა არსებული კვლევების მონაცემებისა (Koivunen *et al.*, 2008), (Sundstrom *et al.*, 1997

პსს-ის მქონე განსაკუთრებით მსუქან ქალებს, რომლებიც დაორსულდნენ ოვულაციის ინდუქციით გესტაციური დიაბეტის მომატებული რისკი აქვთ (Radon *et al.*, 1999), (Vollenhoven *et al.*, 2000). ასეთ ქალებს უნდა ჩაუტარდეთ გლუკოზისადმი ტოლერანტობის ტესტი გესტაციური დიაბეტის გამოსავლენად. ჩატარებულმა მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ პსს-ის მქონე ორსულებს აქვთ ორსულობის გართულებების მაღალი რისკი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (Boomsma *et al.*, 2006). ნანახი იქნა, რომ მეტფორმინის მიღება ამცირებს თვითნებითი აბორტების და გესტაციური დიაბეტის განვითარების რისკს პსს-ის მქონე ქალებში (Glueck *et al.*, 2002), (Thatcher and Jackson, 2006). ასევე მეტა-ანალიზით დამტკიცებულ იქნა მეტფორმინის ეფექტურობა თვითნებითი აბორტების შემცირების მიზნით და მისი მიღების უსაფრთხოება ორსულობის პირველ ტრიმესტრში (Gilbert *et al.*, 2006). აღნიშნული კვლევების მეთოდოლოგიის არასრულფასოვნების გამო მეტფორმინის მიღება ორსულობის დროს არალიცენზირებულია.

ორსულობაში მეტფორმინის მიღების შემდეგ პირველი 18 თვის განმავლობაში ახალშობილებში სიმაღლის, წონის, მოტორულ-სოციალური განვითარების მხრივ განსხვავება არ გამოვლენილა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (Glueck *et al.*, 2006). მეტფორმინი მცირე რაოდენობით გამოიყოფა დედის რძით, თუმცა მისი გვერდითი ეფექტები არ გამოვლენილა (Hale *et al.*, 2002), (Gardiner *et al.*, 2004), (Briggs *et al.*, 2005).

ამჟამად ძუძუთი კვების დროს მეტფორმინის გამოყენებაზე საკმარისი მტკიცებულება არ არსებობს (Simmons *et al.*, 2004). მეტფორმინის გამოყენება ლოგინობის ხანაში შემდგომ კვლევებს საჭიროებს. ანოვულატორულ პსს-ის მქონე პაციენტებში მეტფორმინის მიღება არ აუმჯობესებს ნაყოფიერებას და ცოცხლადშობადობის სიხშირეს და მისი რუტინული მიღება არ არის რეკომენდირებული.

ზოგიერთი კვლევის მიხედვით პსს-ის მქონე პაციენტებში ასაკთან ერთად აღინიშნება მენსტრუალური ციკლის დარეგულირება. ავტორებმა დაასკვნეს, რომ პსს-ის მქონე ასაკოვან პაციენტებში რეგულარული მენსტრუალური ციკლი შეიძლება აიხსნას

ასაკთან ერთად ფოლიკულების კარგვის პროცესით (Elting *et al.*, 2000). დადგენილია, რომ ქალებში ასაკთან ერთად 20 წლიდან 45 წლამდე ხდება მენსტრუალური ციკლის შემოკლება 2-3 დღით ეს უკანასკნელი შეიძლება აიხსნას ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობის შემცირებით, შესაბამისად ფოლიკულების უფრო სწრაფი ზრდითა და სელექციით, რის შედეგადაც მოკლდება ფოლიკულური ფაზა. დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების წარმატება დამოკიდებულია მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობაზე. შობადობის შანსი ორმაგდება ქალებში რომელთა მენსტრუაციული ციკლი 34 დღეს აღემატება, ვიდრე 26 დღეზე ნაკლები ციკლის დროს (Brodin *et al.*, 2007). კვლევაში მონაწილე პირებიდან, მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობის შემცირებას საკვლევი ჯგუფის 95.1%, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის 92.5% აღნიშნავდა. მენსტრუაციათა სიხშირე საკვლევ ჯგუფში ასევე არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

ამდენად, ჩვენს ნაშრომში მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალები ანამნეზში პუბერტატის პერიოდში პსს-ის მედიკამენტური მკურნალობის შემდეგ ხასიათდებიან საკვერცხეების მაღალი რეზერვით ანამნეზში საკვერცხეზე ქირურგიულ ჩარევის მქონე ქალებთან და ნორმალური ოვულაციური ფუნქციის მქონე ქალებთან შედარებით. მოზარდობის პერიოდში ჩატარებული პსს-ის მკურნალობის შემდეგ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალები ხასიათდებიან მსგავსი რეპროდუქციული ფუნქციით პრაქტიკულად ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით, რაც ჩვენი აზრით დაკავშირებულია მოზარდობის პერიოდში ჩატარებულ დროულ მკურნალობასთან და პათოლოგიური პროცესის შეჩერებასთან. ამგვარად, მოზარდობის პერიოდში პსს-ის დროული დიაგნოსტიკა და მკურნალობა შემდგომი უშვილობის თავიდან აცილების და რეპროდუქციული ფუნქციის გაუმჯობესების მნიშვნელოვანი პრევენციული ფაქტორია. საერთო ჯამში შეიძლება ითქვას, რომ პსს-ის მქონე პაციენტები რეპროდუქციული ფუნქციის მხრივ არ განსხვავდებიან პრაქტიკულად ჯანსაღი პოპულაციისაგან. უფრო მეტიც, ისინი გამოირჩევიან საკვერცხეების მაღალი რეზერვით და აქვთ კარგი ნაყოფიერება დროულად დიაგნოსტირებულ და ნამკურნალებ შემთხვევებში.

## თავი 5. დასკვნები

- გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებს (35–45 წელი), მოზარდობის პერიოდში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობის შემდეგ (მედიკამენტური და ქირურგიული) აქვთ უკეთესი ოვარიული რეზერვი იმ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე იგივე ასაკობრივი ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით, სადაც უშვილობა არ არის დაკავშირებული ოვულაციის დარღვევებთან;
- გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებს მოზარდობის პერიოდში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მედიკამენტური მკურნალობის შემდეგ აქვთ უკეთესი ოვარიული რეზერვი ქირურგიული გზით ნამკურნალებ პაციენტებთან შედარებით;
- გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის როგორც ქირურგიული, ასევე კონსერვატიული მკურნალობის შემდეგ ამჰ-ის მაჩვენებლები მჭიდრო დადებით კორელაციურ კავშირშია აფრ–სთან და ზომიერად უარყოფითად კორელირებს ფმჰ-ის მაჩვენებელთან.
- გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის როგორც ქირურგიული, ასევე კონსერვატიული მკურნალობის შემდეგ ამჰ–ს და აფრ–ს აქვთ ერთნაირი სარწმუნო პროგნოზული ღირებულება ოვარიული რეზერვის შეფასებაში;
- მოზარდობის პერიოდში ჩატარებული პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობის შემდეგ მენსტრუაციული ციკლის ხასიათი არ განსხვავდება პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების მონაცემებისგან;
- გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში მოზარდობის პერიოდში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობის შემდეგ თვითნებითი აბორტების სიხშირე არ განსხვავდება პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების მონაცემებისგან;
- გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში მოზარდობის პერიოდში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობის შემდეგ სპონტანური ორსულობების სიხშირე არ განსხვავდება პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების მონაცემებისგან;
- გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში მოზარდობის პერიოდში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობის შემდეგ ცოცხლადშობადობის სიხშირე არ განსხვავდება პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების მონაცემებისგან.

## თავი 6. პრაქტიკული რეკომენდაციები

- ✓ მოზარდებში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის დროს მიზანშეწონილია უპირატესობა მიენიჭოს მედიკამენტურ მკურნალობას ოვარიული რეზერვის დაზოგვის მიზნით;
- ✓ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში პუბერტატის პერიოდში ჩატარებული პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მკურნალობის შემდეგ, ისევე როგორც იმავე ასაკის ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში არაოვულაციური დარღვევების მქონე პაციენტების რეპროდუქციული პოტენციალის შეფასების მიზნით რეკომენდირებულია უპირატესობა მიენიჭოს ამჰ-ის განსაზღვრას აფრ–თან კომბინაციაში;
- ✓ მოზარდობის პერიოდში პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის დროს მიზანშეწონილია მკურნალობის დროული დაწყება, რაც ხელს უწყობს რეპროდუქციულ ასაკში სპონტანური ორსულობების სიხშირის ზრდას, თვითნებითი აბორტების სიხშირის შემცირებას და მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ცოცხლადშობადობის მაჩვენებლებს.

## გამოყენებული ლიტერატურა

- Al-Azemi M, Killick SR, Duff S. (2011). Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. *Human Reproduction*, 26(2), 414–422.
- Appelt H, Strauss B. Effects of antiandrogen treatment on the sexuality of women with hyperandrogenism. (1984). *Psychother Psychosom.*;42(1-4):177-81.
- Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. (2009). Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* ; CD004425.
- Arslanian SA, Lewy V, Danadian K et al. (2002). Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/ insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*; 87: 1555-1559.
- Ashrafi M, Madani T, SeirafiTehranian A, Malekzadeh F. (2005). Follicle stimulating hormone as a predictor of ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 91(1), 53–57.
- Azziz R. (2006). Use of combination oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenism and hirsutism. Available from: <http://www.uptodate.com>.
- Azziz R, Dewailly D. (2006). Contemporary Endocrinology: Androgen Excess Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Other Disorders. 2nd. Totowa, NJ: *Humana Press Incorp*; 87-7.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al; (2009). Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*; 91: 456-488.
- Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. (2009). Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.*;92(3):849–852.

- Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. (2009). Comparing anti-Mullerian Hormone (AMH) and Follicle-Stimulating Hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril*; 91, 1553-5.
- Balen AH. (2008). Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a short report for the HFEA, [online].
- Balen AH, Conway GS, Homburg R, Legro RS. (2005). Polycystic Ovary Syndrome. A Guide to Clinical Management (Taylor & Francis, London). p.6.
- Battaglia C, Regnani G, Mancini F et al. (2002). Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study. *Human Reproduction*; 17: 771-776.
- Blake MA, Holalkere NS, Boland GW. (2008). Imaging techniques for adrenal lesion characterization. *Radiol. Clin. North. Am.*;46(1):65-78.
- Blank SK, et al. Polycystic ovary syndrome in adolescence. (2008). *Ann NY Acad Sci*;1125:76-84.
- Bonny AE, Appelbaum H, Connor EL, et al. (2012). Clinical variability in approaches to polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* ; 25:259–261
- Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. (2006). A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*.12:673-83.
- Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. (2008). Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 26:72-84.
- Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, Padilla G, Wan S. (2005). Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol*;105:1437–41.
- Brodin T, Bergh T, Berglund L, Hadziosmanovic N, Holte J. (2008). “Menstrual cycle length is an age-independent marker of female fertility: results from 6271 treatment cycles of in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 90(5), 1656–1661.
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk C B. (2006). A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update*, 12(6), 685–718.
- Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. (2009) Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev.* ; CD000194.
- Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, et al. (1999). Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clinical Endocrinol Metab*, 84(11), 4025–4030.



- Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, et al. (2005). Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 105:944-52.
- Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. (2010). The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* ;203:201.e1-e5.
- Carmina E, Orio F, Palomba S et al. (2005). Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*;152:389–394.
- Carmina E. et al. Endothelial dysfunction in PCOS role of obesity and adipose hormones. (2006). *Am. J. Med.* 119, 356.
- Carrell DT, Peterson CM. (2010). Reproductive Endocrinology and Infertility: Integrating Modern Clinical and Laboratory Practice. p. 148.
- Cascella T. et al. (2008). Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 23, 153–159.
- Catteau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, Gonzales J, Dewailly D, di Clemente N. (2008). Anti-Mullerian Hormone, Its Receptor, FSH Receptor, and Androgen Receptor Genes Are Overexpressed by Granulosa Cells from Stimulated Follicles in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*;
- Chie T, Atsuy F, Masahiro K, Rie S, Hiroe I and Keiichi I . (2008). Anti-Mullerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization. *Fertil Steril*; 89(3), 586-91.
- Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A. & Bhattacharya S. (2009). Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer a systematic review. *Reprod. Biomed. Online* 19, 398–405.
- Corbould A. (2008). Insulin resistance in skeletal muscle and adipose tissue in polycystic ovary syndrome are the molecular mechanisms distinct from type 2 diabetes. *Panminerva Med.* 50, 279–294.
- Costello MF, Chapman M, Conway U. (2006). A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 21, 1387–1399.
- Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. (1992). Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril.* ;57(3):505-13.
- Dastur AE, Tank PDJ. (2010). *Obstet Gynecol. India.* 60, (2): p. 121-122.
- Davison SL, Bell R. (2006). Androgen physiology. *Semin Reprod Med.*24(2):71-7.

de Boer H, de Man M, de Bruyn K, van Sorge A. (2006). Cetrorelix suppression test to assess the source of androgen overproduction in postmenopausal hirsutism. *Eur J Endocrinol.* 155(3):391-3.

de Carvalho BR, Rosa E Silva JC, Dos Reis RM, Ferriani RA, Silva De Sá MF. (2009). Use of ovarian reserve markers and variables of response to gonadotropic stimulus as predictors of embryo implantation in ICSI cycles. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*, 13 (3), 26–29.

De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. (2002). Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*, 77(2), 357–362.

Diamanti-Kandarakis E. (2010). PCOS in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 24(2):173-83.

Diejomaoh M, Jirous J, Al-Azemi M, Baig S, Gupta M, Tallat A. (2003). The relationship of recurrent spontaneous miscarriage with reproductive failure. *Med Princ Pract.* 12:107-11.

Driscoll DA. Polycystic ovary syndrome in adolescence. (2003). *Ann New York Acad Sci*; 997: 49-55

Dumesic DA, Padmanabhan V, Abbott DH. (2008). Polycystic ovary syndrome and oocyte developmental competence. *Obstet. Gynecol. Surv.* 63, 39–48.

Dunaif Andrea, Chang Jeffrey, Franks Stephen. (2008). Polycystic ovary syndrome: current controversies, from the ovary to the pancreas.

Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ. (2005). Dynamic assays of inhibin B, anti-Müllerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod*, 20 (11), 3178-3183.

Elgindy A, El-Haieg DO, El-Sebaey A. (2008). Anti-Müllerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertility and Sterility*, 89 (6), 1670–1676.

Elnashar A, Abdelmageed E, Fayed M, Sharaf M. (2006). Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study. *Hum Reprod.* 21(7):1805–1808.

Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. (2000). Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod.* 15:24-8.

Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI et al. (2006). Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod*; 21:2257–2265.

- Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. (1992). Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human Reproduction* , 7 (10), 1342–1346.
- Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. (2003). Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* , 18(2), 328-332.
- Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. (2007). Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*; CD001122.
- Fauser B, Tarlatzis B, Chang J, Azziz R, Legro R, Dewailly D, et al. (2004) 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*; 19: 41-47.
- Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3<sup>rd</sup> PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril Jan*; 97(1): 28-38.
- Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. (2001). The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*.16:1086-91.
- Fedorcsak P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. (2000). Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand*.79:43-8.
- Ferriman D, Gallwey JD. (1961). Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 21:1440-7.
- Feyereisen E, Mendez Lozano DH, Taieb J, Hesters L, Frydman R, Fanchin R. (2006). Anti-Mullerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status. *Reprod Biomed Online* , 12(6), 695–703.
- Fiçicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. (2006). Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril* , 85(3), 592-596.
- Fleming R, Deshpande N, Traynor I, Yates RW. (2006). Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod* , 21(6), 1436-1441.
- Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, Mitsi G, Hanna J, Tamariz L. (2010). Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med* . ;122(2):112-20.

- Fraenkel L. (1943). Thecoma and hyperthecosis of the ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 3:557.
- Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. (2002). Best Practice and Research. *Clin Endocrinol Metab*; 16: 263-272.
- Franks S, Stark J, Hardy K. (2008). Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*;14:367-78.
- Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, Sharara FI, Scott Jr, RT. (2000). Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertility and Sterilit* , 74(3), 518–524.
- Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. (2003). A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* , 80(2), 350-5.
- Fritz MA, Speroff L. (2010). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 501p.
- Foong SC. et al. (2006). Follicle luteinization in hyperandrogenic follicles of polycystic ovary syndrome patients undergoing gonadotropin therapy for in vitro fertilization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 2327–2333.
- Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. (2002). Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26:883-96.
- Gardiner SJ, Begg EJ, Kirkpatrick CM, Buckham RB. (2004). Metformin therapy and diabetes in pregnancy. *Med J Aust*;181:174–5.
- George L, Granath F, Johansson AL, Anneren G, Cnattingius S. (2006). Environmental tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology*; 17:500-5.
- Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S, Johnson NP., (2009). Ultrasound tests of ovarian reserve; A systematic review of accuracy in predicting fertility outcomes. *Human Fertility* , 12(2), 95–106.
- Gilbert C, Valois M, Koren G. (2006). Pregnancy outcome after first trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* ;86:658–63.
- Glueck CJ, Salehi M, Sieve L, Wang P. (2006). Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr.*;148:628–632.
- Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. (2002). Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.*;77:520–5.

- Glueck CJ, Wang P, Fontaine R et al. (2001). Metformin to restore normal menses in oligo- amenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Adolesc Health*; 29: 160-169
- Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. (2008). Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod*;23:1359-65.
- Göksedef BP, Idis N, Görgen H, Asma Y R, Api M, Çetin A. (2010). The correlation of the antral follicle count and Serum anti-mullerian hormone. *J Turkish-German Gynecol Asso* , 11 (4), 212-215.
- Goodarzi MO, Azziz R. (2006). Review Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 20(2):193-205.
- Gupta M, Chia SY. (2007). Ovarian Hormones: Structure, Biosynthesis, Function, Mechanism of Action, and Laboratory Diagnosis. In: T. Falcone and W. Hurd. *Clinical Reproductive Medicine and Surgery*. Philadelphia, PA: Mosby Inc.;22.
- Haadsma ML, Bukman A, Groen Hl. (2007). The number of small antral follicles (2–6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Human Reproduction* , 22 (7), 1925–1931.
- Haadsma ML, Groen H, Fidler V. (2008). The predictive value of ovarian reserve tests for spontaneous pregnancy in subfertile ovulatory women. *Human Reproduction* , 23 (8), 1800–1807.
- Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. (2002). Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia*;45:1509–14.
- Hamzavi I, Tan E, Shapiro S, Harvey I. (2007). A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol*; 57(1): 54-59.
- Hassan A, Gordon CM. (2007). Review Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Curr Opin Pediatr*. 19(4):389-97.
- Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA, Crowley WF. (1998). Differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , 83 (6), 1835–1841.
- Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. (2004). Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted

reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril*, 82(5), 1323-1329.

Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. (2006). Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 4057-4063.

Heijnen EM. et al. (2006). A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update* 12, 13–21.

Herr F, Baal N, Reisinger K, Lorenz A, McKinnon T, Preissner KT, Zygmunt M. (2007). HCG in the regulation of placental angiogenesis. Results of an in vitro study. *Placenta*. Apr; 28 Suppl A:S85-93.

Hickey T.E., Legro R.S. Norman R.J. (2006). Epigenetic Modification of the X Chromosome Influences Susceptibility to Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Jul;91(7):2789-91.

Holte J, Bergh T, Gennarelli G, Wide L. (1994). The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentrations of gonadotrophins and sex steroids in premenopausal women. *Clin Endocrinol*. 41:473-81.

Homburg R. Polycystic Ovary Syndrome. (2001) London p.1-11.

Ibanez L, Valls C, Potau N et al. (2000). Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious puparthe. *J Clin Endocrinol Metab*; 85: 3526-3530.

Ibanez L, Valls C, Ferrer A et al. (2001). Sensitization to insulin induces ovulation in non- obese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*; 86: 3595-3598.

Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. (2010). A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*, 93 (3), 855-864.

Jayaprakasan K, Deb S, Batcha M, Hopkisson J, Johnson I, Campbell B, et al. (2010). The cohort of antral follicles measuring 2-6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-Müllerian hormone and response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*, 94 (5), 1775-81.

Khomasuridze AG, Kherodinashvili D, Charekishvili R. (1999). Endoscopic Management of Polycystic Ovary Syndrome. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. p44.

Khomasuridze AG, Veinberg EG. (1994). „Polycystic Ovarys Syndrome (PCOS)” *XIV FIGO world congress at Monreal, Canada*.

- Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeill AS, Battaglia DE, Soules MR. (1996). Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81 (7), 2742–2745.
- Klinkert ER, Broekmans FJM, Looman CWN, Habbema JDF, TeVelde ER. (2005). The antral follicle count is a better marker than basal follicle-stimulating hormone for the selection of older patients with acceptable pregnancy prospects after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 83 (3), 811–814.
- Koivunen R, Pouta A, Franks S, Martikainen H, Sovio U, Hartikainen AL, McCarthy MI, Ruokonen A, Bloigu A, Jarvelin MR, Morin-Papunen L. (2008). Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Hum Reprod*. 23:2134-9.
- Krimskaya ML. (1980). *Obstetrics and Gynecology*. Moscow. p. 53-55. (in Russian).
- Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. (2007). Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril*, 90 (3), 737-743.
- La Marca A and Volpe A. (2006). Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool. *Clinical Endocrinology*, 64 (6), 603–610.
- La Marca A, De Leo V, Giulini S, Orvieto R, Malmusi S, Giannella L., (2005). Anti-Müllerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J Soc Gynecol Investig*, 12 (7), 545-548.
- La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. (2007). Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*, 22 (3), 766–771.
- La Marca A, Malmusi S, Giulini S, Tamaro LF, Orvieto R, Levratti P, Volpe A. (2004). Anti-Müllerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Hum Reprod*, 19 (12), 2738-2741.
- La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. (2004). Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril*, 82 (4), 970-972.
- La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, Masciullo C, Volpe A, Toniolo D. (2010). Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online*, 21 (4), 463–469.

- La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Carducci Arsenio A, et al. (2009). Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*, 16(2), 113-130.
- La Marca A, Stabile G, Carducci Arsenio A, Volpe A. (2006). Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*, 21(12), 3103-3107.
- La Marca A, Volpe. A. (2007). The anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update*, 13(3), 265-273.
- Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. (2002). New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv.* 57:755–67.
- Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC,. (2004). Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 318-323.
- Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. (2008). Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod*, 23(1), 160-167.
- Legro RS, Driscoll D, Strauss JF et al. (1998). Evidence for genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *PNAS.* 95: 14956-14960.
- Legro RS. (2007). Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol*; 50:295-304.
- Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. (2007). Anti-Mullerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online*, 14(5), 602–610.
- Lesnoy SK. (1928). Partial resection of ovaries in patients with oligomenorrhea and amenorrhea. *Obstet. and Gynecol.* 2:184-191.
- Licciardi FL, Liu HC, Rosenwak Z. (1995). Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 64(5), 991–999.
- Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP, Matthews DR, Ledger WL. (1998). Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *J Clin Endocrinol Metab*;83:1730-5.
- Luque-Ramírez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F. & Escobar-Morreale HF. (2007). Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 22, 3197–3203



- Luna M, Grunfeld L, Mukherjee T, Sandler B and Copperman AB. (2007). Moderately elevated levels of basal follicle-stimulating hormone in young patients predict low ovarian response, but should not be used to disqualify patients from attempting in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 87 (4), 782–787.
- Macklon NS, Fauser BC. Ovarian reserve. *Semin Reprod Med.* 2005;23:248-56.
- Macut D. et al. (2006). Oxidised low-density lipoprotein concentration—early marker of an altered lipid metabolism in young women with PCOS. *Eur. J. Endocrinol.* 155, 131–136.
- Maheshwari A, Gibreel A, Bhattacharya S, Johnson N. (2009). Dynamic tests of ovarian reserve: a systematic review of diagnostic accuracy. *Reproductive Bio Medicine*, 18(5), 717-34.
- Mashiach R, Amit A, Hasson J, Amzalzg S, Ben-Yosef B, Lessin J, et al. (2010). Follicular fluid levels of anti-Mullerian hormone as a predictor of oocyte maturation, fertilization rate, and embryonic development in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 93(7), 2299-302.
- Maseelall PB, Hernandez-Rey AE, Maagdenberg C.Oh.T, McCulloh DH, McGovern PG. (2009). Antral follicle count is a significant predictor of livebirth in in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility*, 91 (4), 1595–1597.
- McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. (2007). Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Human Reproduction*, 22(3), 778–785.
- Menken J, Trussel J, Larsen U. (1986). Age and infertility. *Science*, 233 (4771), 1389–1394.
- Messinis IE. (2005). Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod.*; (2010): 2688–2697.
- Mohamed AF. Youssef, Madelon van Wely, Mohamed Ahmed Hassan, Hesham Gaber Al-Inany, Monique Mochtar, Sherif Khattab, Fulco van der Veen. (2010). Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 16 (5): 459-466.
- Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. (2011). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7. Art. No.: CD007506.
- Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. (2004). Changes in anti-Mullerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod*, 19(9), 2036-2042.
- Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri D. M, and Serhal P. (2005). Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted

- reproductive technology? *An International Journal of Obstetrics and Gynecology* , 112 (10), 1384–1390.
- Nader S, Diamanti-Kandarakis E.(2007). Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod.*;22(2):317–322.
- Nakhuda GS, Chu MC, Wang JG, Sauer MV, Lobo RA. (2006). Elevated serum müllerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* , 85 (5), 1541-1543.
- Nardo L G, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P. (2009). Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* , 92, 1586-1593.
- Navaratnarajah R, Pillay OC & Hardiman P. (2008). Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin. Reprod. Med.* 26, 62–71.
- Nelson SM, Messow MC, Wallace AM, Fleming R, McConnachie A. (2011). “Nomogram for the decline in serum antimüllerian hormone: a population study of 9,601 infertility patients. *Fertil Steril* . , 95 (2), 736–741.
- Nikolaou D, Gilling-Smith C. (2004). Early ovarian ageing: are women with polycystic ovaries protected? *Hum Reprod*;19:2175-9.
- Norman RJ, Davies MJ, Lord J et al. (2002). The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinol Metab*; 13: 251-257
- Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. (2004). Polycystic ovary syndrome. *Med J Austral.* 180: 132-137.
- Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. (2000). Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* (4): CD000410.
- Palep-Singh M, Picton HM, Vrotsou K, Maruthini D. & Balen, AH. (2007). South Asian women with polycystic ovary syndrome exhibit greater sensitivity to gonadotropin stimulation with reduced fertilization and ongoing pregnancy rates than their Caucasian counterparts. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 134, 202–207.
- Patel SM, Nestler JE. (2006). Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.*;35(1):137–155.

- Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, Mason H. (2007). Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (1), 240-245.
- Pellatt L, Rice S, Mason H. (2010). Anti-Mullerian Hormone (AMH) and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). A mountain too high? *Reproduction*. May 1, 139 825-833.
- Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. (2006). Serum Anti-Mullerian Hormone as a Surrogate for Antral Follicle Count for Definition of the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (3), 941-945.
- Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. (2009). Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Feb;296(2):E238-43.
- Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD and Chen HY. (2013). Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 11:56
- Radon PA, McMahon MJ, Meyer WR. (1999). Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*;94:194-7.
- Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. (2000). Polycystic ovaries and recurrent miscarriage-a reappraisal. *Hum Reprod*.15:612-5.
- Rittmaster RS. (1999). Antiandrogen treatment of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin*; 28: 409-421
- Roe AH, Dokras A. (2011). The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Rev Obstet Gynecol*. ; 4(2): 45-51
- Rosenfield RL. (2013). Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab*. ;98(9):3572-3583.
- Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. (2003). Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(12), 5957-5962.
- Sabakhtarashvili Z, Gulbani T. (2005). Insulinresistance Metabolic Syndrome with Secondary PCOS (clinical lecture). (In Georgian).
- Sastre ME, Prat MO, Checa MA, Carreras RC. ( 2009). Current trends in the treatment of polycystic ovary syndrome with desire for children. *Ther Clin Risk Manag*; 5(2):353-360.

- Sawaya ME, Price VH. (1997). Different levels of 5 $\alpha$ -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 109:296–300.
- Scheffer GJ, Broekmans FJM, Looman CWN. (2003). The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Human Reproduction* , 18(4), 700–706.
- Seifer DB, Baker VL, Leader B l. (2011). Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* , 95, 747–450.
- Schulze MB, Shai I, Rimm EB et al. (2005). Adiponectin and future coronary heart disease among men with type 2 diabetes. *Diabetes*; 54:534–539.
- Shaw LJ. et al. (2008). Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 1276–1284 .
- Sherwin BB, Gelfand MM. (1985). Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol.* 151(2):153-60.
- Shlomo Melmed. *The Pituitary*; 2010. p248.
- Simmons D, Walters BN, Rowan JA, McIntyre HD. (2004). Metformin therapy and diabetes in pregnancy. *Med J Aust*;180:462–4.
- Speroff L and Fritz MA. (2012). In F. infertility, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (7th edition ed., pp. 1015–1022). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Stein IF, Leventhal ML. (1935). Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *AJOG*; 29:181-91.
- Sultan C, Paris F. (2006). Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril*.;86(suppl 1):S6.
- Sundstrom I, Ildgruben A, Hogberg U. Treatment-related and treatment-independent deliveries among infertile couples, a long-term follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:238-43.
- Syrop CH, Dawson JD, Husman KJ, Sparks AE, Van Voorhis BJ. (1999). “Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Human Reproduction* , 14(7), 1752–1756.
- Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. (2006). The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum. Reprod.* 21, 1416–1425.

- Thatcher SS Jackson EM. (2006). Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *Fertil Steril*. 85:1002–9.
- The Rotterdam ESHRE ASRM-sponsored PCOS Consensus, Workshop. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 81, 19-25.
- Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J. (2007). Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 1430–1433.
- Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN.(2005). Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaeco* 45:20-4.
- Trujillo ME, Scherer PE. (2006). Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev*;27:762–778.
- van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC. (2007). “Predictive value and clinical impact of basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(6), 2163–2168.
- Van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen APN, de Jong FH, Peeters PHM, van der Schouw YT, et al. (2008). Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clinical Endocrinol Metab*, 93(6), 2129–2134.
- Van Rooij A, Broekmans J, Te Velde R, Fauser C, Bancsi F, De Jong H, et al. (2002). Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*, 17(12), 3065-3071.
- van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJM. (2003). Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. *Human Reproduction*, 18(3), 495–501.
- Verhagen TEM, Hendriks DJ, Bancsi LF, Mol BWJ, Broekman FJM. (2008). The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 14(2), 95–100.
- Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB et al. Heritability of polycystic ovary syndrome (PCOS) in a Dutch Twin-Family Study. (2005). *J Clin Endocrinol Metab*.
- Visser JA and Themmen AP. (2005). Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 234(1-2), 81–86.
- Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. (2006). Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*; 131(1):1-9.

- Vollenhoven B, Clark S, Kovacs G, Burger H, Healy D. (2000). Prevalence of gestational diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients pregnant after ovulation induction with gonadotrophins. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*;40:54–8.
- Vural B, Caliskan E, Turkoz E et al. (2005). Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*; 20: 2409-2413.
- Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. (2001). Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod*;16:2606-9.
- Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, Franks S. (2003). Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* , 362(9389), 1017-1021.
- Weenen C, Laven J. S. E, von Bergh A. R. M et al. (2004). Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Molecular Human Reproduction* , 10(2), 77–83.
- Welt CK and Schneyer AL. (2001). “Differential regulation of inhibin B and inhibin A by follicle-stimulating hormone and local growth factors in human granulosa cells from small antralfollicles. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol , 86(1), 330–336.
- Wiweko B, Mustikaning D, Prawesti P, Hestiantoro A, Sumapraja K, Natadisastra M, Baziad A. (2013). Chronological age vs biological age: an age-related normogram for antral follicle count, FSH and anti-Mullerian hormone. *J Assist Reprod Genet* , 30(12), 1563–1567.
- Wolf JE, Shander D, Huber F, Jackson J, Lin CS, Mathes BM. Et al. (2007). Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol*; 46(1): 94-8.
- Youngster M, Ward VL, Blood EA, Barnewolt CE, Emans SJ, Divasta AD. (2014). Utility of ultrasound in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril* .;102(5):1432-8.
- Zawadski JK, Dunaif A. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. *BlackwellScientific Publications*; 377-384.

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University  
Faculty of Medicine  
Department of Reproductology, Obstetrics and Gynecology

Ketevan Beltadze

Reproductive Function After Diagnosis of Polycystic Ovary  
Syndrome in Adolescence

The Ph.D Thesis

Research Director:  
Full Professor Archil Khomassuridze

Tbilisi 2015

### **The theme importance**

In Georgia, as well as around the world polycystic ovarian syndrome (PCOS) is thought to be one of the leading causes of female infertility and represents an actual problem in gynecology. It affects 4% to 12% of women of reproductive age and is the major factor of anovulatory infertility (Moran *et al.*, 2011). Its prevalence particularly is increased in adolescents (Hassan and Gordon, 2007). This population deserves attention considering the future fecundity and long term reproductive results (Fauser *et al.*, 2012). Improving the reproductive health of Georgia's population has not only medical, but also social and might be political importance, since the country is in dire demographic situation.

Ovarian reserve is the ability of the ovary to provide egg cells that are capable of fertilization. Ovarian reserve is an important factor to predict the outcome of assisted reproductive techniques (Chie *et al.*, 2008, Mashiach *et al.*, 2010). Variables used to estimate the ovarian reserve include age, basal or stimulated levels of follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E<sub>2</sub>), anti-Müllerian hormone (AMH), inhibin B and the number of antral follicles and ovarian volume, assessed by transvaginal ultrasound (Macklon and Fauser, 2005; Maheshwari *et al.*, 2009). AMH is secreted by the granulosa cells from pre-antral and antral follicles. The higher the antral follicle count, the higher the AMH levels. Because women with PCOS have high numbers of antral follicles, high AMH levels are often seen as well. Its main function is the inhibition of primordial follicle growth that is important in dominant follicle selection (Chang *et al.*, 2010). Last years, serum AMH measurement has been introduced as one of the best



markers of ovarian reserve and a predictor of ovarian response to stimulation during In Vitro Fertilization (IVF), that is especially important in women of late reproductive age (Barad *et al.*, 2009, Fiçicioglu *et al.*, 2006, Visser *et al.*, 2006).

In Georgia, in 1984-1990y. the surgical treatment was suggested with PCOS adolescent patients with severe clinical symptoms (severe hirsutism, acyclic bleedings). The choice of surgical treatment ovarian wedge resection or LOD was depended on the clinical manifestation of PCOS. In more severe cases ovarian wedge resection was preferred.

In recent years Laparoscopic Ovarian Drilling (LOD) is an alternative option for infertile women who have lack of response to the drug because it leads to injuries in ovarian tissue and reduces ovarian reserve. The latter is correlates with the content of ovarian tissue removed during surgery and the damage to the ovarian vascular system (Fernandez *et al.*, 2011).

Very few longitudinal follow-up studies for assessment of ovarian reserve in women of late reproductive age with previously confirmed PCOS have been conducted, especially after the diagnosis and treatment of PCOS in adolescence (Fauser *et al.*, 2012). It is unclear whether PCOS patients has the better ovarian reserve in late reproductive age and their reproductive function compared to the control group after treatment of PCOS in adolescence. (Fauser *et al.*, 2012).

Thus, it is important to define the characteristics of treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescents, based on the assessment of ovarian reserve and reproductive function in late reproductive age.

Based on the above, **the aim of the study** was: assessment of reproductive potential and outcome in women of late reproductive age by the method of treatment of PCOS in adolescence.

## Study objectives

- Assessment of ovarian reserve (AMH, FSH, AFC) in women of late reproductive age (35-45 years) by the method of treatment (conservative and surgery) of PCOS in adolescence (I group), compared to the control group;

- Determination of correlations between ovarian reserve markers (AMH FSH, AFC) in women of late reproductive age after treatment of PCOS in adolescence in the whole group, different subgroups by the treatment type and in control group (I group) (I - after conservative treatment; II – after surgery; III - the control group);
- To determine the characteristics of menstrual cycle formation in women of late reproductive age based on the reproductive health questionnaire (II group);
- Estimation of miscarriage rate in women of late reproductive age after treatment of PCOS in adolescence (II group) compared with the healthy control group based on the reproductive health questionnaire;
- Estimation of live birth rate in women of late reproductive age after treatment of PCOS in adolescence (II group) compared with the healthy control group based on the reproductive health questionnaire.

## **Materials and methods**

The case control study was conducted in two stages. All subjects underwent a clinical examination at the Archil Khomasuridze Institute of Reproductology. Informed consent was obtained from all participants and the local Committee of Ethics approved the project. Firstly, a total of 123 women of late reproductive age with confirmed primary PCOS in adolescence and 70 controls were included in the study. They were divided into three subgroups: I - after conservative treatment (antiandrogens, COCs); II - after surgical treatment (bilateral LOD or ovarian wedge resection); III-control group. It should be mentioned that the surgery is not indicated in adolescence PCOS patients, but in Georgia, in 1984-1990y. surgery was suggested in PCOS adolescent patients with severe clinical symptoms (severe hirsutism, acyclic bleeding). Inclusion criteria for the study were diagnosis of PCOS between 1984-1990y. and at the time of original diagnosis subjects were 13-18 years of age, at the follow-up from 35 to 45 years. Only patients with a diagnosis of PCOS according to the Rotterdam criteria were included (Fauser *et al.*, 2004). In addition to the ultrasound criteria, one of the following two features had to be present for the PCOS diagnosis: 1. oligomenorrhoea, with eight or fewer menstruations in the previous 12 months, or amenorrhoea, and/or 2. clinical and/or biochemical signs of

hyperandrogenism such as testosterone 2.7 nmol/l, elevated dehydroepiandrosterone sulfate or hirsutism (8 on the Ferriman and Gallway scale). The exclusion criteria were thyroid dysfunction (normal s-TSH), adrenocortical dysfunction (normal 17-hydroxyprogesterone) or hyperprolactinaemia (prolactin < 30 mg/l).

During the first stage transvaginal ultrasound examination was undertaken on second or third day of the cycle. It was performed with a 7 MHz transvaginal probe. All follicles, antral and growing, were counted (AFC). AMH and FSH levels were determined on the same day of the investigation. Serum concentrations of FSH was analysed by competitive immunoenzymatic colorimetric method for quantitative determination, using commercial NovaTec kits obtained from DiaMetra, Italy. Detection limit for FSH assays was 0.17 mIU/ml, for LH 0.22 mIU/ml. The serum concentrations of AMH were determined using enzyme-linked immunoassay kits, from Immunotech Beckman Coulter Company, France. The detection limit for AMH was 0.01 ng/ml and levels below this limit were considered undetectable. Total coefficient of variation was 12.3% for the AMH analyses. Thus, we performed assessment of ovarian reserve tests (AMH, FSH, AFC) and correlative analysis between them in different subgroups and whole group separately regarding assessment of ovarian reserve by the method of treatment of PCOS in adolescence (doctoral thesis group I).

Secondly, the same 123 women of late reproductive age with confirmed primary PCOS in adolescence consisted of study group and 120 healthy controls filled out the questionnaire of reproductive health (menstrual cycle characteristics (age of menarche, the age for the formation of a regular menstrual cycle, menstrual cycle frequency during the last year and change of its duration compared to the reproductive age), miscarriage and live birth rate. The data were compared between the groups regarding assessment of reproductive function by the method of treatment of PCOS in adolescence (doctoral thesis group II).

### **Scientific novelty of the work**

- Ovarian reserve was assessed for the first time in women of late reproductive age by the method of treatment of PCOS in adolescence. Statistically significant difference was found for

all markers of ovarian reserve (AMH, FSH, AFC) in all three subgroups of the I group of the study. AMH levels appeared significantly higher after conservative treatment (I subgroup) than women after surgery (II subgroup) in adolescence and controls (III subgroup):  $3.8 \pm 2.1$  compared with  $1.6 \pm 1.5$  and  $2.1 \pm 1.8$  (\* $p_1=0.025$ ; \* $p_3=0.002$ , respectively). It was also significantly higher in the II group compared to the III group (\* $p_2=0.03$ ). AFC was significantly higher in the I group compared to the II and III subgroups ( $10.5 \pm 1.4$  compared with  $5.1 \pm 2.7$  and  $6.1 \pm 2.7$  (\* $p_1=0.015$ ; \* $p_3=0.025$ , respectively). There was not difference regarding AFC between the II and III groups. FSH was statistically significant higher only in surgery group compared to the I and III subgroups (\* $p_1=0.04$ ; \* $p_2=0.023$ , respectively). Accordingly, it was revealed that ovarian reserve is significantly better in women of late reproductive age who underwent conservative treatment of PCOS in adolescence compared to the patients after surgery and controls;

- The correlation analysis was performed for all indicators of ovarian reserve (AMH, FSH, AFC) in whole group and subgroups separately. There is a statistically significant negative correlation between FSH and AMH levels ( $r_s=-0.34$ ,  $p=0.000$ ) and AFC ( $r_s=-0.45$ ,  $p=0.000$ ). There is a positive and statistically significant correlation between AMH and AFC ( $r_s=0.72$ ,  $p=0.000$ ). It means that with increase of AFC, FSH is moderately decreased ( $r_s=-0.34$ ) and AMH is significantly increased ( $r_s=0.72$ ). The correlation analysis of different subgroups showed that there is a statistically significant positive correlation between AMH levels and AFC in all three subgroups of women of late reproductive age ( $r_s=0.64$ ;  $r_s=0.58$ ;  $r_s=0.51$ .  $p<0.05$ , respectively). Regarding FSH and AMH levels there was a statistically significant correlation only in the I ( $r_s=-0.44$ ,  $p=0.03$ ) and II ( $r_s=-0.56$ ,  $p=0.001$ ) subgroups. There was a statistically significant correlation regarding FSH levels and AFC in all three groups ( $r_s=-0.58$   $r_s=0.46$ ;  $r_s=0.41$ .  $p<0.05$ , respectively). Thus we have a very strong correlation between AMH levels and AFC;
- The characteristics of menstrual cycle formation was determined in women of late reproductive age after treatment of PCOS in adolescence based on the reproductive health questionnaire (II group). There was not difference regarding the average age of menarche between the study and control group. 95.9% of women of late reproductive age of study group had irregular menstrual cycle period during the puberty. A regular menstrual cycle was formed in 72.5% of control group members one year after menarche, and in 97.5% after two years. Menstrual cycle length

was equally reduced between the study and control groups. There was also no difference between the groups regarding the number of menstrual cycle during the last year ( $p = 0.08$ );

- Miscarriage, spontaneous pregnancy and live birth rates was not different between the study and control groups ( $p = 0.15$ ;  $p = 0.12$ ;  $p = 0.07$ , respectively).

### **The practical value of the work**

- Ovarian reserve is significantly better in women of late reproductive age who underwent conservative treatment of PCOS in adolescence compared to the patients after surgery and controls;
- After the treatment of PCOS in adolescence menstrual cycle becomes a regular, spontaneous pregnancy and live birth rates increases significantly in reproductive age;
- During the selection of treatment of PCOS in adolescence healthy lifestyle, diet and symptomatic conservative treatment is preferred;
- The surgical treatment of PCOS in adolescents is contraindicated in adolescents due to the significant reduction of ovarian reserve and high rate of recurrence;
- Timely diagnosis of PCOS and appropriate treatment is critical factor for improvement in clinical symptoms and prevent future infertility.

### **Conclusions**

- Ovarian reserve is significantly better in women of late reproductive age who underwent conservative treatment of PCOS in adolescence compared to the patients after surgery and controls;
- Results showed that reproductive outcome was not different between the study and control groups. It means that the symptoms that coincide with PCOS, like obesity and fertility treatment, are responsible for these increased risks;
- Despite, that miscarriage rates among women with PCOS are believed to be increased compared with normal fertile women, although after treatment of PCOS in adolescence it is equal to the healthy controls;

- The research results are important for clinicians to explain to the adolescent patients what impact may have PCOS on reproductive function and importance of timely diagnosis and appropriate treatment in order to maintain the reproductive function;
- Significantly improvement of reproductive function after timely diagnosis of PCOS in adolescence indicates the importance of its active manifestation and necessity of its appropriate treatment during the puberty;
- The clinical and epidemiological studies in adolescence are important for manifestation at early stage of PCOS symptoms for improvement of reproductive function and infertility prevention later;

დაწართი

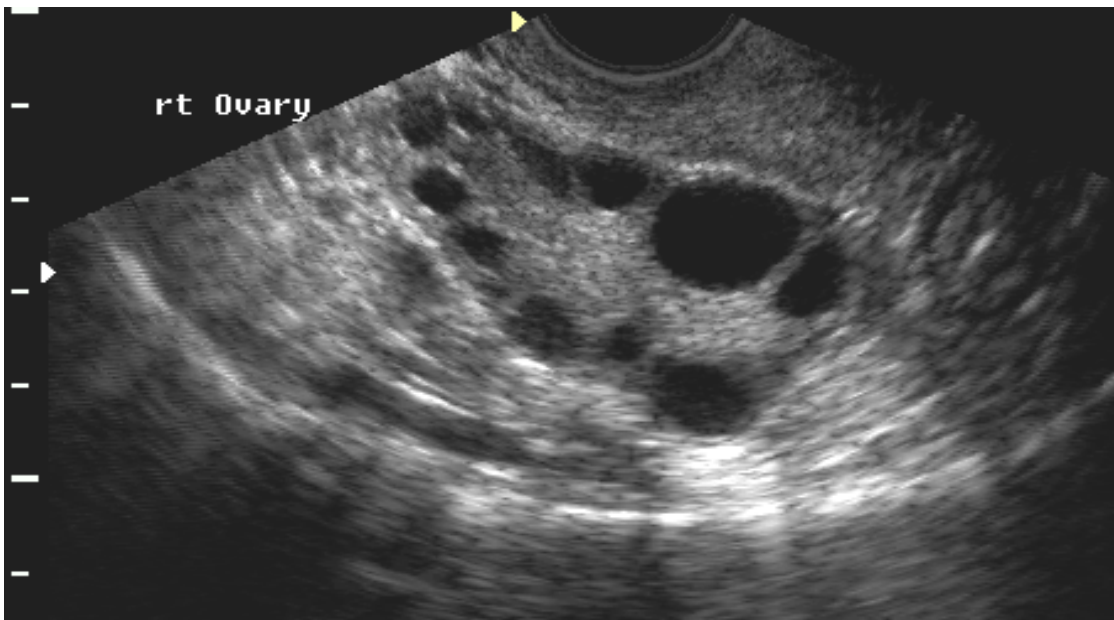
აკნე, ჰირსუტიზმი

სურათი.N3



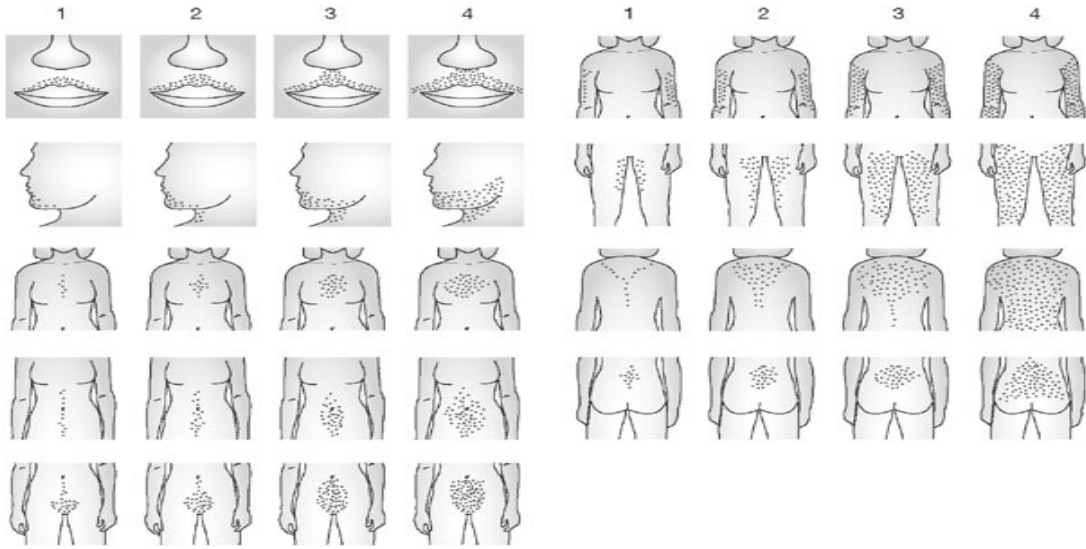
პოლიცისტური საკვერცხე

სურათი N4



თმინლობის ხარისხის შეფასების Ferriman-Gallway სქემა

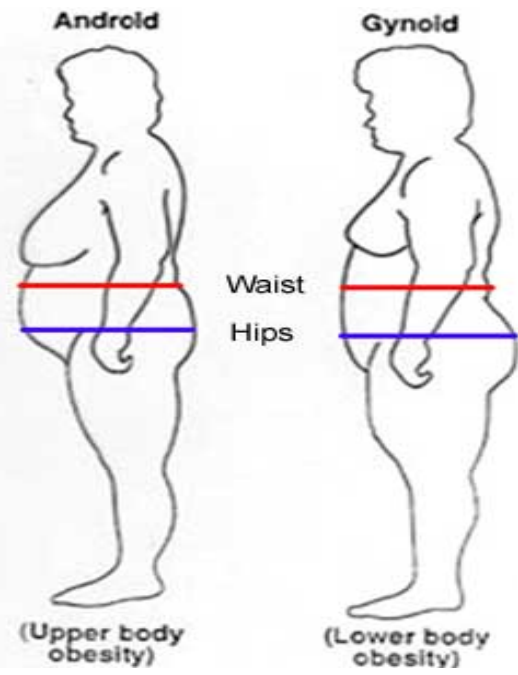
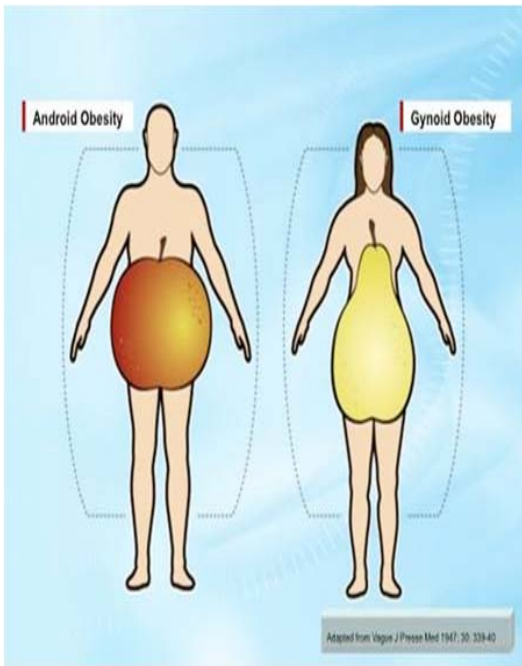
სურათი N5



სიმსუქნის ტიპები

სურათი N6





რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კითხვარი

1. ასაკი . . . . .
2. მენარხეს ასაკი (პირველი მენსტრუაცია) . . . . .
3. რა ასაკში ჩამოყალიბდა რეგულარული მენსტრუაციული ციკლი . . . . .
4. მენსტრუაციული ციკლის საშუალო ხანგრძლივობა (დღეების ხანგრძლივობა ციკლის მოსვლიდან შემდეგი ციკლის მოსვლამდე) 35 წლამდე . . . . . დღე
5. მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობის ცვლილება 35 - 45 წლის ასაკში  
შემცირდა  მოიმატა  უცვლელია
6. მენსტრუაციული ციკლის რაოდენობა ბოლო ერთი წლის განმავლობაში . . . . .
7. ანამნეზში სულ ცოტა ერთი ორსულობის არსებობა  
დიახ  არა
8. გეონდათ თუ არა სულ ცოტა ერთი ორსულობა, რომელიც შედგა რაიმე ჩარევის ან მკურნალობის გარეშე (სპონტანურად) ?  
დიახ  არა
9. გეონდათ თუ არა სულ ცოტა ერთი თვითნებითი აბორტი?  
დიახ  არა
10. გეონდათ თუ არა სულ ცოტა ერთი მშობიარობა ცოცხალი ნაყოფით?  
დიახ  არა