

# СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ: ПІДХІД ДО КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

## ВСТУП

У практиці сучасного лікаря синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) розглядається з позицій не тільки репродуктивно-ендокринної патології, а перш за все як міждисциплінарна проблема у зв'язку із залученням до патогенезу різноманітних порушень метаболізму. СПКЯ як ендокринопатія, асоційована з гіперандрогенією, андрогенними дермопатіями, ановуляторним непліддям, метаболічними порушеннями, впливає на всі вікові періоди життя жінки від пубертату до менопаузи, залишаючись однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології [1–5].

СПКЯ є причиною понад половини випадків непліддя ендокринного генезу (50–75%), адже втрати вагітності в жінок із цією патологією вищі від середньопопуляційних [2], а також ризику розвитку таких ускладнень, як гестаційний діабет, фетальна макросомія, гестаційна гіпертензія (пreekлампсія та індукована вагітністю гіпертензія). З іншого боку, внутрішньоутробний вплив андрогенів на ембріон має довгострокові наслідки. Особливо це стосується плодів жіночої статі, де можуть порушуватись епігенетичні програми, які регулюють репродукцію і метаболізм. Саме тому діти, народжені від матерів із СПКЯ, мають вищий ризик захворюваності та смертності [2].

Асоційовані з СПКЯ інсулінорезистентність (ІР), атерогенні дисліпідемії та значною мірою ожиріння лежать в основі формування підвищеного ризику і більш ранньої в порівнянні із загальною популяцією маніфестації цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) та серцево-судинних захворювань [4]. Практично в 40% жінок із СПКЯ виявляється комплекс обмінних порушень, що відповідає метаболічному синдрому [1].

Вагомий внесок цих порушень у погіршення прогнозу здоров'я молодих жінок спонукав ендокринологічну спільноту до розробки клінічних рекомендацій щодо проведення скринінгу ЦД-2 в усіх пацієток із СПКЯ, починаючи з 30-річного віку, як за наявності, так і за відсутності ожиріння [6]. Адже відомо, що ІР спостерігається приблизно в 80% жінок із СПКЯ на фоні андройдного ожиріння та до 40% – за відсутності надлишку маси тіла [7].

Результатом пошуку точних механізмів розвитку ІР при СПКЯ стала гіпотеза про можливість виникнення порушень на одному з трьох можливих рівнів: пререцепторному, рецепторному та пострецепторному. ІР на

пререцепторному рівні може розвиватися внаслідок мутацій кодуєчого гена інсуліну, наявності аутоантитіл до інсуліну або внаслідок синтезу проінсуліну замість інсуліну підшлунковою залозою [8]. Водночас досі невідомо, чи є дисфункція підшлункової залози при СПКЯ первинною чи вторинною по відношенню до ІР.

Вчені виявили, що поглинання та окислення глюкози, синтез глікогену і поглинання ліпідів були зіставні між пацієтками із СПКЯ та здоровими жінками, в них також відзначена схожа активність мітохондрій [9, 10]. Ці результати продемонстрували, що ІР при СПКЯ є результатом адаптивних механізмів (до таких станів, як ожиріння або гіперандрогенія), а секреція інсуліну β-клітинами підшлункової залози збільшується, щоб компенсувати резистентність до інсуліну.

Механізм виникнення порушення на рецепторному рівні може бути результатом зміни передачі сигналу від інсулінового рецептора, що спотворює дію інсуліну, та відповідних клітин на рівні субстрату інсулінового рецептора – білка IRS. Для інсулінорезистентних клітин характерне підвищене фосфорилування IRS за залишками серину, що порушує фосфорилування IRS за залишками тирозину, яке, в свою чергу, необхідне для проведення сигналу від рецептора всередину клітини. Фосфорилування серину також модулює активність основного ферменту біосинтезу андрогенів – P450c17 [11].

Дослідження *in vitro* показали, що ІР при СПКЯ також може розвинути у вісцеральній жировій тканині на пострецепторному рівні, що характеризується зменшенням кількості білка-переносника глюкози 4-го типу (GLUT-4) в адипоцитах [12].

Добре відомо, що ІР та гіперінсулінемія (ГІ) відіграють важливу роль у розвитку гіперандрогенії та овуляторної дисфункції при СПКЯ. Гіперандрогенія та ІР, як ключові ланки патогенезу цього захворювання, утворюють патологічне «замкнене коло», де високий рівень андрогенів сприяє формуванню абдомінального ожиріння та ІР, яка в свою чергу призводить до компенсаторної ГІ, що сприяє утворенню андрогенів в яєчниках і корі наднирників [5, 11].

Підвищений рівень інсуліну збільшує секрецію гонадотропного рилізінг-гормону та порушує дію лютеїнізуючого і фолікулолітичного гормонів. Інсулін стимулює сек-



## Л.В. КАЛУГІНА

д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0003-2263-6627

## Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0002-5498-4143

## Контакти:

Калугіна Людмила Вадимівна  
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології  
04050, Київ, П. Майбороди, 8  
Тел.: +38 (044) 483 80 87  
email: ipag.gyn@femina-health.org

рецію андрогенів у яєчниках як опосередковано, через лютеїнізуючий гормон, так і напряму, підвищуючи експресію гена CYP-17 та активність ферментів, що беруть участь у синтезі андрогенів клітинами теки [7]. Крім того, важливу роль у патогенезі СПКЯ відіграє контрольований ароматазами позагонадний синтез в адипоцитах андрогенів та естрогенів. З іншого боку, Г1 інгібує синтез глобуліну, що зв'язує стероїдні гормони, а це збільшує концентрацію біологічно активних фракцій вільних андрогенів, що призводить до порушення фолікулогенезу в яєчниках [13, 14]. Отже, порушення внутрішньоклітинних ефектів інсуліну при СПКЯ, ймовірно, є характерним для адипоцитів, скелетних м'язів, фібробластів шкіри, клітин теки і гранульози яєчників.

Сьогодні близько 1/5 населення планети страждає на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) – найчастіше захворювання печінки в розвинутих країнах, ризик якого значно збільшується за наявності ожиріння та ЦД (75–90%) [14, 15]. Розповсюдженість стеатогепатозу на фоні СПКЯ варіює від 32,9% у Китаї та 55% в Америці до 73,3% у Бразилії, що може бути пов'язано зі спадковими та етнічними факторами, а також особливостями способу життя і харчування. Саме ІР посідає центральне місце в патогенезі такого системного обмінного порушення, як НАЖХП [16–18].

У загальній популяції НАЖХП при СПКЯ асоційована з надмірною масою тіла; пацієнтки із СПКЯ та супутнім стеатогепатозом мають більший індекс маси тіла (ІМТ) в порівнянні з жінками без захворювань печінки [19–21]. Однак виявилось, що ризик формування стеатогепатозу в пацієнток із СПКЯ не має прямої залежності від наявності ожиріння та надмірної ваги: так, у декількох дослідженнях частота НАЖХП в осіб із нормальною масою тіла складала 39–55%, що вказувало на СПКЯ, як на незалежний від наявності ожиріння фактор ризику жирового гепатозу [22, 23].

Спільні патогенетичні механізми ураження печінки при СПКЯ та НАЖХП перш за все пов'язані зі зниженням чутливості тканин до інсуліну, що призводить до пошкодження механізмів супресії ліполізу в жировій тканині, підвищення концентрації в сироватці крові вільних жирних кислот, їх посилене захоплення та накопичення в печінці з подальшим розвитком жирової інфільтрації гепатоцитів [15]. Швидше за все, цей механізм є універсальним як для стеатогепатозу, пов'язаного з метаболічним синдромом, так і для СПКЯ. Однак ІР більш виражена і розповсюджена при СПКЯ, що супроводжується НАЖХП, ніж за відсутності ураження печінки [24]. При подальшій трансформації стеатогепатозу в стеатогепатит ІР напряму корелює з рівнями трансаміназ, що вказує на взаємозв'язок порушень чутливості тканин до інсуліну з прогресуванням патологічного процесу в печінці [25, 26].

Мінімальне субклінічне запалення є ще одним спільним патогенетичним механізмом між СПКЯ та стеатогепатозом. Для обох патологічних станів характерна зміна співвідношення цілого ряду прозапальних цитокінів та адипокінів, що також викликає периферичну ІР. Дослідження показали, що прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін 6-го типу) більше пригнічують опосе-

редковане інсуліном перенесення глюкози в адипоцитах пацієнток із СПКЯ, ніж в клітинах здорових осіб [27], адже основним джерелом ФНП- $\alpha$  при ожирінні є макрофаги, які мігрують у жирову тканину [28]. Збільшення рівня ФНП- $\alpha$  провокує ІР внаслідок пригнічення активності тирозинкінази та фосфорилування субстрату інсулінового рецептора 1 [29]. Одночасно ФНП- $\alpha$  знижує секрецію адипонектину адипоцитами, пригнічує експресію GLUT-4 білків транспортерів глюкози та рецепторів інсуліну [30]. Додатковим фактором оваріальної дисфункції при СПКЯ є зменшення пульсової секреції гонадотропного рилізінг-гормону під впливом ФНП- $\alpha$  [31].

Рівень ФНП- $\alpha$  знаходиться в прямій залежності від ІМТ, вмісту жирової тканини, Г1 та підвищений у пацієнток із НАЖХП [32]. Значне підвищення у сироватці крові рівня ФНП- $\alpha$  у пацієнтів із стеатогепатозом активує білок, який стимулює захисні запальні реакції – інгібітор  $\kappa$ -кінази- $\beta$  (ІКК- $\beta$ ) в адипоцитах і гепатоцитах, що також призводить до порушення зв'язування з інсуліновими рецепторами [33]. Також виявлено взаємозв'язок між рівнем ФНП- $\alpha$  та ступенями жирової дистрофії печінки [34]. Слід відмітити, що при СПКЯ в поєднанні з НАЖХП ур-регуляція експресії ФНП- $\alpha$  може здійснюватися шляхами, незалежними від наявності ожиріння [19].

На сьогоднішній день існує гіпотеза про взаємозв'язок між раннім прогресуванням НАЖХП при СПКЯ з посиленням процесів апоптозу, індукованого високим рівнем андрогенів [35, 36]. Так, у пацієнток із поєднанням цих захворювань рівень маркера апоптозу, цитокератину 18 (предиктор розвитку стеатогепатиту) був значно вищим, ніж у жінок без СПКЯ, вже на стадії жирової інфільтрації печінки [36]. Отже, надмірний андрогенний вплив сприяє розвитку жирового гепатозу за рахунок прямого впливу на печінку та непрямих ефектів через модуляцію процесів секреції та чутливості тканин до інсуліну або шляхом збільшення об'єму вісцеральної жирової тканини. В свою чергу, Г1 сама є фактором, що регулює яєчникову продукцію андрогенів, їх кліренс та біодоступність, замикаючи «хибне коло» метаболічних порушень, які, найімовірніше, викликають розвиток та прискорюють прогресування стеатогепатиту в пацієнток із СПКЯ [34].

Отже, спільні метаболічні складові в патогенезі НАЖХП і СПКЯ визначають схожі терапевтичні підходи. Саме тому однією з ключових рекомендацій першого кроку в пацієнток із надмірною масою тіла та ожирінням є модифікація способу життя зі збільшенням фізичної активності та зниженням ваги. Адже зменшення об'єму жирової тканини сприяє підвищенню чутливості тканин до інсуліну, зниженню Г1 та дисліпдемії [15]. Крім того, зменшення маси тіла на 5–10% значно знижує жирову інфільтрацію печінки, а при зниженні більше ніж на 10% сприяє зменшенню ступеня запально-некротичних змін гепатоцитів та нормалізації функціональних проб печінки [16].

Під час вибору терапевтичного підходу до корекції обмінних процесів у пацієнток із СПКЯ у фокус уваги сучасних лікарів зазвичай потрапляють препарати, які покращують чутливість тканин до інсуліну, володіють гіполіпідемічними, протизапальними та антиоксидантними властивостями.

**Метою дослідження** було вивчення достовірності робочої гіпотези щодо позитивного впливу рослинного адаптогену з гепатопротекторною та протизапальною активністю на корекцію метаболічних ускладнень СПКЯ, а також вивчення можливості включення до схеми лікування препарату схізандрин.

Препарат Схізандрин® (виробництво ТОВ ВТФ «Фармаком», м. Харків), що потрапив у поле нашої клінічної зацікавленості, зареєстрований як дієтична добавка, кожна таблетка якого (250 мг) містить 25 мг діючої речовини схізандрин. Схізандрин – біологічно активна сполука групи лігнанів лимонника китайського, яка активує ферментні системи печінки, що відповідають за метаболізм ксенобіотиків.

Необхідно зазначити, що лимонник китайський (*Schisandra chinensis*) є лікарською речовиною, що традиційно та успішно застосовується у східній медицині. Клінічні дослідження препаратів із *Schisandra chinensis* виявили їх протизапальний та антиоксидантний ефект, вплив на клітинну мембрану і мітохондрії гепатоцитів, уповільнення прогресування запалення розвитку цирозу печінки, імуностимулюючу й антипухлинну дію. До біологічних компонентів лимонника, що мають провідне значення, відносять лігнани (схізандрин А, схізандрин В, схізантерин А, схізантерин В, схізанхенол, деоксисхізандрин і гомізидин А), а також тритерпени, фенольні кислоти, флавоноїди, ефірні масла та полісахариди [37, 38]. Дія лігнанів китайського лимонника реалізується через пригнічення продукції ФНП-α активними нейтрофілами, купферовими клітинами та макрофагами і сприяє зниженню стеатозу гепатоцитів, а також виведенню з клітин вільних радикалів.

Продемонстрований рядом експериментальних досліджень ефект лігнанів *Schisandra chinensis* стосовно попередження накопичення жиру в гепатоцитах та розвитку стеатогепатиту [39–41] знайшов застосування в клінічних дослідженнях, присвячених лікуванню НАЖХП. Так, досвід лікування неалкогольного стеатогепатиту препаратом схізандрин протягом 3 місяців показав зменшення інтенсивності та тривалості астено-вегетативного і абдомінального больового синдромів, нормалізацію функціональної активності печінки, що супроводжувалася зниженням рівня цитолітичних ферментів. У пацієнтів було відмічено статистично значуще зниження маркерів системного запалення – С-реактивного протеїну та ФНП-α [42]. Звертає на себе увагу властивість даного засобу знижувати індекс НОМА, що робить його застосування перспективним у хворих на НАЖХП на фоні ЦД-2 [43, 44], а також включення даного адаптогену з гепатопротекторною та протизапальною дією до комплексної терапії СПКЯ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети у порівняльному проспективному дослідженні взяли участь 60 пацієнок репродуктивного віку з діагнозом СПКЯ (фенотип А). Молоді жінки віком 18–38 років знаходилися на амбулаторному лікуванні у відділенні ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Критеріями включення у дослідження були: підтверджений діагноз СПКЯ з наявністю збільшення яєчників, оліго-/ановуляцією, підвищеним рівнем яєчникових андрогенів; ІМТ від 25 до 30,1 кг/м<sup>2</sup>. Із дослідження були виключені пацієнтки з важкою ендокринною і соматичною патологією. Всі учасниці дослідження письмово погодились дотримуватися призначень лікаря.

Проведена на етапі попереднього скринінгу оцінка загальноклінічних показників виявила підвищення нормальних значень трансаміназ аспартат- та аланінаміно-трансферази (значення показника до 39 Од/л) у 48,33% випадків (29 жінок), що однак не супроводжувалось специфічними скаргами. При цьому в пацієнок із надмірною масою тіла підвищення печінкових проб відмічалось в 45,0% випадків (27 жінок), з нормальною масою тіла – в 3,33% (2 особи). Виявлені зміни спонукали до додаткового обстеження структури печінки шляхом УЗД, під час якого основними маркерами патології гепатобілярної системи стали: ознаки стеатозу печінки I ступеня вираженості, а саме збільшення розмірів органу, незначне підвищення ехогенності її паренхіми та нормальна візуалізація внутрішньопечінкових судин у 38,33% випадків (23 жінки).

Методом випадкової вибірки пацієнтки були розподілені на 2 рівні групи по 30 осіб залежно від рекомендованої терапії:

- жінкам основної групи призначили прийом препарату Схізандрин® по 1 таблетці (250 мг) тричі на добу, після їжі, тривалістю 12 тижнів;

- пацієнтки контрольної групи отримали рекомендації з дієтичного харчування та фізичних навантажень.

На початку дослідження всім учасницям було надано рекомендації щодо необхідності модифікації способу життя: комбінації редуційної дієти з комплексом аеробних фізичних навантажень, дотримання режиму сну (не менше 8 годин у нічну добу). Пацієнтки з надмірною вагою отримали консультацію дієтолога з обов'язковою розробкою програми індивідуального дієтичного харчування.

Ретельно вивчався анамнез і збиралися скарги. Проводилося загальноклінічне обстеження з оцінкою антропометричних параметрів та ІМТ, наявності клінічних проявів гіперандрогенії (гірсутизм і андрогенні дерматопатії) за шкалою Феррімана-Голлвея. УЗД статевих органів виконували апаратом Sonoline G 60S (Siemens, Німеччина), вагінальним датчиком ЕС 9–4 мГц. Лабораторні дослідження здійснювались на базі ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Всім пацієнткам проводилася оцінка рівня прогестерону та ІР на основі індексу НОМА. Кров для дослідження брали вранці натще на 22–24-й день менструального циклу.

Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою стандартного пакету програм Statistica for Windows версії 17.0 (StatSoft Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після закінчення фази лікування аналіз результатів показав, що проведена терапія досліджуванім препаратом схізандрин і дотримання рекомендацій щодо модифікації способу життя сприяли покращенню менструального ци-



клу в обстежених пацієнток. Так, в основній групі регулярні менструації відновилися у 40,0% (12 осіб) проти 16,6% (5 осіб) на початку дослідження ( $p = 0,049$ ), на відміну від контрольної групи, де показник змінився незначно: з 20,0% (6 осіб) на початку спостереження до появи щомісячної менструації у 23,33% (7 жінок).

Вказану позитивну динаміку можна пояснити змінами гормонального фону пацієнток (табл.), зокрема зростанням рівня прогестерону в жінок основної групи практично у 1,4 рази ( $t = 1,94$ ) в порівнянні з показником до початку терапії та на відміну від жінок групи контролю. При цьому результати трансвагінального УЗД не виявили вірогідних міжгрупових відмінностей у будові органів малого таза в обстежених жінок через 3 місяці лікування препаратом Схізандрин®.

**Таблиця.** Аналіз впливу препарату Схізандрин® на метаболічні та ендокринні функції в пацієнток основної групи ( $n = 30$ )

До лікування	Через 3 міс терапії
<b>ІМТ</b>	
28,29 ± 1,53	25,48 ± 1,18
<b>Індекс Феррімана-Голлвея</b>	
9,33 ± 0,21	9,22 ± 0,19
<b>Прогестерон, нмоль/л</b>	
22,25 ± 2,71	31,30 ± 3,81
<b>Індекс НОМА</b>	
3,17 ± 0,17	2,34 ± 0,33*
<b>Аланінамінотрансфераза, Од/л</b>	
38,9 ± 7,11	22,3 ± 5,11*
<b>Аспаратамінотрансфераза, Од/л</b>	
39,11 ± 8,2	21,81 ± 2,3*

\* різниця вірогідна відносно показників до лікування,  $p < 0,05$

Виявлені в пацієнток обох груп на початку спостереження під час оцінки наявності гірсутизму за шкалою Феррімана-Голлвея перехідні значення показника не змінилися в динаміці лікування та спостереження ( $p > 0,05$ ). При цьому в жінок із СПКЯ спостерігалася позитивна тенденція щодо зменшення частоти андрогенозалежних дермопатій. Так, на початку спостереження на проблемну шкіру скаргилося 76,67% жінок основної групи та 73,33% контрольної. Після закінчення лікування покращення стану шкіри відмітили 8 (26,67%) пацієнток основної групи та лише 5 (16,67%) жінок, які не отримали корекції досліджуваним препаратом ( $p > 0,05$ ).

Також необхідно відзначити деякі позитивні результати дотримання учасницями дослідження рекомендацій дієтолога і режиму фізичних навантажень, що в цілому зумовило позитивну динаміку ІМТ, однак вірогідної різниці не було відзначено в жодній із досліджуваних груп.

Аналіз клінічних даних жінок із СПКЯ показав, що на фоні надмірної маси тіла та гіперандрогенії лікування не вплинуло на ступінь оволосіння, але поліпшило стан шкіри та регулярність менструацій. Кращі показники були досягнуті

саме після прийому адаптогену з гепатопротекторною та протизапальною дією Схізандрин®.

ІР, яка характерна для пацієнток із СПКЯ при надмірній масі тіла, була верифікована в обстежених пацієнток збільшенням індексу НОМА. Покращення метаболічного статусу, нормалізація роботи печінки, а також протизапальна дія препарату Схізандрин® поліпшили карбогідратний обмін у пацієнток основної групи через 12 тижнів лікування, що було підтверджено вірогідним зниженням у цій групі індексу НОМА ( $p < 0,05$ ).

Саме зниження активності запального процесу в тканині печінки пацієнток із СПКЯ, які приймали препарат схізандрин, очікувано дало позитивну динаміку щодо суттєвого зменшення активності амінотрансфераз та рівнів маркерів холестазу. Через 3 місяці прийому препарату Схізандрин® було відмічено статистично значуще зменшення активності амінотрансфераз порівняно з вихідними рівнями ( $p < 0,05$ ): у більшості пацієнток основної групи після закінчення лікування зафіксовано показники, близькі до норми, тоді як до лікування середні значення вмісту амінотрансфераз її дещо перевищували. Між групами відмінності за активністю аспаратамінотрансферази і аланінамінотрансферази виявлено не було, так само несуттєвою була динаміка зміни цих показників в контрольній групі.

Переважає більшість пацієнток добре переносила прийом препарату Схізандрин® по 1 таблетці тричі на добу. Лише у 2 (6,66%) хворих у перші 2 дні лікування були відзначені побічні явища у вигляді закрепи, проте вони не мали клінічно значущого характеру, минули самостійно і не потребували додаткових терапевтичних заходів та відміни препарату.

Отже, настороженість по відношенню до порушення функції печінки (стеатозу печінки, НАЖХП) у пацієнток із СПКЯ та надмірною вагою надзвичайно важлива у зв'язку з тим, що:

- з одного боку, золотим стандартом лікування СПКЯ в репродуктивному віці є призначення гормональних препаратів, а більшість засобів для корекції андрогенних дермопатій можуть бути потенційно гепатотоксичними;
- з іншого боку, хронічна фонова печінкова патологія та відсутність рутинної практики визначення печінкових проб та УЗД стеатозу печінки можуть значно погіршити прогноз пацієнток, які отримують пожиттєву корекцію характерних для СПКЯ метаболічних порушень.

## ВИСНОВКИ

1. До комплексного обстеження пацієнток із СПКЯ, особливо з надмірною вагою та ожирінням, доцільно включити оцінку індексу НОМА, визначення функціональних проб печінки, проведення УЗД гепатобіліарної системи та за можливості виконання еластографії.

2. Для профілактики метаболічних порушень у жінок із СПКЯ та надмірною вагою до схеми комплексної терапії доцільно включити препарат схізандрин – адаптоген із гепатопротекторною і протизапальною дією.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Татарчук, Т.Ф.

Метаболічний синдром: що змінилось за 30 років? / Т.Ф. Татарчук, Т.М. Тутченко, О.В. Перехрестенко та ін. // Репродуктивна ендокринологія. — 2018. — №5 (43). — С. 15–27.

Tatarchuk, T.F., Tutchenko, T.M., Perekhrestenko, O.V., et al. "Metabolic syndrome: what changed during last 30 years?" *Reproductive endocrinology* 5.43 (2018): 15–27. DOI: 10.18370/2309-4117.2018.43.15-27

2. Teede, H.J., et al.

"Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome." *Fertil Steril* 110.3 (2018): 364–79. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004

3. NIH: Office of Disease Prevention.

Polycystic Ovary Syndrome, Pathways to Prevention (2012). Available from: [https://prevention-archiv.ods.od.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf].

4. Lim, S.S., et al.

"Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression." *Obesity Reviews* 20.2 (2019): 339–52. DOI: 10.1111/obr.12762

5. Condorelli, R.A., et al.

"Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index." *Journal of endocrinological investigation* 41.4 (2018): 383–8. DOI: 10.1007/s40618-017-0762-3

6. American Association of Clinical Endocrinologists.

American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. National Guideline Clearinghouse. Available from: [http://guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\_id=7108].

7. Azziz, R.

"Polycystic ovary syndrome, reproductive endocrinology and infertility." *Obstet Gynecol* 132.2 (2018): 321–36. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002698

8. Olatunbosun, S.T., Griffing, G.T.

Medscape, endocrinology, insulin resistance (2017). Available from: [https://emedicine.medscape.com/article/122501-overview#a4].

9. Adams, L.A., Lymp, J.F., St Sauver, J., et al.

"The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study." *Gastroenterology* 129 (2005): 113–21.

10. Agacayak, E., Tunc, S.Y., Sak, S., et al.

"Levels of Neopterin and other Inflammatory Markers in Obese and Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome." *Med Sci Monit* 21 (2015): 2446–55.

11. Laganà, A.S., Vitale, S.G., Novento, M., Vitagliano, A.

"Current management of polycystic ovary syndrome: from bench to bedside." *Int J Endocrinol* (2018): 7234543. DOI: 10.1155/2018/7234543

12. Чернуха, Г.Е.

Механізми формування інсулінорезистентності при синдромі полікістозних яєчників і терапевтичні ефекти міо-інозитола / Г.Е. Чернуха, М.А. Удовиченко, А.А. Найдуква // Гинекологія. — 2019. — № 11 (166). — С. 55–60.

Chernukha, G.E., Udovichenko, M.A., Naidukova, A.A.

"The mechanisms of the formation of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and therapeutic effects of myo-inositol." *Gynecology* 11.166 (2019): 55–60.

13. Toprak, S., Yöner, A., Akir, B., et al.

"Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome." *Horm Res* 55.2 (2016): 65–70. DOI: 10.1159/00049972

14. Milewicz, A., Marek, K., Robert, S., Romuald, Z.D.

"The polycystic ovary syndrome: a position statement from the Polish Society of Endocrinology, the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, and the Polish Society of Gynaecological Endocrinology." *Endokrynol Pol* 69 (2018): 328–36. DOI: 10.5603/EP.2018.0046

15. Salva-Pastor, N.C., Chávez-Tapia, N., Uribe, M., et al.

"Understanding the association of polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease." *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 194 (2019): 105445.

16. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., et al.

"The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association." *Hepatology* 55 (2012): 2005–23.

17. Goldrat, O., Delbaere, A.

"PCOS: update and diagnostic approach." *Clin Biochem* 62 (2018): 24–31. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.09.001

18. Mott, M., Kitos, N., Coviello, A.

"Practice patterns in screening for metabolic disease in women with PCOS of diverse race-ethnic backgrounds." *Endocr Pract* 20 (2014): 855–63. DOI: 10.4158/EP13414.0R

19. Успенская, Ю.Б.

Неалкогольная жировая болезнь печени у пациенток с синдромом поликистозных яєчників / Ю.Б. Успенская, И.В. Кузнецова, Э.П. Ведзизева // CONSILIUUM MEDICUM. — 2016. — № 6, Т. 18. — С. 52–58.

Uspenskaya, Y.B., Kuznetsova, I.V., Vedzizheva, E.R.

"Non-alcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome." *CONSILIUUM MEDICUM* 18.6 (2016): 52–8.

20. Zhang, J., Hu, J., Zhang, C., et al.

"Analyses of risk factors for polycystic ovary syndrome complicated with non-alcoholic fatty liver disease." *Exp Ther Med* 15 (2018): 4259–64/ DOI: 10.3892/etm.2018.5932.

21. Ramezani Binabaj, M., Motalebi, M., Karimi-Sari, H., et al.

"Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of nonalcoholic fatty liver disease? A meta-analysis." *Hepat Mon* 14 (2014): 1–7. DOI: 10.5812/hepatmon.23235

22. Legro, R.S., Arslanian, S.A., Ehrmann, D.A., et al.

"Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline." *J Clin Endocrinol Metab* 98 (2013): 4565–92. DOI: 10.1210/jc.2013-2350

23. El-Mazny, A., Abou-Salem, N., El-Sherbiny, W.

"Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome." *Int J Gynaecol Obstet* 109 (2010): 239–41.

24. Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., et al.

"Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome." *J Clin Invest* 116 (2006): 1784–92.

25. Economou, F., Xyrafis, X., Livadas, S., et al.

"In overweight/obese but not in normal-weight women, polycystic ovary syndrome is associated with elevated liver enzymes compared to controls." *Hormones (Athens)* 8 (2009): 199–206.

26. Lerchbaum, E., Gruber, H.J., Schwetz, V., et al.

"Fatty liver index in polycystic ovary syndrome." *Eur J Endocrinol* 165 (2011): 935–43.

27. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., et al.

"The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association." *Hepatology* 55 (2012): 2005–23.

28. Michalakis, K., Mintziros, G., Kaprara, A.

"The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review." *Metabolism* 62.4 (2013): 457–78.

29. O'Brien, S.M., Fitzgerald, P., Scully, P., et al.

"Impact of gender and menstrual cycle phase on plasma cytokine concentrations." *Neuroimmunomodulation* 14 (2007): 84–90.

30. Tzanavari, T., Giannogonas, P., Karalis, K.P.

"TNF-alpha and obesity." *Curr Dir Autoimmun* 11 (2010): 145–56.

31. Badman, M.K., Flier, J.S.

"The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism." *Gastroenterology* 132 (2007): 2103–15.

32. Kitade, H., Chen, G., Ni, Y., et al.

"Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments." *Nutrients* 9 (2017): 387. DOI: 10.3390/nu9040387

33. Wensveen, F.M., Jelencic, V., Valentic, S., et al.

"NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance." *Nat Immunol* 16 (2015): 376–85.

34. Mikolasevic, I., Milic, S., Turk, T.

"Nonalcoholic fatty liver disease – A multisystem disease?" *World J Gastroenterol* 22.43 (2016): 9488–505.

35. Abdelmalek, M.F., Diehl, A.M.

"Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance." *Med Clin North Am* 91 (2007): 1125–49.

36. Baranova, A., Tran, T.P., Biredinc, A., Younossi, Z.M.

"Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease." *Aliment Pharmacol Ther* 33 (2011): 801–4.

37. Nowak, A., Zaklos-Szyda, M., Błasiak, J., et al.

"Potential of Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. in Human Health and Nutrition: A Review of Current Knowledge and Therapeutic Perspectives." *Nutrients* 11.2 (2019).

38. Szopa, A., Ekiert, R., Ekiert, H.

"Current knowledge of Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. (Chinese magnolia vine) as a medicinal plant species: a review on the bioactive components, pharmacological properties, analytical and biotechnological studies." *Phytochem Rev* 16.2 (2017): 195–218.

39. Jang, M.K., Nam, J.S., Kim, J.H., et al.

"Schisandra chinensis extract ameliorates nonalcoholic fatty liver via inhibition of endoplasmic reticulum stress." *J Ethnopharmacol* 185 (2016): 96–104.

40. Hong, M., Zhang, Y., Li, S., et al.

"A Network PharmacologyBased Study on the Hepatoprotective Effect of Fructus Schisandrae." *Molecules* 22.10 (2017).

41. Jeong, M.J., Kim, S.R., Jung, U.J.

"Schizandrin A supplementation improves nonalcoholic fatty liver disease in mice fed a high-fat and high-cholesterol diet." *Nutr Res* 64 (2019): 64–71.

42. Фадєєнко, Г.Д.

Нові можливості лікування неалкогольного стеатогепатиту / Г.Д. Фадєєнко, О.В. Колеснікова, Т.А. Соломенцева // Сучасна гастроентерологія. — 2018. — № 99 (1). — С. 53–60.

Fadeenko, G.D., Kolesnikova, O.V., Solomentseva, T.A.

"New possibilities of treatment of non-alcoholic steatohepatitis." *Modern gastroenterology* 99.1 (2018): 53–60.

43. Колеснікова, О.В.

Погляд на фіброз печінки у світлі розуміння сучасних механізмів його розвитку / О.В. Колеснікова // Гастроентерологія. — 2019. — Т. 53, № 2. — С. 67–76.

Kolesnikova, O.V.

"A look at liver fibrosis in the light of understanding the modern mechanisms of its development." *Gastroenterology* 2 Vol. 53 (2019): 67–76.

44. Дорофєєв, А.Э.

Сахарный диабет 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапевтической коррекции / А.Э. Дорофєєв, Н.Н. Руденко, С.М. Ткач и др. // Гастроентерологія. — 2019. — Т. 53, № 4. — С. 18–25.

Dorofeev, A.E., Rudenko, N.N., Tkach, S.M., et al.

"Type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: new options for therapeutic correction." *Gastroenterology* 4 Vol. 53 (2019): 18–25. □



# СХІЗАНДРИН®

Багатофункціональний рослинний адаптоген з протизапальною і антифібротичною активністю для патогенетичної терапії захворювань печінки<sup>4</sup>



- Пригнічує окислювальний стрес<sup>3</sup>
- Гальмує перекисне окислення ліпідів мембран гепатоцитів<sup>1,3</sup>
- Попереджає апоптоз гепатоцитів<sup>2,3</sup>
- Зменшує вираженість некрозу і запальної реакції в паренхімі печінки<sup>1</sup>
- Гальмує розвиток фіброзу печінкової тканини<sup>2</sup>

1. Фаденко Г.Д., Колеснікова О.В., Соломенцева Т.А. ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна. Нові можливості лікування неалкогольного стеатогепатиту. Гастроентерологія, том 52, №3, 2018, с.33-38. 2. Колеснікова О.В. ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна. Погляд на фіброз печінки у світлі розуміння сучасних механізмів його розвитку. Гастроентерологія, том 53, №2, 2019, с.17-26. 3. Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Ткач С.М., Швець О.В., Черверда Т.Л. Сахарный диабет 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапевтической коррекции. Гастроэнтерология, том 53, №4, 2019, с.1-8. 4. Інструкція виробника. Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-06/16432 від 13.05.2016р.



## СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ: ПІДХІД ДО КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

Л.В. Калугіна, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення достовірності робочої гіпотези щодо позитивного впливу рослинних адаптогенів з гепатопротекторною та протизапальною активністю на корекцію метаболічних ускладнень синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та можливостей включення до схеми лікування препарату схізандрин, вибір якого обґрунтований його властивостями покращувати чутливість тканин до інсуліну, гепатопротекторними, гіполіпідемічними, протизапальними та антиоксидантними ефектами.

**Матеріали та методи.** Проведено порівняльне проспективне дослідження 60 пацієнток віком 18–38 років із СПКЯ (фенотип А). Критеріями включення у дослідження були: підтверджений діагноз з наявністю збільшення яєчників та оліго-/ановуляцією, підвищеним рівнем яєчникових андрогенів, індексом маси тіла (ІМТ) від 25 до 30,1 кг/м<sup>2</sup>. Усім жінкам проводилося загальноклінічне обстеження з оцінкою антропометричних параметрів та ІМТ, наявності клінічних проявів гіперандрогенії (гірсутизм і андрогенні дерматопатії) за шкалою Феррімана-Голлвея, УЗД статевих органів, оцінка рівня прогестерону та інсулінорезистентності на основі індексу НОМА на 22–24-й день менструального циклу. Пацієнтки були розподілені на 2 рівні групи залежно від терапії: жінкам основної групи призначили прийом препарату схізандрин по 1 таблетці (250 мг) тричі на добу тривалістю 12 тижнів; пацієнтки контрольної групи отримали рекомендації з дієтичного харчування та фізичного навантаження.

**Результати дослідження.** Отриманий курс терапії препаратом схізандрин показав відновлення регулярних менструальних циклів у 40% пацієнток (проти 16,6% на початку дослідження) за рахунок підвищення рівня прогестерону у 1,4 рази, покращення стану шкіри, нормалізації ІМТ. Також було відмічено позитивний вплив лікування на метаболічний статус пацієнток: спостерігалось вірогідне зниження показників НОМА і очікувано нормалізувались рівні трансаміназ.

**Висновки.** До комплексного обстеження пацієнток із СПКЯ, особливо з надмірною вагою та ожирінням, необхідно включити оцінку індекса НОМА, визначення функціональних проб печінки, УЗД гепатобіліарної системи з виконанням еластографії. Для профілактики метаболічних порушень у жінок із СПКЯ та надмірною вагою до схеми комплексної терапії доцільно включити препарат схізандрин.

**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, лікування, інсулінорезистентність, стеатогепатоз, схізандрин.

## СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Л.В. Калугина, д. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

**Цель исследования:** изучение достоверности рабочей гипотезы относительно положительного влияния растительных адаптогенов с гепатопротекторной и противовоспалительной активностью на коррекцию метаболіческих осложнений синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и возможности включения в схему лечения препарата схізандрин, выбор которого обоснован его свойствами улучшать чувствительность тканей к инсулину, гепатопротекторными, гиполіпідеміческими, противовоспалительными и антиоксидантными эффектами.

**Материалы и методы.** Проведено сравнительное проспективное исследование 60 пациенток в возрасте 18–38 лет с СПКЯ (фенотип А). Критериями включения в исследование были: подтвержденный диагноз с наличием увеличения яичников и оліго-/ановуляцией, повышенным уровнем яєчникових андрогенів, индексом массы тела (ИМТ) от 25 до 30,1 кг/м<sup>2</sup>. Всем женщинам проводилось общеклиническое обследование с оценкой антропометрических параметров и ИМТ, наличия клинических проявлений гиперандрогении (гирсутизм и андрогенная дерматопатия) по шкале Ферримана-Голлвея, УЗИ половых органов, оценка уровня прогестерона и инсулинорезистентности на основе индекса НОМА на 22–24-й день менструального цикла. Пациентки были разделены на 2 равные группы в зависимости от терапии: женщинам основной группы назначили прием препарата схізандрин по 1 таблетке (250 мг) три раза в сутки продолжительностью 12 недель, пациентки контрольной группы получили рекомендации по диетическому питанию и физической нагрузке.

**Результаты.** Полученный курс терапии препаратом схізандрин показал восстановление регулярных менструальных циклов у 40% пациенток (против 16,6% в начале исследования) за счет повышения уровня прогестерона в 1,4 раза, улучшение состояния кожи, нормализацию ИМТ. Также было отмечено положительное влияние лечения на метаболіческий статус пациенток: наблюдалось достоверное снижение показателей НОМА и ожидаемо нормализовались уровни трансаміназ.

**Выводы.** В комплексное обследование пациенток с СПКЯ, особенно с избыточным весом и ожирением, необходимо включить оценку индекса НОМА, определение функциональных проб печени, УЗИ гепатобіліарной системы с выполнением еластографии. Для профилактики метаболіческих нарушений у женщин с СПКЯ и избыточным весом в схему комплексной терапии целесообразно включить препарат схізандрин.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, лечение, инсулинорезистентность, стеатогепатоз, схізандрин.

## POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: APPROACH TO CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS

L.V. Kalugina, MD, leading researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

**Objective:** to study the reliability of working hypothesis about positive effect of plant adaptogens with hepatoprotective and anti-inflammatory activity in correction of metabolic complications of polycystic ovary syndrome (PCOS) and to study the possibility of including schisandrin into treatment, choice of which is due to its properties to improve tissue sensitivity to insulin, hepatoprotective, hypolipidemic, anti-inflammatory and antioxidant effects.

**Materials and methods.** A comparative prospective study of 60 patients aged 18–38 years with PCOS (phenotype A) was carried out. Criteria for inclusion in the study were: a confirmed diagnosis with increased ovaries and oligo-/anovulation, increased level of ovarian androgens; body mass index (BMI) from 25 to 30.1 kg/m<sup>2</sup>. All women underwent a general clinical examination evaluating anthropometric parameters and BMI, the presence of clinical manifestations of hyperandrogenism (hirsutism and androgenic dermatopathy) on a Ferriman-Gallwey scale, ultrasound of the genital organs, assessment of progesterone and insulin resistance based on the NOMA index on the 22–24th day of the menstrual cycle. Patients were divided into 2 equal groups depending on the therapy: women in the main group were prescribed schisandrin 1 tablet (250 mg) three times a day for 12 weeks, patients in the control group received recommendations on diet and physical load.

**Results.** The resulting course of treatment with schisandrin showed restoration of regular menstrual cycles in 40% of patients (versus 16.6% at the beginning of the study) due to a 1.4-fold increase in progesterone level, improvement of skin condition, BMI normalization. A positive effect of treatment on the metabolic status was also noted: a significant decrease in NOMA indices was observed, and transaminases levels were normalized.

**Conclusions.** For a comprehensive examination of patients with PCOS, especially those who are overweight and obese, it is necessary to include a HOMA index assessment, functional liver tests, ultrasound of the hepatobiliary system with elastography. Complex therapy regimen should include schisandrin for prevention of metabolic disorders in women with PCOS and overweight.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, treatment, insulin resistance, steatohepatosis, schisandrin.