

ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ МІОФОЛІК

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.53.30-34>



Г.О. ІСЛАМОВА

к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-1844-2232

Контакти:

Ісламова Ганна Олегівна
ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди 8
Тел.: +38 (067) 266 78 36
email: a.o.islamova@gmail.com

ВСТУП І АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є вагомою складовою в структурі захворювань, які спричиняють жіноче безпліддя, та найчастішою причиною оваріальної дисфункції в жінок репродуктивного віку. Згідно з результатами багатьох досліджень, цю патологію діагностують у кожній п'ятнадцятій жінки у віці 15–44 роки, при цьому близько 70% жінок із СПКЯ навіть не підозрюють про наявність цього захворювання [1, 2]. Слід підкреслити, що СПКЯ є не лише патологією репродуктивної системи: актуальність проблеми обумовлена розвитком мультисистемного синдрому, що супроводжується порушенням функціонування майже всіх органів та систем організму [3].

СПКЯ значно підвищує ризик невиношування вагітності, розвитку передчасних пологів, збільшує частоту таких перинатальних ускладнень, як гестаційний діабет, фетальна макросомія та гестаційна гіпертензія [4].

Метаболічні складові синдрому в 10 разів підвищують ризик виникнення цукрового діабету 2-го типу, в 7 разів – серцево-судинної, а також онкологічної патології, що, безумовно, не лише порушує якість, а й впливає на тривалість життя жінки. Враховуючи складність патогенетичних механізмів розвитку СПКЯ та описані на сьогодні різноманітні фенотипові форми синдрому, стає зрозуміло, що для досягнення позитивних результатів терапії в жінок із СПКЯ необхідний системний підхід до лікування з оптимізацією процесів саморегуляції. Йдеться про модифікацію способу життя, яка включає в себе раціональне харчування, дозовані фізичні навантаження, а також додаткове вживання вітамінно-мінеральних комплексів (вітаміну D, фолієвої кислоти (ФК), інозитолу), оскільки СПКЯ – це пожиттєвий стан, що потребує постійної «терапії супроводу» [3, 5].

Хоча Роттердамські критерії діагностики СПКЯ широко визнані, вони не включають важливого порушення, асоційованого з СПКЯ – інсулінорезистентності (ІР), а саме патологічного зниження чутливості до інсуліну периферичних тканин, перш за все жирової та м'язової (розвиток ІР) при збереженні чутливості до ІР тканини яєчника. Внаслідок ІР виникає компенсаторна гіперсекреція інсуліну, який чинить пряму стимулюючу дію на секрецію андрогенів тека-клітинами яєчників та підсилює залежний від лютеїнізуючого гормону (ЛГ) синтез андростендіону тека- та стромальними клітинами яєчників, що відповідно призводить до порушення овуляції [6]. Є варі-

ант розвитку патологічної підвищеної чутливості тканини яєчника до інсуліну при нормальній чутливості до нього периферичних тканин: в цьому випадку рівень інсуліну знаходиться в межах норми, але реакція яєчників на стимуляцію нормальним рівнем інсуліну патологічно підвищена, що призводить до аналогічного результату – гіперсекреції яєчниками андрогенів й порушення овуляції [7]. Відомо, що ІР спостерігається приблизно в 80% жінок зі СПКЯ на тлі андройдного ожиріння та до 40% – за відсутності надлишку маси тіла. Порушення чутливості до інсуліну в подальшому збільшує ймовірність розвитку цукрового діабету 2-го типу, метаболічного синдрому (МС) і серцево-судинних захворювань. Частота МС в жінок із СПКЯ вдвічі вища, ніж у загальній популяції: кожна п'ята жінка у віці до 20 років і кожна друга жінка у віці 30–39 років, яка страждає на СПКЯ, відповідає критеріям МС [3].

Наразі не існує єдиної думки щодо причин формування ІР при СПКЯ. Одним із етіологічних чинників вважається генетичний дефект рецептора інсуліну. З іншого боку, резистентність до інсуліну істотно підвищується внаслідок ожиріння, яке досить часто притаманне пацієнткам із СПКЯ. Отже, ІР можна розглядати як один із ланцюгів, що об'єднують дисгормональні та метаболічні порушення при СПКЯ, саме тому продовжується пошук інструментів впливу на ці патогенетичні ланки синдрому. Цікавим та перспективним в цьому плані є використання препаратів інозитолу, обґрунтування доцільності застосування яких при СПКЯ обумовлене доведеною на сьогоднішній день участю молекул інозитолу в численних фізіологічних функціях організму та певними порушеннями обмінних процесів за участі інозитолу при зазначеній патології [8]. Важлива роль міо-інозитолу (МІ) та його похідних у підтриманні фізіологічного перебігу широкого кола процесів в організмі була встановлена в результаті систематичного аналізу більше ніж 37 тис. публікацій, присвячених МІ [4].

Основною функцією МІ є участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу та забезпеченні функціонування цілої низки рецепторів (до інсуліну, статевих гормонів, факторів росту, катехоламінів тощо). Інозитолозалежні білки необхідні для підтримання функціонування серцево-судинної системи, імунної (зниження аутоімунних та запальних реакцій) та центральної нервової (когнітивні порушення, депресії, панічні атаки) систем, беруть участь у метаболізмі глюкози. Але більшість похідних МІ взаємодіють зі специфічними

білками та беруть участь у функціонуванні репродуктивної системи та розвитку ембріона [3, 4].

Інозитол являє собою шестиатомний спирт циклогексану, що існує в дев'яти стереоізомерах, з яких в живих організмах найчастіше зустрічається саме MI. Джерелом надходження MI в людський організм є рослинні продукти: зернові та бобові, горіхи, дині та апельсини. Слід зазначити, що в рослинних продуктах MI загалом міститься у вигляді фітинової кислоти, що на 50% зменшує його біодоступність. В організмі людини MI в обсязі близько 4 г на добу у вільній формі синтезується в нирках, а також статевих залозах та головному мозку. MI є компонентом клітинних мембран та відіграє важливу роль у клітинному морфогенезі та цитогенезі, синтезі ліпідів, в підтримці структури клітинних мембран та клітинному рості. Беручи участь в активації сигнальних білків, MI регулює численні клітинні процеси, в тому числі гаметогенез, запліднення, клітинну проліферацію, розвиток клітин, нейронну активність [3, 4].

Аналіз літератури виявив, що предметами прицільної уваги науковців є такі ізомери інозитулу, як MI та D-хіро-інозитол (D-chiro-inositol, DCI), оскільки вони відіграють ключову роль в контролі гомеостазу глюкози. MI перетворюється на DCI під дією ферменту епімерази. MI та DCI виконують роль вторинних месенджерів у процесі активації інсулінового рецептора та запуску каскаду процесів утилізації глюкози. Цей процес являє собою ряд перетворень, пов'язаних із активацією проміжних ферментів, таких як фосфатидилінозитол-3-кіназа (ФІ-3К) та протеїнкіназа. В стадіях між ФІ-3К та протеїнкіназою сигнальна молекула інозитулу допомагає визначити загальну активність рівня сигналів інсуліну. В результаті ці внутрішньоклітинні процеси призводять до підвищення експресії транспорту глюкози, ініціюють процеси адсорбції рецептора інсуліну, стимулюють переробку вуглеводів і жирів для підтримки енергетичного метаболізму клітини. Ці реакції клітини на зв'язування інсуліну зі своїм рецептором принципово необхідні для зниження ризику розвитку IP, цукрового діабету, надмірної ваги та ожиріння [9, 10].

В той же час інсулін визначає зв'язок між MI та DCI, стимулюючи фермент епімеразу. Саме зниження епімеразної активності розглядається як один із факторів формування СПКЯ. Цікаво, що внутрішньоклітинне співвідношення між MI та DCI не однакове в усіх тканинах. Так, у клітинах, що відповідають за депонування глікогену (печінка, м'язи, жирова тканина), відмічається високий вміст DCI, тоді як у клітинах мозку, серця переважає рівне співвідношення MI до DCI, оскільки ці тканини потребують швидшого засвоєння глюкози. Отже, можна сказати, що співвідношення MI/DCI є тканино-специфічним, і в яєчниках воно становить 100:1. В репродуктивних органах, таких як яєчники, MI регулює поглинання глюкози та бере участь у сигналізації фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), в той час як DCI відводиться участь в процесі інсулін-опосередкованого синтезу андрогенів [11, 12].

В 2013 р. на міжнародній погоджувальній конференції із застосування MI і DCI в акушерстві та гінекології було зазначено, що MI і DCI є критичними (цільовими) молекулами в лікуванні СПКЯ. Проте для грамотного лікування хворих зі СПКЯ важливим є правильне співвідношення між цими двома ізомерами [13]. Нещодавно проведене дослідження підкреслило різницю в концентрації MI і DCI у фолікулярній рідині здорових жінок та жінок із СПКЯ. Як вже зазначалось, співвідношення MI/DCI у

здорових жінок складає 100:1, тоді як у пацієнок зі СПКЯ воно склало 0,2:1 [14]. Дослідники вказують на дисбаланс між MI і DCI в яєчниках пацієнок, які страждають на СПКЯ, підкреслюючи значення підтримки фізіологічних рівнів цих двох стереоізомерів для відновлення функції яєчників. Низкою клінічних досліджень показано, що MI справляє вищезазначені ефекти при застосуванні його в дозі 4 г на добу [13].

Низкою наукових праць доведено, що дефіцит MI в жінок із СПКЯ пов'язаний з поганою якістю ооцитів і порушенням фолікулогенезу. Водночас іншими дослідженнями показано, що значно вищі концентрації MI у фолікулярній рідині асоціювались із хорошою якістю ооцитів, сприяючи розвитку високоякісних ембріонів у субфертильних пацієнок. Були знайдені позитивні і значущі кореляції між концентраціями MI і сегментацією запліднених яйцеклітин. Крім того, введення MI жінкам, які проходили цикли екстракорпорального запліднення, давало можливість зменшувати дозу рекомбінантного ФСГ та тривалість періоду його отримання. При цьому покращувалась якість ооцитів і ембріонів, а також швидкість імплантації [16, 21]. Дійсно, підвищення концентрації MI у фолікулярній рідині в періовуляторний та овуляторний періоди необхідне для процесу повноцінного дозрівання фолікулів та є маркером належної якості ооцитів. В процесі дозрівання ооцитів похідні MI відіграють першочергову роль у формуванні кальцій-опосередкованих сигналів від рецепторів гонадотропінів. Крім того, MI нормалізує чутливість тканин яєчників до інсуліну. Інозитолозалежні сигнали мають важливе значення на заключних стадіях дозрівання яйцеклітини в рамках підготовки до її успішної активації в момент запліднення [17, 22, 23]. Таким чином введення MI (окремо або в поєднанні з DCI) може бути позитивним прогностичним фактором у поліпшенні результатів допоміжних репродуктивних технологій. Низкою досліджень показано, що в більшості безплідних пацієнок із СПКЯ отримання MI відновлює спонтанну овуляцію, регулярність менструального циклу (МЦ) і збільшує секрецію прогестерону. Крім того, було показано, що терапія як MI, так і DCI здатна знизити рівень тестостерону в сироватці крові [3, 4, 5, 24]. MI є важливим синергістом фолатів, інших вітамінів (B₁₂, PP) та мінералів (кальцій, магній). Всі ці ефекти вказують на суттєві перспективи його застосування в акушерсько-гінекологічній практиці [3, 25].

Метою нашого дослідження було вивчити ефективність та безпечність застосування жінками із СПКЯ комплексного препарату Міофолік виробництва британської компанії Атаха Фарма, 1 саше якого містить MI – 2000 мг, вітамін B₁₂ (ціанокобаламін) – 2,5 мкг, ФК у формі глюкозамінової солі (68)-5-метилтетрагідрофолату – 200 мкг, та оцінити клінічну ефективність терапії при підготовці до планування вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети на базі акушерсько-гінекологічних клінік м. Києва було обстежено та відібрано 60 жінок 23–42 років зі встановленим діагнозом СПКЯ (фенотип А: гіперандрогенія, ановуляція, полікістозні яєчники за даними УЗД) та підвищений індекс маси тіла (ІМТ) приблизно 28 кг/м². Пацієнтки були проінформовані щодо дослідження, підтвердили готовність отримувати призначення та підписали інформовану згоду. Жінки з важкою ендокриною та соматичною патологією з дослідження були виключені.

На початку дослідження всі пацієнтки отримали рекомендації щодо індивідуально підібраної для жінок із надмірним ІМТ редуційної дієти, комплексу фізичних вправ та дотримання режиму восьмигодинного нічного сну. Методом випадкової вибірки учасниці були розподілені на дві рівні групи по 30 осіб, основну і контрольну. Жінкам основної групи призначали прийом препарату Міофолік по 1 саше (розчиненому в 200 мл теплої води) двічі на день протягом 6 місяців з подальшим обстеженням під час та після закінчення лікування. Пацієнтки контрольної групи не отримували медикаментозного лікування, дотримуючись лише рекомендацій щодо дієтичного харчування та фізичних навантажень.

Для діагностики були використані клінічні та параклінічні методи дослідження, що включали обстеження гінеколога, УЗД органів малого таза, вирахування ІМТ. Клінічні прояви гіперандрогенії (гірсутизм та андрогенні дерматопатії) оцінювались за шкалою Феррімана-Голлвея. З метою дослідження функціонального стану системи гіпофіз-яєчники визначали рівні гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ) імуноферментним методом із застосуванням спеціальних тест-систем UBI (США), рівні естрадіолу, прогестерону, дегідроепіандростерона сульфату (ДГЕА-С), індекс вільних андрогенів, андростендіолу глюкуроніду за допомогою тест-системи Equirag (Італія). Крім того, оцінювали резистентність до інсуліну за допомогою вирахування індексу НОМА-ІR, рівень гомоцистеїну методом хемілюмінесцентного імуноаналізу, рівень тригліцеридів спектрофотометричним методом. УЗД органів малого таза проводили за допомогою апарата EPUB вагінальним датчиком ЕС 9–4 мГц на 20–24-й день МЦ та за відсутності МЦ (у будь-який день затримки) до і після 6 місяців лікування.

Статистична обробка даних здійснювалась за допомогою стандартного пакету програм статистики (StatSoft Inc, США). Використовували критерії Фішера, Ст'юдента та Пірсона, різниця вважалась вірогідною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати гормонального гомеостазу та метаболічних показників обстежених пацієнток основної групи вже протягом перших 3-х місяців лікування виявили тенденцію до покращення показників андрогенного профілю та відновлення частоти й якості МЦ майже в 30% випадків. Після закінчення лікування препаратом Міофолік, тобто після 6 місяців спостереження, були отримані наступні результати: більше ніж у половини жінок основної групи (73,3%, $p < 0,05$) відновився регулярний МЦ, на відміну від контрольної групи, де вірогідних змін практично не було (рис. 1). Слід відзначити, що протягом лікування препаратом Міофолік завагітніли 4 учасниці основної групи і 1 – контрольної.

За шкалою Феррімана-Голлвея в пацієнток обох груп не було виявлено ані підвищеного оволосіння, ані його вірогідних змін протягом спостереження: середній показник основної групи до лікування складав $9,6 \pm 0,16$, після лікування – $9,2 \pm 0,39$, в контрольній групі відповідно $9,29 \pm 0,11$ та $9,31 \pm 0,10$. Водночас протягом лікування в основній групі значно зменшилась частота акне: на початку дослідження андрогенозалежні дерматопатії були виявлені у 60% жінок основної групи, і лише у 23,33% після лікування ($p < 0,05$). В контрольній групі вірогідних змін отримано не було.

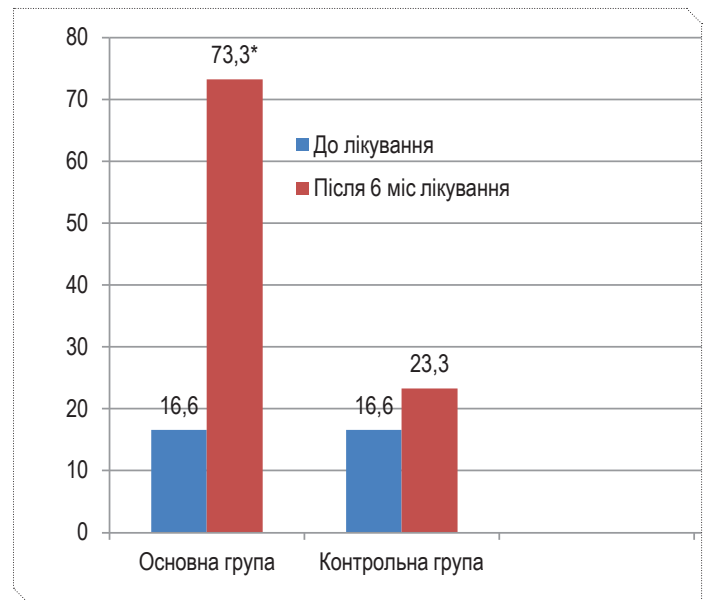


Рисунок 1. Частота регулярних МЦ учасниць дослідження до та після лікування препаратом Міофолік, %

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

На тлі лікування препаратом Міофолік в основній групі, на відміну від контрольної, було зафіксовано вірогідне зменшення рівнів андростендіолу глюкуроніду, загального тестостерону та індексу вільного тестостерону, тобто зниження рівня андрогенів переважно яєчникового походження. Крім того, в основній групі пацієнток після 6 місяців лікування відзначено вірогідне зниження рівня ЛГ та відношення ЛГ/ФСГ, що сприяло відновленню овуляторного циклу, а також вірогідне підвищення рівня прогестерону, що, можливо, й обумовило високий відсоток нормалізації МЦ та настання вагітності. В контрольній групі вищезгаданих змін відзначено не було. Рівні естрадіолу також були вірогідно вищими в основній групі вже протягом перших 3 місяців лікування препаратом Міофолік, на відміну від контрольної групи.

Рівень ДГЕА-С в обох групах був у межах референтних значень та не змінився протягом спостереження.

Результати аналізу показників гормонального гомеостазу учасниць дослідження представлені в таблиці 1.

Дослідження рівнів гомоцистеїну в обстежених жінок підтвердили високу частоту підвищення цього показника в жінок із СПКЯ. Гіпергомоцистеїнемія є незалежним фактором ризику розвитку атеросклеротичних та тромботичних ускладнень [4, 5]. Після 6 місяців терапії препаратом Міофолік рівень гомоцистеїну вірогідно знизився в основній групі дослідження.

Протягом лікування в основній групі також відзначено статистично вірогідне підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та зниження рівня тригліцеридів (ТГ) на тлі зниження індексу НОМА-ІR. На початку спостереження в учасниць обох груп була зафіксована ІР, і на тлі лікування значення індексу НОМА-ІR в основній групі суттєво знизилось ($p < 0,05$), практично досягнувши нормального рівня. Отже, застосування МІ, що входить до складу препарату Міофолік, у пацієнток із СПКЯ та надмірною вагою призводить до покращення в них вуглеводного обміну.

Таблиця 1. Аналіз гормонального гомеостазу жінок із СПКЯ на тлі лікування препаратом Міофолік

Показник	Група	До лікування	Після лікування
Тестостерон загальний, нмоль/л	Основна	5,63 ± 0,13	3,23 ± 0,11*
	Контрольна	5,91 ± 0,35	5,24 ± 0,27
Індекс вільного тестостерону, %	Основна	13,89 ± 0,24	9,75 ± 0,11*
	Контрольна	13,92 ± 0,33	12,52 ± 0,52
Андростендіолу глюкуронід, нг/мл	Основна	9,63 ± 1,13	5,81 ± 1,10*
	Контрольна	8,91 ± 1,46	8,03 ± 1,03
ДГЕА-С, мкг/дл	Основна	279,13 ± 1,12	270,89 ± 1,54
	Контрольна	311,17 ± 1,32	312,29 ± 1,21
ФСГ, ОД/л	Основна	8,1 ± 1,02	7,8 ± 1,23
	Контрольна	7,6 ± 1,41	8,3 ± 1,09
ЛГ, ОД/л	Основна	16,8 ± 0,11	12,5 ± 0,03*
	Контрольна	17,1 ± 0,51	16,3 ± 0,19
Естрадіол, пг/мл	Основна	29,5 ± 2,13	58,63 ± 2,46*
	Контрольна	37,6 ± 3,45	39,31 ± 2,18
Прогестерон, нмоль/л	Основна	22,83 ± 2,26	40,27 ± 2,12*
	Контрольна	23,45 ± 2,51	28,7 ± 2,47

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

Аналіз змін ліпідного і вуглеводного профілю учасниць дослідження протягом 6 місяців лікування представлений у таблиці 2.

Оцінка ІМТ протягом 6 місяців спостереження виявила зниження цього показника в обох групах, але вірогідні зміни були відзначені в основній групі жінок, які приймали препарат Міофолік (рис. 2).

За результатами трансвагінального УЗД у 22 (73,3%) обстежених жінок основної групи з відновленим МЦ після закінчення лікування препаратом Міофолік на 13–14 й день циклу виявлено домінуючий фолікул розміром від 16 до 21 мм. А при УЗД на 20–22-й день МЦ у 18 (60%) пацієнток основної групи візуалізувалося жовте тіло та незначна кількість рідини у задньому склепінні піхви, що свідчило про відновлення у них овуляторного циклу. В групі порівняння вірогідних змін з боку яєчників не відбулося.

Перевагою препарату Міофолік є наявність в його складі ФК у вигляді її активної форми – 5-метилтетрагідрофолату, що відрізняється 100% біодоступністю незалежно від наявності мутації гена MTHFR (поліморфізм C677), яка є причиною незасвоєння фолатів із їжею. Ця активна форма вкрай важлива для пацієнток із СПКЯ, в яких цей поліморфізм генів зустрічається в 4 рази частіше, ніж у загальній популяції (30–40% населення мають мутації гена MTHFR). Наявність вітаміну B_{12} в препараті Міофолік значно покращує засвоєння ФК, підсилює та доповнює її дію. Вітамін B_{12} відповідає за покращення імунітету, допомагає підтримувати належний енергетичний обмін, перешкоджає появі анемії, є важливим для регулювання репродуктивної функції і функціонування кровотворних органів, володіє нейропротективною дією, впливає на концентрацію та пам'ять, знижує дратівливість. Вітамін B_{12} застосовується в комплексі профілактики невиношування вагітності та дефектів нервової трубки плода [4, 18]. Також слід відмітити зручність водорозчинної форми препарату Міофолік, що значно підвищує комплаєнтність пацієнток до терапії і відповідно ефективність лікування.

Таблиця 2. Аналіз впливу препарату Міофолік на ліпідний та вуглеводний профіль обстежених жінок

Показник	Групи	До лікування	Після лікування
ЛПВЩ, ммоль/л	Основна	1,2 ± 0,11	2,3 ± 0,31*
	Контрольна	0,9 ± 0,01	1,2 ± 0,42
ТГ, ммоль/л	Основна	2,3 ± 0,03	1,7 ± 0,01*
	Контрольна	2,4 ± 0,1	2,2 ± 0,03
Індекс НОМА-IR	Основна	3,7 ± 0,07	2,3 ± 0,01*
	Контрольна	3,8 ± 0,3	3,4 ± 0,1
Гомоцистеїн, мкмоль/л	Основна	10,5 ± 0,8	7,2 ± 0,1*
	Контрольна	10,8 ± 0,7	9,2 ± 0,9

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

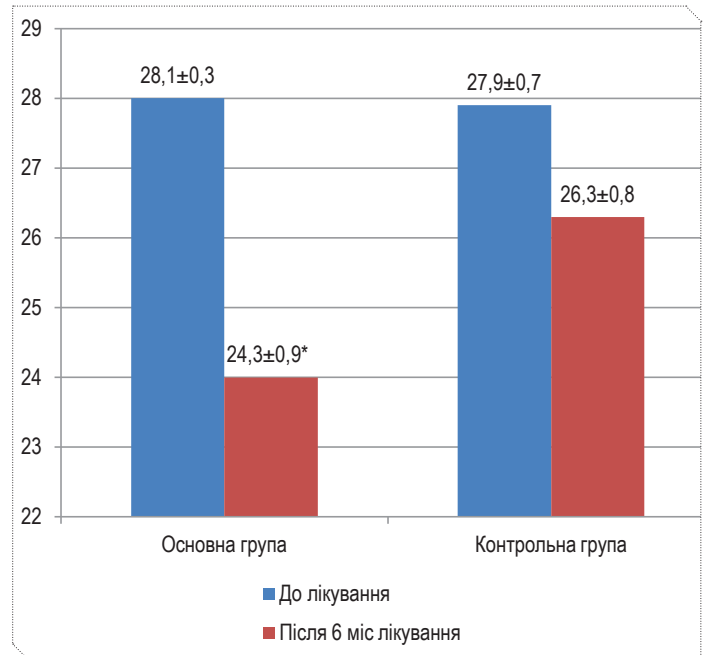


Рисунок 2. ІМТ учасниць дослідження до та після лікування препаратом Міофолік, кг/м²

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

Отже, завдяки позитивному впливу даного комплексу вітамінів на репродуктивну функцію можливо пропонувати продовження прийому препарату Міофолік і після настання вагітності з метою зниження ризику викидня на ранніх термінах, профілактики розвитку гестаційного діабету та прееклампсії, на відміну від препаратів DCI, прийом яких при вагітності слід негайно припинити [19, 20].

ВИСНОВОК

Аналіз отриманих результатів застосування препарату Міофолік у жінок із СПКЯ свідчить про його позитивну комплексну дію на метаболічні порушення (покращення ліпідного та вуглеводного обміну), зменшення гіперандрогенії, відновлення овуляторного циклу (зниження рівня ЛГ та відношення ЛГ/ФСГ, підвищення рівнів естрадіолу, прогестерону), що відповідно значно збільшує шанси жінок із СПКЯ на настання вагітності. Результати проведеного дослідження дозволяють рекомендувати Міофолік як препарат вибору для прегравідарної підготовки пацієнток із СПКЯ.

1. Громова, О.А.

Перспективи використання міо-інозитулу у жінок з полікістозом яєчників і інсулінорезистентністю в програмах підготовки к екстракорпоральному оплодотворенню / О.А. Громова, І.Ю. Торшин, О.А.Ліманова // Ефективна фармакотерапія. — 2013. — №5 (51).

2. March, W.A., Moore, V.M., Willson, K.J., et al.

"The prevalence of polycystic ovary syndrome in community sample assessed under contrasting diagnostic criteria." *Hum Reprod* 25.2 (2010): 544–51.

3. Капшук, І.М.

Особливості лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з метаболічним синдромом / І.М. Капшук, Г.О. Ісламова // Слово про здоров'я. — 2018. — № 1 (13). — С. 32–36.

Kapshuk, I.M., Islamova, H.O.

"Features of treatment of polycystic ovary syndrome in women with metabolic syndrome." *A word about health* 13.1 (2018): 32–6.

4. Калугина, Л.В.

Міо-інозитол: терапевтичні можливості і прегравідарна підготовка при синдромі полікістозних яєчників (обзор літератури) / Л.В. Калугина, Т.І. Юско // Репродуктивна ендокринологія. — 2018. — № 4 (42). — С. 40–45.

Kalugina, L.V., Yusko, T.I.

"Myo-inositol therapeutic possibilities and pregnancy preparation for polycystic ovary syndrome (literature review)." *Reproductive endocrinology* 4.2 (2018): 40–45. DOI: 10.18370/2309-4117.2018.42.40-45

5. Татарчук, Т.О.

Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням / Т.О. Татарчук, І.Ю. Танжий, Н.Ю. Педаченко, І.М. Капшук // Репродуктивна ендокринологія. — 2013. — № 5 (13). — С. 19–21.

Tatarchuk, T.F., Hanzhyi, I.Y., Pedachenko, N.Y., Kapshuk, I.M.

"Modern possibilities of non-hormonal treatment of polycystic ovary syndrome in obese women." *Reproductive endocrinology* 5.13 (2013): 19–21. DOI: 10.18370/2309-4117.2013.13.14-21

6. Unfer, V., Carlomagno, G., Dante, G., et al.

"Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials." *Gynecol Endocrinol* 28.7 (2012): 509–15.

7. Diamanti-Kandarakis, E., Dunaif, A.

"Insulin resistance and polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications." *Endocr Rev* 33 (2012): 981–1030.

8. Bevilacqua, A., Bizzarri, M.

"Physiological role and clinical utility of inositols in polycystic ovary syndrome." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* (2016). DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.03.007

9. Громова, О.А.

Систематичний аналіз молекулярно-фізіологічних ефектів міо-інозитулу: дані молекулярної біології, експериментальної і клінічної медицини / О.А. Громова, І.Ю. Торшин, Т.Р. Гришина // Ефективна фармакотерапія. — 2013. — № 28. — С. 4–12.

Gromova, O.A., Torshyn, I.Y., Grishina, T.R.

"Systematic analysis of molecular-physiological effects of myo-inositol: molecular biology, experimental and clinical medicine data." *Effective pharmacotherapy* 28 (2013): 4–12.

10. Saha, L., Kaur, S., Saha, P.K.

"Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome: an update." *Fundam Clin Pharmacol* 26.1 (2012): 54–62.

11. Unfer, V., Carlomagno, G., Papaleo, E., et al.

"Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS." *Reprod Sci* 21.7 (2014): 854–8.

12. Heimark, D., McAllister, J., Lamer, J.

"Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls." *Endocr J* 61.2 (2014): 111–7.

13. Bevilacqua, A., Carlomagno, G., Gerli, S., et al.

"Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology." *Assisted reproduction technology* 31.6 (2015): 441–6.

14. Nordio, M., Proietti, E.

"The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16.5 (2012): 575–81.

15. Unfer, V., Carlomagno, G., Rizzo, P., et al.

"Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15.4 (2011): 452–7.

16. Carlomagno, G., Unfer, V.

"Inositol safety: clinical evidences." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15.8 (2011): 931–6.

17. Unfer, V., Carlomagno, G., Dante, G., et al.

"Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials." *Gynecol Endocrinol* 28.7 (2012): 509–15.

18. Машкіна, Е.В.

Асоціація поліморфних генів фоліатного циклу і інтегринів с невиснаженим беременності / Е.В. Машкіна, К.А. Коваленко, Л.В. Гутнікова і др. // Медичинська генетика. — 2013. — № 1. — С. 40–45.

Mashkina, E.V., Kovalenko, K.A., Gutnikova, L.V., et al.

"Association of polymorphic genes of the folate cycle and integrins with miscarriage." *Medical genetics* 1 (2013): 40–5.

19. Thomson, R.L., Buckley, J.D., Brinkworth, G.D.

"Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature." *Obes Rev* 12 (2011): 202–10.

20. Papaleo, E., Molgola, M., Quaranta, L., et al.

"Myo-inositol products in polycystic ovary syndrome (PCOS) treatment: quality, labeling accuracy, and cost comparison." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15.2 (2011): 165–74.

21. Baillargeon, J.P., Luomo, M.J., Apridonidze, T., et al.

"Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women with polycystic ovary syndrome." *Metab Syndr Relat Disord* 8.2 (2010): 127–36.

22. Condorelli, R.A., La Vignera, S., Bellanca, S., et al.

"Myo-inositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility?" *Urology* 79.6 (2012): 1290–5.

23. Lisi, F., Carfagna, P., Oliva, M.M., et al.

"Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study." *Reprod Biol Endocrinol* 10 (2012): 52.

24. Ciotta, L., Stracquadanio, M., Pagano, I., et al.

"Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15.5 (2011): 509–14.

25. Venturilla, R., Mocciano, R., De Tiana, E., et al.

"Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol." *Minerva Ginecol* 64.3 (2012): 239–43. □

ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Дослідження ефективності та безпечності комплексного препарату Міофолік

Г.О. Ісламова, к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Синдром полікістозних яєчників є вагомою складовою в структурі захворювань, які спричиняють жіноче безпліддя, та найчастішою причиною оваріальної дисфункції в жінок репродуктивного віку. Це захворювання значно підвищує ризик невиношування вагітності, розвитку передчасних пологів, збільшує частоту таких перинатальних ускладнень, як гестаційний діабет, фетальна макросомія та гестаційна гіпертензія. Проведено порівняльне проспективне дослідження за участю 60 пацієнток репродуктивного віку, які страждали на синдром полікістозних яєчників (фенотип А) та мали підвищений індекс маси тіла. На початку дослідження всі пацієнтки отримали рекомендації щодо індивідуально підібраної редукційної дієти, комплексу фізичних вправ та дотримання режиму восьмигодинного нічного сну. Методом випадкової вибірки пацієнтки були розподілені на 2 групи по 30 осіб. Протягом 6 місяців пацієнтки основної групи застосовували комплексний препарат Міофолік по 1 саше 2 рази на добу. Одне саше препарату містить: міо-інозитол 2000 мг, вітамін В₁₂ (ціанкобаламін) 5 мкг, фолієву кислоту у формі глюкозамінової солі (68)–5-метилтетрагідрофолату 200 мкг. Пацієнтки контрольної групи не отримували медикаментозної підтримки, дотримуючись лише рекомендацій з харчування та виконуючи комплекс фізичних вправ.

Аналіз отриманих результатів застосування препарату Міофолік у жінок із синдромом полікістозних яєчників засвідчив його позитивну комплексну дію на метаболічні порушення (покращення ліпідного та вуглеводного обміну), зменшення гіперандрогенії, відновлення овуляторного циклу (зниження рівня лютенізуючого гормону та відношення лютенізуючий/фолікулостимулюючий гормон, підвищення рівнів естрадіолу, прогестерону), що відповідно значно збільшує шанси жінок із синдромом полікістозних яєчників на настання вагітності. Результати проведеного дослідження дозволяють рекомендувати препарат Міофолік для прегравідарної підготовки пацієнток із синдромом полікістозних яєчників.

Ключові слова: СПКЯ, інсулінорезистентність, гіперандрогенія, метаболічні порушення, міо-інозитол, прегравідарна підготовка.

ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА ЖІНОК С СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Исследование эффективности и безопасности комплексного препарата Миофолік

А.О. Ісламова, к. мед. н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ІПАГ ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», ГНУ «ЦІМТ НАН України», г. Киев

Синдром полікістозних яєчників являється важливою складовою в структурі захворювань, которые вызывают женское бесплодие, и наиболее частой причиной оваріальної дисфункції у женщин репродуктивного возраста. Это заболевание значительно повышает риск невынашивания беременности, развития преждевременных родов, увеличивает частоту таких перинатальных осложнений, как гестационный диабет, фетальная макросомия и гестационная гипертензия.

Проведено сравнительное проспективное исследование с участием 60 пациенток репродуктивного возраста, страдающих синдромом поликистозных яєчників (фенотип А) и имеющих повышенный индекс массы тела. В начале исследования все пациентки получили рекомендации насчет индивидуально подобранной редукционной диеты, комплекса физических упражнений и соблюдения режима восьмичасового ночного сна. Методом случайной выборки пациентки были разделены на 2 группы по 30 человек. В течение 6 месяцев пациентки основной группы применяли комплексный препарат Миофолік по 1 саше 2 раза в сутки. Одно саше препарата содержит: мио-инозитол 2000 мг, витамин В₁₂ (цианкобаламин) 5 мкг, фолиевую кислоту в форме глюкозамінової соли (68)–5-метилтетрагідрофолата 200 мкг. Пациентки контрольной группы не получали медикаментозной поддержки, соблюдая лишь рекомендации по питанию и выполняя комплекс физических упражнений.

Анализ полученных результатов применения препарата Миофолік у женщин с синдромом поликистозных яєчників показал его положительное комплексное воздействие на метаболіческие нарушения (улучшение липидного и углеводного обмена), уменьшение гиперандрогении, восстановление овуляторного цикла (снижение уровня лютенизирующего гормона и отношение лютенизирующий/фолликулостимулирующий гормон, повышение уровня эстрадиола, прогестерона), что соответственно значительно увеличивает шансы женщин с синдромом поликистозных яєчників на наступление беременности. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать препарат Миофолік для прегравідарной подготовки пациенток с синдромом поликистозных яєчників.

Ключевые слова: СПКЯ, инсулинорезистентность, гиперандрогения, метаболіческие нарушения, мио-инозитол, прегравідарная подготовка.

PREGRAVIDAR PREPARATION OF WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Research of the effectiveness and safety of the Myofolik complex drug

H.O. Islamova, PhD, researcher, Department of Endocrine Gynecology, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a significant component in the structure of diseases that cause female infertility, and the most common cause of ovarian dysfunction in women of reproductive age. This disease significantly increases the risk of miscarriage, the development of preterm labor, and increases the incidence of perinatal complications such as gestational diabetes, fetal macrosomia, and gestational hypertension.

A comparative prospective study was conducted with 60 patients of reproductive age suffering from PCOS (phenotype A) and having an increased body mass index. At the beginning of the study, all patients received recommendations about an individually selected reduction diet, a set of physical exercises, and adherence to an eight-hour night's sleep regimen. By random sampling, the patients were divided into 2 groups of 30 people each. For 6 months, the patients of the main group received twice a day 1 sachet Myofolik. 1 sachet contains: myo-inositol 2000 mg, vitamin B₁₂ 5 µg, folic acid (68)–5-methyltetrahydrofolate 200 µg. Patients in the control group did not receive drug support, observing dietary recommendations and performing a set of physical exercises only.

An analysis of the results of the study of the drug Myofolik in women with PCOS indicates its positive complex effect on metabolic disorders (improved lipid and carbohydrate metabolism), decreased hyperandrogenia, restoration of the ovulatory cycle (decreased levels of LH and LH / FSH, increased levels of estradiol, progesterone), which accordingly significantly increases the chances of pregnancy. The results of the study allow us to recommend the drug Myofolik for pregravidar preparation in patients with polycystic ovary syndrome.

Keywords: PCOS, insulin resistance, hyperandrogenia, metabolic disorders, myo-inositol, pregravidar preparation.