

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ НА ФОНІ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА

ВСТУП

Актуальність проблеми синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) зумовлена його високою частотою в жіночій популяції, яка, за даними різних авторів, коливається від 5 до 20% [1–3]. Сучасний погляд на цю проблему дає розуміння про значну поширеність СПКЯ як патології з численними проявами, що можуть бути властиві жінкам будь-якого віку, починаючи від пубертатного періоду і до менопаузи, із залученням у процес майже всіх органів та систем організму. На сьогодні СПКЯ є однією з найпоширеніших форм дисфункції яєчників, складаючи вагомий частку (від 5 до 10%) у структурі всіх гормональних розладів. Окрім того, в 50–70% випадків СПКЯ є причиною неплідності ендокринного ґенезу та в 20–22% – причиною неплідного шлюбу взагалі [3–6].

В останні роки відбулась еволюція поглядів щодо терапії СПКЯ, її пріоритети змістились. Нині основною стратегічною метою терапії є не тільки відновлення фертильності та досягнення косметичних ефектів, а й профілактика пізніх метаболічних порушень. Водночас відсутність єдиних систематизованих підходів до лікування вимагає вдосконалення існуючих і пошуку нових патогенетично обґрунтованих лікувальних заходів із урахуванням індивідуальних фенотипів пацієнток. Саме різноманітність фенотипів та відсутність єдиного патогенетичного варіанту розвитку синдрому обумовлюють складність та неможливість застосування єдиної універсальної схеми лікування жінок із СПКЯ.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи поширеність ожиріння у пацієнток із СПКЯ, частота якого коливається від 30 до 75%, та підвищений ризик розвитку метаболічних порушень і серцево-судинних захворювань, що асоційовані з абдомінальним ожирінням, модифікація способу життя із включенням фізичних навантажень та раціональне харчування є патогенетично обґрунтованими складовими комплексу заходів, спрямованих не лише на регуляцію функціонування репродуктивної системи, а й на профілактику розвитку віддалених наслідків цієї патології [1, 7–8]. Результати численних досліджень доводять, що зменшення маси тіла є простим, економічно ефективним та безпечним методом зниження рівня андрогенів, покращення периферичної чутливості до інсуліну, підвищення

частоти спонтанних овуляторних циклів та настання вагітності у жінок із СПКЯ. На жаль, рекомендації щодо проведення заходів зі зменшення маси тіла не є звичайною затвердженою практикою у лікарів гінекологічних клінік, незважаючи на досить переконливі докази їхньої ефективності. Схуднення рекомендовано як першочерговий захід при СПКЯ на фоні ожиріння. У деяких жінок після зменшення маси тіла всього на 5–10% поліпшується менструальна функція, проте даних, які б дали можливість оцінити довготривалість сприятливого впливу схуднення на менструальну функцію, на даний час недостатньо [9–10].

Розуміння механізмів впливу гіперінсулінемії в патогенезі СПКЯ дозволило розширити можливості консервативної терапії завдяки використанню засобів, що підвищують чутливість до інсуліну, – інсуліносенситайзерів, до яких належить метформін. Уперше дані про позитивний вплив метформіну на репродуктивну функцію, а також на метаболічні порушення при СПКЯ були опубліковані ще в 1994 р. у США. Прийом метформіну забезпечує нормалізацію показників жирового обміну, знижує вміст в крові жирних кислот і тригліцеридів, пригнічує активність інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, що відповідає за розвиток тромботичних ускладнень. Зв'язуючись із фосфоліпідами клітинних мембран, даний препарат сприяє зменшенню продукції глюкози печінкою та підвищенню її поглинання периферичними тканинами, насамперед скелетними м'язами. Лікувальна дія метформіну при СПКЯ реалізується не лише через зменшення інсулінорезистентності в печінці та периферичних тканинах, а й через локальну дію на стероїдогенез в яєчниках. Слід зазначити, що при всіх позитивних ефектах щодо кардіометаболічних порушень метформін майже не впливає на шкірні прояви гіперандрогенії [11].

У жінок із СПКЯ і вираженою менструальною дисфункцією та гірсутизмом, які не планують вагітність, препаратами першої лінії терапії залишаються комбіновані оральні контрацептиви (КОК), основним механізмом дії яких є зниження концентрації тестостерону, зменшення синтезу лютеїнізуючого гормону (ЛГ), а, отже, пригнічення синтезу андрогенів у яєчниках, підвищення синтезу гормону, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), в печінці під дією естрогенного компонента препаратів, деяке зниження синтезу андрогенів у надниркових залозах, помірне



І.М. КАПШУК

науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України

ORCID: 0000-0002-9574-0962

Контакти:

Капшук Ірина Миколаївна
ДУ «ІПАГ НАМН України»,
відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
тел.: +38 (044) 272 10 72
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org



При СПКЯ навіть за відсутності надлишку маси тіла порушуються функціональні зв'язки між показниками гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та функції жирової тканини, що свідчить про суттєву роль дисфункції жирової тканини в патогенезі СПКЯ

пригнічення периферичної конверсії тестостерону в дегідротестостерон та зв'язування андрогенів із андрогенними рецепторами на локальному рівні. Окрім того, прийом КОК забезпечує надійний контроль менструального циклу (МЦ) [12].

Разом із тим сьогодні продовжується вивчення механізмів впливу КОК при СПКЯ. Зокрема, досліджується вплив препаратів даної групи на метаболічні показники, порушення функції серцево-судинної системи, а також залишається під прицільною увагою питання про тромботичні ускладнення, ризик виникнення яких у пацієнток із СПКЯ також підвищений. І саме профілактика та лікування цих станів є не менш важливими, ніж регуляція МЦ та зниження рівня андрогенів, з огляду на встановлені на сьогодні патогенетичні ланки синдрому та сучасні тенденції комплексного підходу до усунення порушень, зумовлених СПКЯ.

За даними деяких авторів, КОК поглиблюють гіперінсулінемію, дисліпідемію, можуть спричинити метаболічні зміни з підвищенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2-го типу [13]. У деяких публікаціях описаний негативний вплив КОК на толерантність до глюкози у пацієнток із СПКЯ та ожирінням, тоді як у жінок із СПКЯ без ожиріння такого впливу не виявлено. Однак результати системного мета-аналізу, опублікованого в 2013 р., ці дані не підтвердили. Водночас КОК можуть погіршувати стан субклінічного хронічного запалення, що розвивається в умовах інсулінорезистентності [14–15].

Доведено, що дисліпідемія є однією з ланок патогенезу СПКЯ, яка призводить до підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Саме тому не менш важливим є розуміння впливу КОК на ліпідний профіль. Вважається, що у разі переважання естрогенного впливу підвищується рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і знижується вміст ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). За підвищеної андрогенної активності препарату ефект буде протилежним, хоча слід враховувати, що ліпіди менш чутливі до андрогенного ефекту прогестинів. Низькі рівні ЛПВЩ вважають ключовою ланкою в дисліпідемії у пацієнток із СПКЯ, тому здатність КОК підвищувати рівень ЛПВЩ може зменшити вираженість негативного впливу цих препаратів на рівень тригліцеридів та ЛПНЩ [16–17].

Потенційний ризик виникнення тромбоемболії при СПКЯ є ще однією важливою обставиною, яка заслуговує на увагу при призначенні КОК. Частота венозних тромбоемболій у пацієнток із СПКЯ на 60% вища, ніж у загальній популяції, що може бути обумовлено зростанням рівня інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, який

пригнічує фібриноліз. Навіть низькодозовані препарати цієї групи можуть підвищувати ризик розвитку венозних тромбоемболій у пацієнток із СПКЯ [18–19]. Тому жінкам із СПКЯ на фоні ожиріння потрібно з обережністю призначати КОК.

Добре вираженим антиандрогенним ефектом володіє селективний інгібітор андрогенних рецепторів флутамід, прийом якого супроводжується не тільки зменшенням гіперандрогенних проявів, а й зниженням рівня загального холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів [20]. Відомо, що у жінок із СПКЯ часто розвивається неалкогольний жировий гепатоз, особливо на фоні ожиріння, що обмежує тривале застосування цього препарату, оскільки він має гепатотоксичну дію [21]. З огляду на це, перевагу доцільно віддавати рослинним антиандрогенам, одним з яких є нормоцикл. Перевагами препаратів цієї групи є низька токсичність і можливість тривалого застосування без ризику розвитку серйозних побічних реакцій. До складу нормоциклу входять екстракти лікарських рослин: куркуми (*Kurkuma longa*), симплоса гроновидного (*Symplocos racemosa*), солодки голої (*Glycyrrhiza glabra*) та спаржі гроновидної (*Asparagus racemosus*). Всі компоненти препарату виявляють антибактеріальну, протизапальну, антиоксидантну та гепатопротекторну дію, що є важливим, враховуючи високу частоту запальних процесів у жінок із СПКЯ, і, зокрема, стан субклінічного запалення. Симплоса гроновидний має антиандрогенну дію, підвищує рівень естрогену та прогестерону, а також інгібує ріст *Propionibacterium acnes*, що має значення в лікуванні акне. Антиандрогенна дія солодки реалізується через інгібування 17 β -гідроксистероїд-дегідрогенази [22–24].

Як відомо, дисліпідемії, що досить часто притаманні пацієнткам із СПКЯ і є більш вираженими при надлишку маси тіла, призводять до генералізованої реакції мікроциркуляторного русла – гіперліпопротеїдогенної мікроангіопатії, яка зумовлює тканинну гіпоксію. В свою чергу, гіпоксія стимулює активацію фібробластів, що є причиною фіброзу та склерозу судин. З іншого боку, андрогени, рівень яких зазвичай підвищений при СПКЯ, збільшують синтез еластину, колагену та білків міофібрилярного комплексу, тестостерон знижує еластичність судинної стінки, гіпоестрогенія спричиняє розвиток атеросклеротичного ушкодження інтими-медії мікросудин і посилює проліферацію судинних гладком'язових клітин. Описані зміни знайшли своє відображення і в результатах досліджень, в яких виявлені особливості гемодинаміки в маткових та інтраоваріальних судинах при доплерометрії у жінок із СПКЯ, зокрема, підвищення індексів судинного опору [25]. Зазна-

чені особливості роблять патогенетично обґрунтованим використання препаратів, що покращують стан судин при лікуванні СПКЯ.

На базі ДУ «ІПАГ НАМН України» виконані дослідження, в яких доведено, що при СПКЯ навіть за відсутності надлишку маси тіла порушуються функціональні зв'язки між показниками стану гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи та показниками функції жирової тканини (адипоцитокінів), що свідчить про суттєву роль дисфункції жирової тканини в патогенезі СПКЯ. На фоні надлишку жирової тканини зазначені порушення є більш вираженими [26–27]. Відповідно, вплив на стан жирової тканини та відновлення її функціонування можуть позначитися на відновленні гормонального гомеостазу в жінок із СПКЯ. Також слід зазначити, що одним із механізмів порушення нормального функціонування жирової тканини є зниження васкуляризації, що призводить до розвитку гіпоксії. В свою чергу, це обумовлює хронічне запалення низького ступеня та гіперсекрецію цитокінів, що знову підтверджує доцільність застосування в жінок із СПКЯ препаратів, які мають антигіпоксичну дію [28–29].

В контексті зазначеного патогенетично обґрунтованим є застосування препарату тивортин (аргініну гідрохлорид), який є субстратом для NO-синтетази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах, здійснює пряму антиоксидантну дію, внаслідок чого знижується концентрація основних продуктів перекисного окиснення ліпідів і утримується про- та антиоксидантна рівновага в межах, близьких до оптимальних. Крім того, тивортин має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну активність. Препарат сприяє дилатації судин, нормалізує судинний тонус, перешкоджає розвитку ендотеліальної дисфункції, є стимулятором проліферації гладких міоцитів судинної стінки.

Метою нашого дослідження стало вдосконалення лікування жінок із СПКЯ та надлишком маси тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 105 жінок із СПКЯ на фоні надмірної маси тіла та ожиріння віком від 18 до 35 років (середній вік склав $26,8 \pm 2,6$ роки), яким було встановлено діагноз СПКЯ за критеріями Роттердамського консенсусу. В пацієнок були виключені захворювання, що провокують гіперандрогенію (андрогенсекретуючі пухлини, хвороба та синдром Іценка-Кушинга, адреногенітальний синдром). Критерієм відбору пацієнок також була відміна гормонотерапії протягом 3 місяців, що передували обстеженню.

Пацієнтки були розподілені на 2 підгрупи залежно від призначеної терапії: I групу склали 65 жінок із СПКЯ, які отримували розроблену схему лікування; II групу – 40 жінок із СПКЯ, що отримували стандартну схему лікування.

На першому етапі, який тривав 3 місяці, в жінок обох груп застосовували стандартну схему лікування: за наявності гіперандрогенії призначали флуताфарм (діюча речовина – флутамід) по 250 мг (1/2 таблетки) тричі на день, у разі виявлення інсулінорезистентності – метформін по 500 мг тричі на день. Також усім жінкам на цьому етапі було рекомендовано дотримуватись гіпокалорійної дієти та виконувати дозовані фізичні вправи. Пацієнткам I групи додатково призначався

нормоцикл по 2 капсули двічі на день протягом 3 місяців та тивортин 100 мл внутрішньовенно крапельно один раз на добу протягом 10 днів. Наступні 3 місяці жінки обох груп спостереження отримали рекомендації щодо харчування та фізичних вправ, а пацієнтки I групи продовжували приймати нормоцикл по 2 капсули двічі на день упродовж 3 місяців та тивортин по 1 столовій ложці тричі на день упродовж 14 днів. Клінічне та лабораторне обстеження пацієнок проводили перед лікуванням, через 3 та 6 місяців терапії.

Ретельно вивчався анамнез та збиралися скарги, оцінювалась наявність клінічних проявів гіперандрогенії, а також порушень МЦ. В усіх обстежених визначали антропометричні показники, для оцінки маси тіла використовували індекс маси тіла (ІМТ), який обчислюється як відношення маси тіла (в кг) до зросту ($у м^2$). Для визначення вмісту жирової тканини використовували метод біоімпедансного аналізу.

Базальні рівні фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), ЛГ, естрадіолу, загального та вільного тестостерону, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕАС), кортизолу, антимюллерового гормону (АМГ), пролактину та ГЗСС визначали на 1–3 день, а вміст прогестерону – на 21–22 день МЦ. Визначення вмісту гормонів у плазмі крові обстежених жінок проводили на імуноферментному аналізаторі-фотометрі Avareness Technology. Визначення рівня ФСГ, ЛГ, тестостерону (вільного і загального), ГЗСС, естрадіолу, прогестерону, ДГЕАС виконували за допомогою імуноферментного методу з використанням тест-систем фірми DRG (Німеччина). Рівень АМГ визначали імуноферментним методом із використанням тест-систем фірми Beckman Coulter (США). Вимір оптичної щільності було проведено на фотометрі MSR-1000 (Syntron, США, 1995).

Статистичну обробку матеріалу здійснювали з використанням методів варіаційної та описової статистики за допомогою пакета програми Microsoft Office Excel 2003. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На початку спостереження всі пацієнтки мали надлишкову масу тіла або ожиріння першого ступеня, не було встановлено статистично значущої різниці за показником ІМТ між групами спостереження. Протягом лікування відзначено зниження ІМТ в обох групах. Так, через 6 місяців лікування ІМТ знизився на $7,1 \pm 1,2\%$ в I групі та на $6,5 \pm 1,2\%$ у II групі. Під час лікування також встановлена тенденція до зменшення через 6 місяців показника «об'єм талії/об'єм стегон» в I групі, в II групі коливання цього показника не були значущими. Питома вага жирової маси зменшилась на $7,1 \pm 0,9\%$ в I групі та на $5,7 \pm 0,8\%$ у II групі (табл. 1).

Одним із основних проявів СПКЯ в обстежених жінок були оліго- та ановуляція, що у більшості з них клінічно проявлялося порушенням МЦ. В процесі лікування в обох групах спостережень (рисунок) вже через 3 місяці збільшилась кількість жінок із регулярним МЦ: у 2,3 разу в I групі та в 1,7 разу – в II ($p < 0,05$). Через 6 місяців лікування кількість жінок із регулярним МЦ збільшилась в I групі в 3,2 разу порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$), тоді як у групі II вона зменшилась порівняно



РИСУНОК. ПИТОМА ВАГА ЖІНОК ІЗ РЕГУЛЯРНИМ МЦ В ДИНАМІЦІ (%)

^а різниця вірогідна відносно стану до лікування, $p < 0,05$;

^б різниця вірогідна відносно такої в групі II, $p < 0,05$

з показником через 3 місяці та становила лише 32,5%.

Оцінка наявності гірсутизму за шкалою Феррімана-Галвея не виявила статистично значущих змін як до лікування, так і за період терапії. Аналіз поширеності акне показав позитивну динаміку в процесі лікування: його частота знизилась в 1,4 разу через 6 місяців в I групі, тоді як в II групі майже не змінилась (табл. 2).

Вивчення гормональних показників показало, що в процесі лікування (табл. 3) концентрація ФСГ коливалася, але ці зміни не були статистично значущими ($p > 0,05$). Рівень ЛГ в I групі вірогідно знизився вже через 3 місяці терапії – з $9,06 \pm 1,2$ до $5,61 \pm 0,9$ мМО/мл ($p < 0,05$), через 6 місяців його значення становили $5,42 \pm 0,8$ мМО/мл. У II групі визначено тенденцію до зниження середніх концентрацій ЛГ вже через 3 місяці лікування. Позитивна тенденція зберігалася в I групі і після 6 місяців лікування, тоді як у II групі через 6 місяців було відзначено тенденцію до збільшення показника порівняно зі значеннями після першого етапу лікування. Співвідношення ЛГ/ФСГ у пацієнок обох груп після першого етапу лікування вірогідно знизилось, через 6 місяців позитивна тенденція утримувалась в I групі, при цьому встановлено зниження показника в 1,7 разу в I групі. У II групі, навпаки, показник ЛГ/ФСГ підвищився порівняно з відповідним значенням через 3 місяці лікування і сягнув 1,02, що було близьким до початкового значення. Статистично значущих змін концентрації естрадіолу в процесі лікування не відзначено.

ТАБЛИЦЯ 1. АНТРОПОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ В ДИНАМІЦІ У ЖІНОК ГРУП СПОСТЕРЕЖЕНЬ, $M \pm m$

| Показник | Група | До лікування | Через 3 міс. терапії | Через 6 міс. терапії |
|------------------------------|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
| ІМТ, кг/м ² | I (n = 65) | 29,9 ± 4,1 | 28,4 ± 2,5 | 27,8 ± 2,8 |
| | II (n = 40) | 29,3 ± 2,9 | 28,7 ± 3,2 | 27,4 ± 2,7 |
| Об'єм талії/ об'єм стегон | I (n = 65) | 0,86 ± 0,01 | 0,85 ± 0,01 | 0,84 ± 0,01 |
| | II (n = 40) | 0,81 ± 0,02 | 0,82 ± 0,02 | 0,81 ± 0,01 |
| Жирова маса, % | I (n = 65) | 40,2 ± 2,4 | 38,6 ± 1,9 | 37,4 ± 2,1 |
| | II (n = 40) | 42,5 ± 2,1 | 40,6 ± 1,9 | 40,1 ± 2,2 |

ТАБЛИЦЯ 2. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ В ДИНАМІЦІ У ЖІНОК ГРУП СПОСТЕРЕЖЕНЬ

| Показник | Група | До лікування | Через 3 міс. терапії | Через 6 міс. терапії |
|---------------------------|-------------|--------------|------------------------|------------------------|
| Гірсутне число, $M \pm m$ | I (n = 65) | 12,15 ± 0,75 | 12,12 ± 0,43 | 12,24 ± 0,52 |
| | II (n = 40) | 13,03 ± 0,48 | 12,95 ± 0,64 | 12,72 ± 0,61 |
| Частота акне, n (%) | I (n = 65) | 45 (69,2) | 32 (49,2) ^а | 33 (50,7) ^а |
| | II (n = 40) | 24 (60) | 18 (45) | 22 (55) |

^а різниця вірогідна відносно показника до лікування, $p < 0,05$

ТАБЛИЦЯ 3. РІВЕНЬ ГОРМОНІВ У ДИНАМІЦІ В ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК, $M \pm m$

| Показник | Група | До лікування | Через 3 міс. терапії | Через 6 міс. терапії |
|--------------------|-------------|--------------|----------------------------|------------------------------|
| ФСГ, мМО/мл | I (n = 65) | 8,42 ± 0,7 | 8,96 ± 1,03 | 8,63 ± 0,8 |
| | II (n = 40) | 7,62 ± 0,9 | 7,82 ± 0,8 | 7,73 ± 0,9 |
| ЛГ, мМО/мл | I (n = 65) | 9,06 ± 1,2 | 5,61 ± 0,9 ^б | 5,42 ± 0,8 ^б |
| | II (n = 40) | 8,71 ± 0,81 | 6,86 ± 0,9 | 7,93 ± 1,1 |
| ЛГ/ФСГ | I (n = 65) | 1,07 ± 0,04 | 0,62 ± 0,04 ^{а,б} | 0,62 ± 0,04 ^{а,б} |
| | II (n = 40) | 1,14 ± 0,05 | 0,87 ± 0,04 ^б | 1,02 ± 0,05 ^б |
| Естрадіол, нмоль/л | I (n = 65) | 0,35 ± 0,05 | 0,39 ± 0,04 | 0,41 ± 0,06 |
| | II (n = 40) | 0,37 ± 0,05 | 0,42 ± 0,07 | 0,38 ± 0,05 |
| Прогестерон, нг/мл | I (n = 65) | 4,73 ± 0,52 | 7,43 ± 0,51 ^б | 9,21 ± 0,63 ^{а,б,в} |
| | II (n = 40) | 4,62 ± 0,71 | 6,32 ± 0,68 | 5,96 ± 0,58 |
| АМГ, нг/мл | I (n = 65) | 5,75 ± 0,6 | 5,63 ± 0,7 | 5,01 ± 0,58 |
| | II (n = 40) | 6,34 ± 0,5 | 6,05 ± 0,48 | 5,67 ± 0,52 |

^а різниця вірогідна відносно такої в групі II, $p < 0,05$;

^б різниця вірогідна відносно показника до лікування, $p < 0,05$;

^в різниця вірогідна відносно показника через 3 місяці лікування, $p < 0,05$

ТАБЛИЦЯ 4. СЕРЕДНІ КОНЦЕНТРАЦІЇ АНДРОГЕНІВ ТА ГОРМОНІВ СТРЕС-РЕАЛІЗУЮЧОЇ СИСТЕМИ В ДИНАМІЦІ У ЖІНОК ГРУП СПОСТЕРЕЖЕНЬ, М ± m

| Показник | Група | До лікування | Через 3 міс. терапії | Через 6 міс. терапії |
|------------------------------|-------------|---------------|----------------------|-----------------------------|
| Кортизол, нг/мл | I (n = 65) | 223,62 ± 13,3 | 213,5 ± 15,7 | 189,4 ± 13,8 |
| | II (n = 40) | 218,3 ± 14,51 | 219,4 ± 15,3 | 193,8 ± 13,5 |
| ГЗСС, нг/мл | I (n = 65) | 58,26 ± 15,9 | 91,72 ± 13,66 | 93,84 ± 15,4 ^{a,6} |
| | II (n = 40) | 59,64 ± 16,4 | 94,7 ± 16,56 | 63,39 ± 17,3 |
| Загальний тестостерон, нг/мл | I (n = 65) | 2,1 ± 0,3 | 1,12 ± 0,36 | 1,23 ± 0,2 ^{a,6} |
| | II (n = 40) | 1,97 ± 0,3 | 1,49 ± 0,2 | 1,84 ± 0,2 |
| ДГЕАС, мг/мл | I (n = 65) | 2,28 ± 0,64 | 2,31 ± 0,62 | 1,96 ± 0,74 |
| | II (n = 40) | 2,33 ± 0,62 | 2,15 ± 0,52 | 2,34 ± 0,61 |
| Андростендіон, нг/мл | I (n = 65) | 3,82 ± 0,73 | 3,64 ± 0,63 | 3,78 ± 0,68 |
| | II (n = 40) | 3,51 ± 0,92 | 3,43 ± 0,79 | 3,6 ± 1,01 |

^a різниця вірогідна відносно такої в групі II, $p < 0,05$;

⁶ різниця вірогідна відносно показника до лікування, $p < 0,05$

Рівень прогестерону до лікування між групами статистично не відрізнявся. Через 3 місяці лікування в I групі він підвищився до $7,43 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,05$), в II групі встановлено тенденцію до його підвищення ($6,32 \pm 0,68$ нг/мл). Аналіз концентрації прогестерону в I групі через 6 місяців терапії встановив статистично значущу різницю з показником до та після першого етапу лікування ($p < 0,05$). Аналіз даних в II групі через 6 місяців лікування показав деяке зниження концентрації прогестерону порівняно зі значеннями через 3 місяці, статистично значущої різниці залежно від тривалості лікування не встановлено.

Так само не відзначено статистично значущої різниці в показниках середніх концентрацій АМГ ані між групами, ані між його значеннями залежно від тривалості лікування.

Вміст андрогенів та гормонів надниркових залоз до лікування між групами вірогідно не відрізнявся (табл. 4). Суттєве зниження концентрації загального тестостерону відбулось в I групі вже через 3 місяці лікування, а через 6 місяців його концентрація становила $1,23 \pm 0,2$ проти $2,1 \pm 0,3$ нг/мл до лікування ($p < 0,05$). В II групі було виявлено тенденцію до зниження даного показника через 3 місяці, однак в подальшому знову спостерігалось його підвищення до $1,84 \pm 0,2$ нг/мл, що статистично значуще перевищувало відповідний показник у I групі.

Через 6 місяців лікування спостерігалось зниження вмісту ДГЕАС у жінок I групи, хоча різниця в показниках не була статистично значущою. У жінок II групи концентрація зазначеного гормону майже не змінилась.

Звертає на себе увагу зниження рівня кортизолу в I групі. Так, його середня концентрація вже через 3 місяці лікування була вірогідно нижчою за відповідний показник у II групі, а через 6 місяців концентрація кортизолу в I групі була вірогідно нижчою ($189,4 \pm 13,8$ нг/мл), ніж до лікування ($223,62 \pm 13,3$ нг/мл).

Таким чином, у першій групі жінок, яких лікували за розробленою схемою, було отримано більш швидкий та тривалий результат від проведеної терапії.

ВИСНОВОК

Проведене дослідження показало, що рослинний антиандроген (нормоцикл) та антигіпоксанти (тивортин) можуть бути рекомендовані для включення у схеми лікування жінок із СПКЯ.

Досягнутий клінічний ефект та позитивні зміни в гормональному статусі підтверджують доцільність використання зазначених препаратів у жінок із СПКЯ на фоні надлишкової маси тіла.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Татарчук, Т. Ф. Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии / Т.Ф. Татарчук // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2014. — № 10 (86). — С. 68–69. Татарчук, Т.Ф.
2. Хайдарова, Ф.А. Распространенность синдрома поликистозных яичников среди женщин фертильного возраста / Ф.А. Хайдарова // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2009. — № 3. — С. 82–84. Khaidarova, F.A.
3. Pal, L. Polycystic ovary syndrome. Current and emerging concepts. New York. Springer Science & Business Media (2014): 340 p.
4. Назаренко, Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. — М.: МЕДпресс-информ. — 2005. — 208 с.
5. Науменко, В.Г. Гиперандрогенные состояния / В.Г. Науменко // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2011. — № 1. — С. 5–10. Naumenko, V.G.
6. Грищенко, В.И. Синдром поликистозных яичников как причина эндокринного бесплодия / В.И. Грищенко и др. // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2010. — № 1. — С. 5–13. Grishchenko, V.I., et al.
7. Douchi, T., Ijuin, H., Nakamura, S., et al. "Body fat distribution in women with polycystic ovary syndrome." *Obstet Gynecol*, 86(1995): 516–519.
8. Al-Azem, M., Omu, F.E., Omu, A.E. "The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome." *Archives of gynecology and obstetrics*, 270(2004): 205–210.
9. Domecq, J.P., Prusky, G., Mullan, R.J., et al. "Adverse effects of common treatments for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis." *J Clin Endocrinol Metab*, 98(12) (2013): 4646–4654.
10. Stamets, K.D., Taylor, S., Kunselman, A., et al. "A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome." *Fertil Steril*, 81(2004): 630–637.
11. Kandarakis, D.E., Christakou, C.D., Kandaraki, E., et al. "Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome." *European Journal of Endocrinology*, 162(2010): 193–212.
12. Legro, R.S., Arslanian, S.A., et al. "Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline." *J Clin Endocrinol Metab*, 98(12) (2013): 4565–4592.
13. Baillargeon, J.P., McClish, D.K., Essah, P.A., et al. "Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial diseases: a metaanalysis." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(2005): 3863–3870.

14. Lopez, L.M. "Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus." *Cochrane Database Syst Rev*, 4(2009): 108–116.
15. Harmanci, A., Cinar, N., Bayraktar, M., et al. "Oral contraceptive plus antiandrogen therapy and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome." *Clinical Endocrinology*, 78(2013): 120–125.
16. Cagnacci, A., Piacenti, I., Zanini, R., et al. "Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel." *Contraception*, 79(2009): 111–116.
17. Rautio, K. "Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on lipid levels in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome." *Eur J Endocrinol*, 152(2005): 269–275.
18. Bird, S.T., Hartzema, A.G., Brophy, J.M., et al. "Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis." *Canadian Medical Association Journal*, 185(2013): 115–120.
19. Lidegaard, O., Nielsen, L.H., Skovlund, C.W., et al. "Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses." *Danish cohort study*, 343(2001): 6423.
20. Pasquali, R., Gambineri, A. "Therapy in endocrine disease: treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome." *European Journal of Endocrinology*, 170(2013): 75–90.
21. Kelley, C.E., Brown, A.J., Diehl, A.M., Setji, T.L. "Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome." *World J Gastroenterol*, 20(39) (2014): 14172–14184.
22. Rajandeep Kaur, Harpreet Kaur, Ajaib Singh Dhindsa. "Glycyrrhiza glabra: a phytopharmacological review." *IJPSR*, 4(7) (2013): 2470–2477.
23. Vidyasagar, G.M., Murthy, S.M. "Siddalinga Ethnomedicinal plants used to treat menstrual disorders by tribal people in Bellary district of Karnataka." *India IJPLS*, 3(2012): 1871–1876.
24. Muhammad Abdullah Shah, Syed Muhammad Abdullah, Muhammad Azim Khan, et al. "Ethnopharmacological of curcuma longa: a review." *IJPSR*, 4(1) (2013): 103–112.
25. Татарчук, Т.Ф. Оценка тазового кровотока у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне воспалительных процессов органов малого таза / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, И.Н. Капшук, Г.В. Ветох // *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. — 2015. — № 5 (41). — С. 15–23. Татарчук, Т.Ф., Косей, Н.В., Капшук, И.Н., Ветох, Г.В. "Evaluation of the pelvic blood flow in women with polycystic ovary syndrome on the background of inflammatory pelvic processes." *Reproductive Health in Eastern Europe*, 5(41) (2015): 15–23.
26. Татарчук, Т.Ф. Стан жирової тканини при синдромі полікістозних яєчників / Т.Ф. Татарчук, Н.Ю. Вороненко, І.М. Капшук // *Вісник наукових досліджень*. — 2013. — № 4. — С. 53–56. Татарчук, Т.Ф., Вороненко, Н.Ю., Капшук, І.М. "State of adipose tissue at polycystic ovary syndrome." *Bulletin of Scientific Researches*, 4(2013): 53–56.
27. Татарчук, Т.Ф. Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок із ожирінням / Т.Ф. Татарчук, І.Ю. Ганжий, Н.Ю. Педаченко, І.М. Капшук // *Репродуктивна ендокринологія*. — 2013. — № 5 (13). — С. 14–21. Татарчук, Т.Ф., Ганжий, І.Ю., Педаченко, Н.Ю., Капшук, І.М. "Modern possibilities of non-hormonal treatment of polycystic ovary syndrome in women with obesity." *Reproductive Endocrinology*, 5(13) (2013): 14–21.
28. Villa, J., Pratley, R. "Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome." *Current Diabetes Reports*, 11(2011): 179–184.
29. Repaci, A., Gambineri, A., Pasquali, R. "The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome." *Molecular and Cellular Endocrinology*, 15(2011): 30–41.

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ НА ФОНІ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА

І.М. Капшук, науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ІПАГ НАМН України

Основною стратегічною метою лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) є не тільки відновлення фертильності та досягнення косметичних ефектів, а й профілактика пізніх метаболічних порушень.

Модифікація способу життя із включенням фізичних навантажень та раціональне харчування є патогенетично обґрунтованими складовими терапії та профілактики розвитку віддалених наслідків СПКЯ.

Добре виражений антиандрогенний ефект у лікуванні СПКЯ має селективний інгібітор андрогенних рецепторів флутамід. Однак у жінок із СПКЯ часто розвивається неалкогольний жировий гепатоз, особливо на фоні ожиріння, що обмежує тривале застосування цього препарату, оскільки він має гепатотоксичну дію. З огляду на це, перевагу доцільно віддавати рослинним антиандрогенам, одним з яких є нормоцикл. Перевагами препаратів цієї групи є низька токсичність і можливість тривалого застосування без ризику розвитку серйозних побічних реакцій.

Мета проведеної роботи — удосконалити лікування жінок із СПКЯ та надлишком маси тіла. Було обстежено 105 жінок із діагнозом «синдром полікістозних яєчників» на фоні надмірної маси тіла та ожиріння віком від 18 до 35 років, які були розділені на дві групи: I групу склали 65 жінок, які отримували лікування за розробленою схемою; II групу — 40 жінок, яких лікували за стандартною схемою. На першому етапі (3 місяці) в жінок обох груп застосовували стандартне лікування: при гіперандрогенії призначали флутафарм (флутамід), у разі інсулінорезистентності — метформін. Пацієнткам I групи додатково призначався нормоцикл протягом 3 місяців та тивортин упродовж 10 днів. У наступні 3 місяці жінки обох груп отримали рекомендації щодо харчування та фізичних вправ, а пацієнтки I групи продовжували приймати нормоцикл упродовж 3 місяців та тивортин протягом 14 днів.

Результати дослідження показали, що застосування антигіпоксантів (тивортин) та рослинних антиандрогенів (нормоцикл) у комплексі лікування жінок із СПКЯ на фоні надлишку маси тіла приводить до зменшення клінічних проявів та поліпшення гормональних показників.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, надлишок маси тіла, антиандрогени, антигіпоксанти.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА

И.Н. Капшук, научный работник отделения эндокринной гинекологии ИПАГ НАМН Украины

Основной стратегической целью лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) является не только восстановление фертильности и достижение косметических эффектов, но и профилактика поздних метаболических нарушений.

Модификация образа жизни с включением физических нагрузок и рациональное питание являются патогенетически обоснованными составляющими терапии и профилактики развития отдаленных последствий СПКЯ.

Хорошо выраженным антиандрогенным эффектом в лечении СПКЯ обладает селективный ингибитор андрогенных рецепторов флутамид. Однако у женщин с СПКЯ часто развивается неалкогольный жировой гепатоз, особенно на фоне ожирения, что ограничивает длительное применение этого препарата, поскольку он имеет гепатотоксическое действие. Учитывая это, предпочтительно целесообразно отдавать растительным антиандрогенам, одним из которых является нормоцикл. Среди преимуществ препаратов этой группы — низкая токсичность и возможность длительного применения без риска развития серьезных побочных реакций.

Цель проведенной работы — усовершенствовать лечение женщин с СПКЯ и избытком массы тела. Было обследовано 105 женщин с диагнозом «синдром поликистозных яичников» на фоне избыточной массы тела и ожирения в возрасте от 18 до 35 лет, которые были разделены на две группы: I группу составили 65 женщин, получавших лечение по разработанной схеме; II группу — 40 женщин, которых лечили по стандартной схеме. На первом этапе (3 месяца) у женщин обеих групп применяли стандартное лечение: при гиперандрогении назначали флутафарм (флутамид), в случае инсулинорезистентности — метформин. Пациенткам I группы дополнительно назначался нормоцикл в течение 3 месяцев и тивортин на протяжении 10 дней. В следующие 3 месяца женщины обеих групп получили рекомендации по питанию и физическим упражнениям, а пациентки I группы продолжали принимать нормоцикл на протяжении 3 месяцев и тивортин в течение 14 дней.

Результаты исследования показали, что применение антигіпоксантов (тивортин) и растительных антиандрогенов (нормоцикл) в комплексе лечения женщин с СПКЯ на фоне избытка массы тела приводит к уменьшению клинических проявлений и улучшению гормональных показателей.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, избыток массы тела, антиандрогены, антигіпоксанти.

FEATURES OF TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME ON THE OVERWEIGHT BACKGROUND

I.M. Kapshuk, researcher of Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

The main strategic goal of treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) is not only restore fertility and achieve a cosmetic effect, but also the prevention of metabolic disorders later. Lifestyle modifications with the inclusion of physical activity and a balanced diet are reasonable pathogenetic components of therapy and prevention of long-term effects of PCOS.

Well pronounced antiandrogenic effect in the treatment of PCOS has a selective androgen receptor inhibitor flutamide. However, in women with PCOS often develop nonalcoholic steatosis, particularly against the background of obesity, which limits the long-term use of this drug, as it is hepatotoxic effects. Given this, it is advisable to give preference to phyto- antiandrogens, one of which is normocycle. Advantages of drugs in this group have low toxicity and the possibility of long-term use without risk of serious adverse reactions.

The aim of the study was to improve the treatment of women with PCOS and excess body weight. We examined 105 women with a diagnosis of "polycystic ovary syndrome" in the background of excessive body weight and obesity aged 18 to 35 who were divided into two groups: group I consisted of 65 women who received developed treatment; II group — 40 women who received standard treatment. In the first phase (3 months) in both groups used the standard treatment: flutamide administered in the case of hyperandrogenism and in the case of insulin resistance — metformin. Patients of group I additionally used normocycle for 3 months and tivortin for 10 days. The next three months the women in both groups received advice on diet and exercises, and the patient group I continued to use normocycle for 3 months and tivortin for 14 days.

The results showed that the use of herbal anti-androgen (normocycle) and antihypoxant (tivortin) in the complex treatment of women with PCOS against the backdrop of excess body weight leads to permanent reduction of clinical symptoms and improve hormonal parameters.

Keywords: polycystic ovary syndrome, excess body weight, antiandrogens, antihypoxants.