

## ГІНЕКОЛОГІЯ

doi: 10.35339/ekm.2019.01.14

УДК 618.11-006.2-031.14-008.6-085.27

*І.А. Качайло<sup>1</sup>, І.А. Гузь<sup>1,2</sup>, О.А. Ольховська<sup>3</sup>, У.Ю. Мороз<sup>1</sup>, К.Л. Мороз<sup>4</sup>**<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет**<sup>2</sup>КНП «Міський пологовий будинок №1» Харківської міської ради**<sup>3</sup>КНП Харківської обласної ради «Обласний центр планування сім'ї та репродукції людини»**<sup>4</sup>КНП «Міська клінічна лікарня № 18» Харківської міської ради***ВИКОРИСТАННЯ ІНОЗИТОЛУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ**

Стаття присвячена сучасному методу лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) з використанням інозитулу. Показано, що застосування інозитулу при СПКЯ нормалізує не тільки метаболічні й гормональні показники, а й сприяє відновленню менструальної функції, покращенню роботи яєчників, функції гіпоталамо-гіпофізарної системи та досягненню вагітності.

**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, інозитол, лікування.

**Вступ**

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – найбільш поширене ендокринне захворювання у жінок репродуктивного віку, що вражає близько 5–10 % жінок і характеризується інсулінорезистентністю (ІР), типовою полікістозною морфологією, двобічним збільшенням яєчників, наявністю ознак гіперандрогенії, порушенням жирового обміну (ПЖО) [1]. Це найпоширеніший чинник порушення менструальної, овуляторної й репродуктивної функції.

Незважаючи на багаторічні дослідження, етіологія цього розладу залишається значною мірою невідомою, хоча й визнається той факт, що порушення морфофункціонального стану яєчників, підвищення рівня андрогенів, ІР, а також генетичні й екологічні фактори відіграють певну роль в патофізіології цього синдрому [2].

Інсулін прямо та побічно стимулює текаклітини яєчників для виробництва й секреції андрогенів. Підвищений рівень глюкози, в свою чергу, пригнічує синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони та призводить до збільшення концентрації циркулюючих вільних андрогенів [3].

ІР властива жінкам з СПКЯ незалежно від індексу маси тіла (ІМТ) [4]. Приблизно у 80 % тучних та у 30–40 % худорлявих жінок з СПКЯ через ІР розвивається гіперінсулінемія (ГІ) [5]. Оскільки зв'язок між ІР і СПКЯ був встановлений, кілька чутливих до інсуліну речовин, таких як метформін і тіазолідиндіони використовують при консервативному лікуванні цієї патології [6].

Інозитол є природним сенсibilізатором до інсуліну, метаболіти якого виступають у якості медіаторів дії інсуліну. Він також позитивно впливає на ІР, покращує дозрівання ооцитів, відновлює репродуктивну функцію при СПКЯ та відіграє важливу роль у лікуванні непліддя [7].

Таким чином, терапія, спрямована на зниження ІР, ГІ, нормалізацію рівня андрогенів та рівень глюкози в крові, може сприяти підвищенню ефективності лікування СПКЯ і репродуктивної системи у жінок.

**Матеріал і методи**

Під нашим спостереженням перебувало 68 пацієнток з СПКЯ, які звернулись за медичною допомогою у КНП Харківської обласної ради «Обласний центр планування сім'ї та репродукції людини» та ХКЛ №2 на залізнич-

ному транспорті Філії «Центр охорони здоров'я», і були розділені на 2 клінічні групи. У 1-шу увійшли 30 жінок, яким лікування даної патології проводилось за допомогою традиційної терапії, 2-гу групу склали 38 пацієнок, яким в комплексі проведеного традиційного лікування був використаний препарат інозитол.

У всіх жінок встановлено підвищення ГІ та ІР, у 100 % випадків були метаболічні порушення у вигляді ПЖО II–III ступеня.

Вік хворих у порівнюваних групах становив  $(23,8 \pm 2,2)$  і  $(24,6 \pm 1,3)$  роки. Первинне безпліддя відзначено в 100 % випадків протягом  $(5,0 \pm 0,3)$  років. Високий інфекційний індекс відзначався у всіх пацієнок (хронічний тонзиліт, хронічний пієлонефрит, хронічні рецидивні запальні захворювання геніталій, перенесені пневмонії, часті гострі респіраторні вірусні інфекції, хронічна герпесвірусна інфекція).

У 82 % жінок, що знаходились під спостереженням, було діагностовано гіперандрогенію яєчникового генезу, а також гірсутизм (58 % випадків). Розміри яєчників збільшені за даними УЗД ( $4 \times 5 \times 5,5$ – $4,5 \times 5,2 \times 6$  см). Термін початку менструацій склав в середньому від  $(16,2 \pm 1,4)$  до  $(17,1 \pm 1,1)$  років, порушення менструального циклу визначені у 100 % пацієнок, які проявлялись у вигляді ановуляторних циклів, оліго- або аменореї. Діагноз СПКЯ визначався на підставі критеріїв Світового Європейського товариства репродукції людини та ембріології й Американського товариства репродуктивної медицини (Роттердам, Нідерланди, 2003). Для визначення ступеня ожиріння в усіх хворих розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за методом Брея: відношення маси тіла (в кг) до довжини тіла (в м), яка була зведена в квадрат, при цьому ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> відповідав нормальній масі тіла, ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – надлишкової масі тіла, ІМТ від 30,0 кг/м<sup>2</sup> і більше – ожирінню.

Пацієнткам 1-ї групи терапію проводили метформіном у дозуванні від 500 до 1500 мг на добу за наростаючою схемою: 1-й тиждень – 500 мг, 2-й тиждень – 1000 мг, з 3-го тижня – 1500 мг на добу протягом 6 місяців. На тлі лікування метформіном пацієнткам рекомендували дотримуватись раціонального збалансованого харчування.

Жінкам 2-ї групи, на тлі лікування метформіном, додатково призначали інозитол, в дозі 1 г (по 1 капсулі 2-3 рази на день), під час їжі, тривалістю 6 місяців.

Всім жінкам було проведено дослідження ліпідного спектра крові: (загальний холестерин, рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди, рівень гормонів крові до і після проведеної терапії, визначення базальних рівнів глюкози).

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета Statistica 6 for Vista. У порівнюваних групах визначали середню арифметичну (М) і стандартну похибку середнього (m). Статистично значущим для всіх показників вважали критерій достовірності  $p < 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

Під впливом метформіну підвищується спорідненість рецепторів до інсуліну і змінюється їх конформація, стимулюються рецепторні й пострецепторні стадії передачі сигналу інсуліну. Метформін посилює кіназу активність і процеси фосфорилування інсулінових рецепторів [6]. Паралельно з цим посилюються ефекти інсуліну на транскрипцію, трансляцію і синтез фосфатидилинозитол-3-кінази, що призводить до збільшення поглинання глюкози печінковими, м'язовими та жировими клітинами [4].

Показники гормонального статусу пацієнок представлені в таблиці.

Динаміка вмісту деяких гормонів у пацієнок з СПКЯ

Показник	1-ша група, n=30		2-га група, n=38	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Прогестерон, нмоль/л	4,4±0,1	5,1±0,3	5,2±0,3	10,2±1,4*
ФСГ, моль/л	3,1±0,1	1,7±0,1	3,5±0,2	4,9±0,3*
ЛГ, ммоль/л	8,4±0,2	9,6±0,3	9,1±0,3	11,3±0,4*
ІР до інсуліну, мкОд/мл	22,4±1,5	19,2±1,4	22,1±1,9	7,1±0,2*
ЛГ/ФСГ	2,7±0,1	5,6±0,1	2,6±0,3	2,3±0,2*

Примітка.\* достовірно в порівнянні з показником 1-ї групи,  $p < 0,05$ .

Вивчення гормонального статусу показало, що рівень прогестерону, ФСГ і ЛГ до лікування в обох групах пацієнок був знижений: прогестерон до лікування дорівнював ( $4,4 \pm 0,1$ ) і ( $5,2 \pm 0,3$ ) нмоль/л, у 1-й і 2-й групі відповідно, ФСГ – до лікування ( $3,1 \pm 0,1$ ) і ( $3,5 \pm 0,2$ ) мМОль/л, ЛГ – до лікування ( $8,4 \pm 0,2$ ) і ( $9,1 \pm 0,3$ ) мМОль/л, проте після комплексного лікування із застосуванням інозитолу показники гормонального статусу пацієнок 2-ї групи достовірно підвищувались і практично не відрізнялись від нормативних. Найбільш значущим стало те, що після застосування інозитолу в складі комплексної терапії СПКЯ, через 6 місяців спостерігалось зниження рівня ІР до інсуліну натще з ( $22,1 \pm 1,9$ ) до ( $7,1 \pm 0,2$ ) мкОД/мл ( $p < 0,05$ ), в той час як достовірної зміни рівня глікемії в 1-й групі жінок не спостерігалось. Можливо тому, що під дією інозитолу зменшується активність ключових ферментів синтезу холестерину [7].

Результати обстеження через 6 місяців від початку лікування підтвердили значуще зниження в обох групах пацієнок рівня холестерину, тригліцеридів і нормалізацію рівня ЛПНЩ і ЛПВЩ, однак, у 2-й групі пацієнок достовірна нормалізація функції жирового обміну спостерігалась значно раніше, ніж в 1-й групі, і вже після 3-х місяців терапії досягла нормальних показників.

Треба відзначити, що застосування інозитолу у хворих на СПКЯ призводить до нормалізації чутливості до інсуліну (мабуть, внаслідок прямої дії інозитолу на вуглеводний і ліпідний обміни в комплексному лікуванні з метформіном), а також до нормалізації гормонального фону жінок. Інозітол знижує рівень глюкози в крові натще і після прийому їжі, а також рівень глікозильованого гемоглобіну,

підвищує толерантність до глюкози, не змінює секрецію інсуліну бета-клітинами острівців підшлункової залози, нормалізує ліпідний профіль плазми крові, стабілізує або зменшує масу тіла. Крім того, препарат добре переносився пацієнтами, побічних ефектів практично не відмічено.

Через 6 місяців після лікування у жінок 2-ї групи в 36 % випадків відбулось відновлення менструального циклу, проте овуляції на тлі 28-денного циклу спостерігались лише у 7 % пацієнок. Також, відзначено нормалізацію показників глюкози, у 65 % випадків – відсутність ГІ та ІР, у 72 % пацієнок відзначено двофазний менструальний цикл з підтвердженням овуляції за тестами функціональної діагностики та ультразвуковим дослідженням. Крім того, у 2-й групі пацієнок за три місяці, після проведеної терапії, у 5-ох (13,1 %) зареєстровано наявність вагітності.

При дослідженні гормонального фону відзначені зміни, особливо значущі у 2-й групі: нормалізація показників ЛГ і ФСГ, і, відповідно, співвідношення ЛГ/ФСГ. Ці ж зміни стосувались й прогестерону. Його рівень достовірно збільшився, з'явилися його коливання протягом циклу. За час використання препарату в 2-й групі відзначена також стабілізація маси тіла пацієнок (у 21 % випадків) та незначне її зниження.

#### **Висновки**

Отже, лікування СПКЯ інозитолом патогенетично обґрунтовано у пацієнок з ГІ та ІР. Включення цього препарату в комплексну терапію у хворих на СПКЯ на фоні ГІ та ІР сприяє більш ранньому відновленню функції гіпоталамо-гіпофізарної системи і досягненню вагітності.

#### **Література**

1. Руководство по эндокринной гинекологии / Под редакцией Е. М. Вихляевой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 768 с.
2. Михалевич С. И. Преодоление бесплодия. Диагностика, клиника, лечение: Учебное пособие. – Мн.: Беларуская навука, 2002. – 191 с.
3. Введение мио-инозитола положительно влияет на гиперинсулинемию и гормональные параметры у пациенток с избыточным весом с синдромом поликистозных яичников / А. Д. Дженаццани, С. Ланцони, Ф. Риккьери, В. М. Ясонни // Гинекологическая эндокринология. – 2008. – Т. 24. – № 3. – С. 139–146.
4. Роль добавок инозитола у пациенток с синдромом поликистозных яичников с инсулинорезистентностью, подвергающимся индукции овуляции в низких дозах гонадотропина / Дж. Морганте, Р. Орвието, А. Ди Сабатино и др. // Фертильность и бесплодие. – 2011. – Т. 95. – № 8. – С. 2642–2654.
5. Карломаньо Дж. Безопасность инозитола: клинические доказательства / Дж. Карломаньо, В. Унфер // Европейский обзор медицинских и фармакологических исследований. – 2011, Т. 15. – № 8. – С. 931–941.

6. Особенности и курс лактацидоза как следствие лечения метформином / А.М. Стругари, Дж. Ботнари, Л. Агорай и др. // *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. – 2013. – Т. 117. – № 4. – С. 1035–1042.

7. Метаболические и гормональные эффекты приема инозитола у женщин с синдромом поликистозных яичников: двойное слепое исследование / Д. Константинов, Дж. Миноцци, Ф. Миноцци, С. Гаральди // *Европейский обзор медицинских и фармакологических исследований*. – 2009. – Т. 13. – № 2. – С. 105–112.

### References

1. Vihlyaeva E.M. (Eds). (2000). *Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii [Guide to Endocrine Gynecology]*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo, 768 p. [in Russian].

2. Mihalevich S. I. (2002). *Preodolenie besplodiya. Diagnostika, klinika, lechenie [Overcoming infertility. Diagnosis, clinic, treatment]*. Minsk: Belaruskaya navuka, 191 p. [in Russian].

3. Dzhenatstani A.D., Lantsoni S., Rikkeri F., Yasonni V.M. (2008). Vvedenie mio-inozitola polozhitelno vliyaet na giperinsulinemiyu i gormonalnyie parametryi u patsientok s izbyitochnym vesom s sindromom polikistoznyih yaichnikov [Introduction of myo-inositol has a positive effect on hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome]. *Ginekologicheskaya endokrinologiya – Gynecological endocrinology*, vol. 24, № 3, pp. 139–146 [in Russian].

4. Morgante Dzh., Orvieto R., Di Sabatino A., Musakko M., De Leo V. (2011). Rol dobavok inozitola u patsientok s sindromom polikistoznyih yaichnikov s insulinorezistentnostyu, podvergayuschimsya induktsii ovulyatsii v nizkih dozah gonadotropina [The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome with insulin resistance undergoing induction of ovulation in low doses of gonadotropin]. *Fertilnost i besplodie – Fertility and infertility*, vol. 95, № 8, pp. 2642–2654 [in Russian].

5. Karlomano Dzh., Unfer V. (2011). Bezopasnost inozitola: klinicheskie dokazatelstva [Safety of inositol: clinical evidence]. *Evropeyskiy obzor maditsinskih i farmakologicheskikh issledovaniy – European review of medicine and pharmacological research*, vol. 15, № 8, pp. 931–941 [in Russian].

6. Strugari A. M., Botnari Dzh., Agoray L., Grigoriu I. C., Butnari E. (2013). Osobennosti i kurs laktatsidoza kak sledstvie lecheniya metforminom [Features and course of lactic acidosis as a result of treatment with metformin]. *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, vol. 117, № 4, pp. 1035–1042 [in Russian].

7. Konstantinov D., Minotstsi Dzh., Minotstsi F., Garaldi C. (2009). Metabolicheskie i gormonalnyie efektyi priema inozitola u zhenschin s sindromom polikistoznyih yaichnikov: dvoynoe slepoe issledovanie [The metabolic and hormonal effects of inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind study]. *Evropeyskiy obzor meditsinskih i farmakologicheskikh issledovaniy – European review of medical and pharmacological studies*, vol. 13, № 2, pp. 105–112 [in Russian].

**И.А. Качайло, И.А. Гузь, О.А. Ольховская, У.Ю. Мороз, Е.Л. Мороз**

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНОЗИТОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Статья посвящена современному методу лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) с использованием инозитола. Показано, что применение инозитола при СПКЯ нормализует не только метаболические и гормональные показатели, но и способствует восстановлению менструальной функции, улучшению работы яичников, функции гипоталамо-гипофизарной системы и достижению беременности.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, инозитол, лечение.

**I.A. Kachaylo, I.A. Guz, O.A. Olkhovskaya, U.Yu. Moroz, E.L. Moroz**

### EMPLOYMENT OF INOSITOL IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

The article is devoted to the modern method of treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) with the application of inositol. It is shown that the use of inositol in PCOS normalizes not only metabolic and hormonal parameters, but also helps restore menstrual function, improve ovarian function, as well as hypothalamic-hypophysial function and beginnings of pregnancy.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, inositol, treatment.

Надійшла до редакції 04.12.2018

**Контактна інформація**

*Качайло Ірина Анатоліївна* – кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету, лікар акушер-гінеколог першої категорії.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380679707196.

E-mail: irina.kachailo@ukr.net.

ORCID: 0000-0002-9892-4353.

*Гузь Ірина Анатоліївна* – доцент кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету, кандидат медичних наук, лікар першої категорії КНП «Міський пологовий будинок №1» Харківської міської ради.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380504030318.

E-mail: Irinaguz23@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-6785-4903.

*Ольховська Оксана Анатоліївна* – лікар акушер-гінеколог вищої категорії КНП Харківської обласної ради «Обласний центр планування сім'ї та репродукції людини».

Адреса: Україна, 61002, м. Харків, вул. Алчевських, 47.

Тел.: +3805056625-34.

E-mail: oksana555olhovskaya@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-3602-3055.

*Мороз Уляна Юріївна* – студентка 3 курсу 2 медичного факультету Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380965948757.

E-mail: morozulana519@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-4302-178X.

*Мороз Катерина Леонідівна* – лікар УЗД діагностики КНП «Міська клінічна лікарня № 18» Харківської міської ради.

Адреса: Україна, 61110, м. Харків, вул. Краснодарська, 104.

Тел.: +380506785453.

E-mail: katrin9199@ukr.net.

ORCID: 0000-0003-3565-4058.