

ТЕРАПІЯ ЕНДОКРИННИХ ПОРУШЕНЬ ТА ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ В ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНИХ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Архипкіна Т. Л., Любимова Л. П., Зайцева Л. І.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків

На сьогодні синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) перемістився з ряду рідкісної патології в категорію надзвичайно поширених і соціально-значущих хвороб. Частота СПКЯ серед жінок репродуктивного віку коливається від 5 до 12%, а серед пацієнток з гіперандрогенією сягає 52,6% [1, 2]. У 31–75% випадків СПКЯ є причиною ендокринної неплідності [3]. Не дивлячись на значний прогрес в розумінні механізмів розвитку СПКЯ, дотепер існує декілька теорій, кожна з яких має право на самостійне існування, хоча жодна з них не пояснює всього різноманіття клінічних і морфологічних форм даного захворювання. Проте, багато авторів припускають, що всі представлені теорії розвитку СПКЯ можуть бути об'єднані «під прапором» первинної інсулінорезистентності (ІР) [4].

Відсутність єдиної думки фахівців відносно причин виникнення СПКЯ призводить до того, що до теперішнього часу терапія, спрямована на різні ланки патологічного процесу, має симптоматичний характер, а індивідуальний комплекс лікувальних заходів розробляється в залежності від наявності або відсутності ІР та від бажання пацієнтки мати вагітність.

На першому етапі лікування безплідних хворих із хронічною ановуляцією на тлі СПКЯ загальноприйнятим є використання кломіфену — антиестрогену, за хімічним складом подібного до синтетичного естрогену діетілстільбестролу, проте який

не має естрогенового впливу на організм (матку, піхву, грудні залози). Кломіфен зв'язується з рецепторами естрадіолу (E_2) гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, блокує негативний зворотний зв'язок між ендogenous естрогенами та аденогіпофізом, що призводить до підвищення рівнів фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів і, відповідно, до стимуляції фолікулогенезу. Проте що найменше у 40% хворих цим методом бажаного ефекту лікування досягти не вдається [5]. Все частіше з'являються роботи, які свідчать про гетерогенність патогенетичних механізмів формування СПКЯ та припускають, що у випадку резистентності до кломіфену винна наявність метаболічних порушень (незалежно від маси тіла) [6].

На сьогодні препаратом, що найбільш часто застосовується для нормалізації метаболічних порушень у хворих на СПКЯ є метформін. Механізм його дії при СПКЯ до кінця не вивчено, однак аналіз даних літератури показує, що зниження рівня інсуліну в сироватці крові та покращення чутливості до інсуліну супроводжується зменшенням активності яєчничкового ензиму $P450c17\alpha$ і, відповідно, андрогенів [7]. Зазвичай метформін застосовується для лікування ІР у хворих на СПКЯ з надмірною масою тіла, однак суперечливим залишається питання про доцільність його застосування у пацієнток зі СПКЯ та нормальною вагою. Існують також неоднозначні дані про вплив метфор-

міну на нормалізацію менструальної і генеративної функції у жінок зі СПКЯ. Якщо на думку одних дослідників [8], застосування метформіну призводить до нормалізації клінічних і поліпшення гормональних показників у пацієнок з надмірною масою тіла, то інші автори [9] наводять дані, які свідчать про позитивний вплив метформіну на нормалізацію менструальної і генеративної функції у хворих на СПКЯ незалежно від маси тіла.

Велика фармакотерапевтична група лікарських засобів, які використовуються при СПКЯ, за своєю дією спрямована на ті або інші етіопатогенетичні ланки. На сьогодні у комплексному лікуванні хворих з СПКЯ та нормальною масою тіла широко застосовують комбіновані оральні контрацептиви (КОК). Призначення КОК має за мету нормалізацію менструального циклу, редукцію гірсутизму, профілактику гіперпластичних процесів ендометрія, а також лікування безпліддя шляхом розвитку гебаунт-ефекта та підвищення чутливості до кломіфену. При лікуванні хворих зі СПКЯ перевагу віддають препаратам, до складу яких входять антиандрогени або гестагени з мінімальною андрогеновою активністю. Препарати останнього покоління містять в своєму складі гестагени, які мають властивість викликати регресію симптомів андрогенізації. Найбільш ефективні за клінічними даними є КОК, що містять дезогестрел, гестоден, норгестімат, діеногест, дроспіренон. Механізм дії КОК заснований на пригніченні синтезу ЛГ, підвищенні рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) та зниженні концентрації вільних андрогенів [10]. Вислов-

люється припущення, що КОК посилюють гіперінсулінемію (ГІ), дисліпідемію, підвищують ризик розвитку серцево-судинних захворювань та інсуліннезалежного цукрового діабету. Проте, численні дослідження, проведені в популяції, не виявили негативної дії КОК на чутливість до інсуліну. Крім цього відмічено значне зменшення в крові концентрацій загального та вільного тестостерону (Т) [11]. Таким чином, припущення про негативний вплив КОК на метаболічний гомеостаз у пацієнок з СПКЯ не є обґрунтованим. Всі ці препарати не можуть застосовуватися тривалий час та вимагають індивідуального підходу і визначення метаболічної інертності.

Ідеальний препарат для лікування СПКЯ повинен знижувати секрецію андрогенів в яєчниках, нормалізовувати метаболічні порушення і відновлювати овуляторні менструальні цикли. Однак, немає жодного методу (монотерапії), який був би спроможний впливати на всі клінічні та ендокринно-метаболічні прояви СПКЯ. Сьогодні лікування кломіфен-резистентних хворих з СПКЯ спрямовано на розробку схем адьювантної терапії, яка дозволяє досягти індукованої овуляції. У зв'язку з цим обговорюється можливість застосування в гінекологічній практиці поєднання гормонального лікування з медикаментозною терапією ІР [12].

Метою нашого дослідження було вивчення динаміки гормональних, метаболічних та клінічних показників під впливом різних схем терапії у хворих на СПКЯ з нормальною масою тіла та інсулінорезистентністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 38 інсулінорезистентних хворих на СПКЯ з нормальною масою тіла (індекс маси тіла $23,1 \pm 0,9$ кг/м²) віком від 18 до 29 років (середній вік — $26,1 \pm 0,2$ роки). Діагноз СПКЯ був вставлений на підставі наступних критеріїв: порушення менструального циклу, ановуляція, гіперандрогенія та кістозна дегенерація яєчників за даними ультразвукового дослідження. Усі паці-

єнтки скаржилися на безпліддя, яке зберіглося незважаючи на лікування кломіфеном. Контрольну групу склали 10 здорових жінок з нормальною репродуктивною функцією. Виявлення гіперінсулінемії та порушення вуглеводного обміну здійснювали за допомогою перорального глюкозотолерантного тесту (ГТТ), при якому визначали концентрацію інсуліну і глюкози натще та ко-

жні 30 хв. протягом 2 годин після прийому 75 г глюкози. Для визначення гормонального стану за допомогою наборів для імуноферментного аналізу досліджували базальні рівні ЛГ, ФСГ, Т, Е₂, імунореактивного інсуліну (ІРІ), ГЗСГ та розраховували індекс вільних андрогенів (ІВА) за формулою: (Т загальний/ГЗСГ) × 100 % [6].

На першому етапі, спрямованому на зменшення метаболічних і гормональних порушень та нормалізацію менструального циклу, використовувались три терапевтичні технології: призначення препарату з групи бігуанідів, естроген-гестагенного препарату, комбінації бігуанідів з естроген-гестагенним препаратом. На другому етапі роботи проводили індукцію овуляції.

В залежності від обраної терапевтичної технології хворі були розподілені на три групи: до першої увійшли 14 пацієток, які отримували метформін в дозі 500 мг два рази на добу; до другої — 12 пацієток, які проводили лікування регулоном з п'ятого дня менструального циклу. Серед естроген-гестагенних препаратів вибір пав на регулон завдяки низькій концентрації естрогенів (0,03 мг етинілестрадіолу) та ефективному гестагенному компоненту (0,15 мг де-

зогестрелу), який, за даними літератури, не викликає метаболічних порушень та має антиандрогенний ефект завдяки збільшенню ГЗСГ, що призводить до зменшення кількості вільного Т. До третьої групи увійшли 12 жінок, які одержували комбіновану терапію: метформін у дозі 500 мг два рази на добу та регулон за загальновідомою схемою одночасно.

На другому етапі лікування проводили стимуляцію овуляції за допомогою кломіфену в дозі 50–100 мг на добу з п'ятого по дев'ятий день самостійного або індукованого менструального циклу на протязі трьох місяців.

Критеріями якості лікування були зниження ІР, зменшення гіперандрогенії, нормалізація менструального циклу, настання вагітності.

Статистична обробка одержаних даних проводилася методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків. Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали за t критерієм Стьюдента. Розбіжності вважалися значущими при $P < 0,05$. Дані наведені як $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як наведено в таблиці 1, усі хворі на СПКЯ мають підвищений рівень ЛГ та збільшене співвідношення ЛГ/ФСГ. Середній рівень загального Т був істотно вищим, а Е₂ нижчим ніж в контрольній групі, що супроводжувалося підвищенням співвідношення Т/Е₂, та свідчило про наявність у них яєчникової гіперандрогенії. Разом з цим середній рівень ГЗСГ виявився значно нижчим ($p < 0,05$) порівняно до показників контрольної групи.

Вміст глюкози натще у всіх хворих був в межах норми, а її середній рівень не перевищував показники здорових обстежених. Разом з тим, у жінок з СПКЯ було відмічено підвищену глікемічну відповідь на навантаження глюкозою в порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Високі глікемічні відповіді при проведенні ГТТ у 11 (28,9%) хво-

рих були розцінені як порушення толерантності до глюкози. Середній рівень ІРІ натще вірогідно перевищував даний показник у контрольній групі, а при проведенні ГТТ у 23 (60,5%) обстежених відмічено збільшення секреції ІРІ на тлі стимуляції. Поєднання гіперглікемічної реакції на введення глюкози з виразною гіперінсулінемією може свідчити про відсутність регулюючого впливу ІРІ на рівень глюкози і вказувати на наявність ІР у обстежених хворих на СПКЯ.

На тлі лікування метформіном вірогідних відмінностей за середніми рівнями гонадотропінів, загального Т та Е₂ до і після лікування не виявлено (табл. 1). Проведений курс терапії призводив до значного підвищення ГЗСГ (з $32,4 \pm 3,1$ до $47,2 \pm 2,2$ нмоль/л; $P < 0,001$), тому, не дивлячись на відсутність змін загального Т, наприкінці

Результати гормональних досліджень до і після лікування інсулінорезистентних хворих з СПКЯ

Показник	Перша група (n = 14)		Друга група (n = 12)		Третя група (n = 12)		Контроль- на група (n = 10)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ЛГ, мМО/л	9,6 ± 0,8 ¹⁾	9,1 ± 0,7 ¹⁾	8,9 ± 0,6 ¹⁾	6,7 ± 0,4 ¹⁾²⁾	9,1 ± 0,6 ¹⁾	5,1 ± 0,3 ²⁾	4,3 ± 0,3
ФСГ, мМО/л	2,6 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,8 ± 0,2	2,9 ± 0,3	2,6 ± 0,1	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,1
ЛГ/ФСГ	3,5 ± 0,2 ¹⁾	3,0 ± 0,2 ¹⁾	3,2 ± 0,2 ¹⁾	2,3 ± 0,2 ¹⁾²⁾	3,4 ± 0,2 ¹⁾	1,8 ± 0,2 ²⁾	1,4 ± 0,1
T, нмоль/л	5,4 ± 0,2 ¹⁾	4,9 ± 0,2 ¹⁾	5,2 ± 0,2 ¹⁾	3,6 ± 0,2 ¹⁾²⁾	5,6 ± 0,3 ¹⁾	2,6 ± 0,2 ²⁾	2,2 ± 0,1
E ₂ , нмоль/л	0,22 ± 0,01 ¹⁾	0,24 ± 0,01 ¹⁾	0,21 ± 0,01 ¹⁾	0,34 ± 0,01 ¹⁾²⁾	0,24 ± 0,02 ¹⁾	0,41 ± 0,01 ¹⁾²⁾	0,76 ± 0,02
T/ E ₂	24,1 ± 2,1 ¹⁾	19,7 ± 1,7 ¹⁾	24,8 ± 2,1 ¹⁾	10,6 ± 1,4 ¹⁾²⁾	23,2 ± 1,8 ¹⁾	6,5 ± 1,0 ²⁾	3,9 ± 0,8
ГЗСГ, нмоль/л	32,4 ± 3,1 ¹⁾	47,2 ± 2,2 ¹⁾²⁾	30,9 ± 2,2 ¹⁾	39,4 ± 1,9 ¹⁾²⁾	30,5 ± 2,3 ¹⁾	55,7 ± 3,1 ²⁾	60,9 ± 3,8
ІВА, %	16,4 ± 2,1 ¹⁾	10,4 ± 1,5 ¹⁾²⁾	16,5 ± 1,7 ¹⁾	9,1 ± 0,9 ¹⁾²⁾	18,2 ± 1,9 ¹⁾	5,4 ± 0,9 ²⁾	3,4 ± 0,1

Примітка. ¹⁾ — значущість змін показників порівняно з контролем (P < 0,05); ²⁾ — значущість змін показників до та після лікування (P < 0,05).

лікування було відмічено зниження ІВА (з 16,4 ± 2,1 до 10,4 ± 1,5 %, P < 0,05). Лікування метформіном не мало істотного впливу на рівень глюкози натще та після стимуляції, проте супроводжувалося зниженням фонового рівня ІРІ (P < 0,02) та значним (P < 0,001) зменшенням інсулінових відповідей на навантаження глюкозою (табл. 2). Отримані дані узгоджуються з результатами більшості робіт, в яких вивчалися зміни гормональних та метаболічних показників у хворих на СПКЯ на тлі лікування метформіном [14].

Під час терапії метформіном хворі відзначили зменшення тривалості затримок менструацій. Хоча гормональний контроль за овуляцією ми не здійснювали, проте, за

даними дослідження базальної температури, овуляція була відсутня. Жодна з пацієток цієї групи не мала вагітності. Отримані нами результати співпадають з думкою авторів, які стверджують, що застосування метформіну сприяє нормалізації вуглеводного обміну, зниженню частоти порушень менструального циклу, проте не є достатнім для нормалізації менструальної і дітородної функції [15].

На тлі лікування регулоном у хворих виявлено вірогідне (P < 0,05) зниження ЛГ, загального Т (від 5,2 ± 0,2 до 3,6 ± 0,2 нмоль/л; P < 0,05), підвищення E₂ та ГЗСГ (від 30,9 ± 2,2 до 39,4 ± 1,9 нмоль/л; P < 0,05) і, як наслідок, зниження ІВА (від 16,5 ± 1,7 до 9,1 ± 0,9 %; p < 0,05), що свід-

Показники вуглеводного обміну на тлі лікування хворих з СПКЯ

Показник	Перша група (n = 14)		Друга група (n = 12)		Третя група (n = 12)		Контроль (n = 10)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ІРІ, мкОД/мл							
До навантаження глюкозою	13,6 ± 0,8 ¹⁾	11,2 ± 0,6 ¹⁾²⁾	13,9 ± 1,0 ¹⁾	12,9 ± 0,8 ¹⁾	14,2 ± 0,7 ¹⁾	10,1 ± 0,5 ²⁾	9,1 ± 0,7
Через годину після навантаження глюкозою	59,8 ± 1,9 ¹⁾	41,4 ± 2,2 ²⁾	54,2 ± 2,2 ¹⁾	50,1 ± 1,8 ¹⁾	58,7 ± 2,1 ¹⁾	42,4 ± 2,2 ²⁾	36,2 ± 2,1
Глікемія, ммоль/л							
0 хв	4,3 ± 0,2	4,0 ± 0,1	4,2 ± 0,1	4,1 ± 0,1	4,0 ± 0,2	3,9 ± 0,1	3,9 ± 0,1
60 хв	6,8 ± 0,2 ¹⁾	5,9 ± 0,2 ¹⁾²⁾	7,1 ± 0,2 ¹⁾	6,9 ± 0,2 ¹⁾	7,0 ± 0,2 ¹⁾	5,6 ± 0,2 ¹⁾²⁾	5,1 ± 0,1
120 хв	4,8 ± 0,2 ¹⁾	4,4 ± 0,2 ¹⁾	4,9 ± 0,2 ¹⁾	4,7 ± 0,2 ¹⁾	4,6 ± 0,2 ¹⁾	4,2 ± 0,2 ¹⁾	3,6 ± 0,2

Примітка. Те саме, що в табл. 1.

чить про виразний антиандрогенний ефект препарату (табл. 1). Проте, якщо його антиандрогенна дія була цілком передбаченою, то вплив на стан вуглеводного обміну потребував ретельного вивчення. Аналіз результатів ГТТ не виявив негативної дії препарату на метаболізм глюкози. В той же час, через три місяці застосування регулону у хворих зберігався підвищений рівень інсуліну натще та не відмічено вірогідного зниження рівня інсуліну, стимульованого глюкозою (табл. 2). На тлі терапії кожні 28–30 днів спостерігалася менструальноподібна реакція, яка тривала від трьох до п'яти днів. Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів, які відзначили високу ефективність препарату, відсутність побічної дії та негативного впливу на метаболізм глюкози, що дуже важливо при виборі гормональної терапії для лікування гіперандрогенії у інсулінорезистентних хворих на СПКЯ [16].

В сучасній літературі вже обговорюється можливість застосування у жінок без ожиріння з гіперандрогенією та гіперінсулініемією в якості доповнення до гормонотерапії лікарських засобів, що впливають на ІР [17]. Тому для нормалізації метаболічних по-

рушень та зниження гіперандрогенії третя група жінок отримувала комбіновану терапію. Застосування комбінованої терапії при лікуванні хворих з СПКЯ призводило до нормалізації секреції і співвідношення гонадотропних гормонів, зниження загального Т та зменшення андроген/естрагенових взаємовідносин у значно більшому ступені ніж окремо взятий препарат (табл. 1). Комбінована терапія не мала істотного впливу на рівень глюкози натще та після стимуляції, проте призводила до зниження ($P < 0,05$) рівня ІРІ натще та до значного ($P < 0,001$) зниження інсулінових відповідей на навантаження глюкозою (табл. 2). Слід зазначити, що даний варіант лікування призводив до найбільшого підвищення ГЗСГ і відповідно до зниження ІВА. Наслідком підвищеного рівня ГЗСГ було зниження вмісту вільних фракцій андрогенів, що є, безумовно, важливим для лікування хворих зі СПКЯ. На тлі терапії у всіх хворих мала місце відповідна менструальноподібна реакція.

Результати проведеного дослідження показали, що використання комбінації регулону і метформіну призводило не тільки до зниження рівня андрогенів, але й до нормалізації вуглеводного обміну.

Другим етапом лікування була стимуляція овуляції. На тлі лікування кломіфеном відновлення регулярного менструального циклу спостерігалося у чотирьох (28,6 %) пацієток першої групи, восьми (66,7 %) жінок другої групи та у 10 (83,3 %) хворих третьої групи. Овуляція мала місце в першій групі — у двох (14,3%), в другій — у чотирьох (33,3%), в третій — у семи (57,8%) пацієток. Вагітність настала у однієї (7,1%) пацієтки першої групи, у однієї (8,3%) пацієтки другої групи та у п'яти (41,7%) жінок третьої групи.

Проведене дослідження дозволяє зробити висновок, що для інсулінорезистентних хворих на СПКЯ з нормальною масою тіла, терапія, яка складається із застосуван-

ня комбінації метформіну, що знижує периферичну інсулінорезистентність, та низькодозованого естроген-гестагенного препарату регулону, який має антиандрогенний ефект та не має негативного впливу на метаболізм глюкози, є ефективним способом корекції метаболічних і гормональних порушень, нормалізує ритм менструацій, полегшує індукцію овуляції кломіфеном та призводить до відновлення фертильності у 47,1% пацієток.

Отримані дані узгоджуються з думкою деяких дослідників, які стверджують про доцільність використання комбінації естроген-гестагенної терапії з метформіном як етапу підготовки до індукції овуляції у даного контингенту хворих [17, 18].

ВИСНОВКИ

1. Монотерапія метформіном метаболічних порушень у інсулінорезистентних хворих з СПКЯ та нормальною масою тіла призводить до нормалізації вуглеводного обміну, зменшення гіперандрогенії за рахунок підвищення глобуліну, що зв'язує статеві гормони, проте не сприяє відновленню менструальної і дітородної функції.

2. Застосування регулону у хворих з СПКЯ супроводжується виразним антиандрогенним ефектом та не має негативного

впливу на метаболізм глюкози, що є дуже важливим при виборі гормональної терапії для інсулінорезистентних хворих.

3. Використання комбінації препаратів метформіну і регулону призводить до значного зниження рівня яєчникових андрогенів, нормалізує показники вуглеводного обміну та підвищує ефективність консервативної терапії при стимуляції овуляції в інсулінорезистентних хворих на СПКЯ з нормальною масою тіла.

ЛІТЕРАТУРА

1. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population [Text] / R. Azziz, K. S. Woods, R. Reyna [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2004. — Vol. 89, № 6. — P. 2745–2749.

2. Хайдарова Ф. А. Распространенность синдрома поликистозных яичников среди женщин фертильного возраста [Текст] / Ф. А. Хайдарова // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2009. — Т. 3, № 21. — С. 82–84.

3. Манухин И. Б. Синдром поликистозных яичников [Текст] / И. Б. Манухин, М. А. Геворкян, Н. Е. Кушлинский — М.: МАИ, 2004. — 192 с.

4. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии [Текст] / под ред. Е. М. Вихляевой. — М.: МИА, 2000. — 765 с.

5. Trent M. Fertility Concerns and Sexual Behavior in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Quality of Life / M. Trent, M. Rich, S. Austin // J. Pediatr. Adol. Gynecol. — 2003. — Vol. 16. — P. 33–37.

6. Манухин И. Б. Ановуляция и инсулинорезистентность [Текст] / И. Б. Манухин, М. А. Геворкян, Н. Б. Чагай. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 416 с.

7. Влияние метформина на эндокринологическую и репродуктивную функцию у женщин с синдромом поликистозных яичников [Текст] / Н. Г. Мишенева, Т. А. Назаренко, Н. Д. Фанченко [и др.] // Пробл. репродукции. — 2001. — Т. 7, № 3. — С. 8–11.

8. Mamamitsi-Puchner A. Novel follicular fluid factors influencing oocyte developmental potential in IVF: a review [Text] / A. Mamamitsi-Puchner // RBM Online. — 2006. — Vol. 12, Comp. 1. — P. 95–101.

9. Leptin during assisted reproductive cycles: the effect of ovarian stimulation and very early pregnancy [Text] / L. Unkila-Kallio, S. Andersson, H. A. Koistinen [et al.] // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 16, № 4. — P. 657–662.

10. Bronavalli S. Pharmacological therapy of Polycystic Ovary Syndrome [Text] / S. Bronavalli, D. Ehrmann // Clin. Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 50, № 1. — P. 244–254.

11. Insulin sensitivity in non-obese women with polycystic ovary syndrome treatment with oral contraceptives containing low-androgenic progestin [Text] / D. Cibula, G. Sindelka, M. Hill [et al.] // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17, № 1. — P. 76–82.

12. Elter K. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinil estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study [Text] / K. Elter, F. Durmusoglu, G. Imar // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17, № 7. — P. 1729–1737.

13. Abbas M. The use of metformin as first line treatment in polycystic ovary syndrome [Text] / M. Abbas, M. Gannon // Ir. Med. J. — 2008. — Vol. 101, № 2. — P. 51–53.

14. Effect of metformin on gonadotropin — induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome [Text] / V. De Leo, A. la Marca, A. Ditto [et al.] // Fertil. Steril. — 1999. — Vol. 72, № 2. — P. 282–285.

15. Чернуха Г.Е. Применение метформина для лечения больных с яичниковыми формами гиперандрогении и рецидивирующей гиперплазией эндометрия гипо-

тезы [Текст] / Г.Е. Чернуха, В.П. Сметник // Пробл. репродукции. — 2001. — Т. 7, № 1. — С. 36–40.

16. Антиандрогены в лечении гирсутизма у инсулинорезистентных больных синдромом поликистозных яичников [Текст] / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Е.И. Манухина, Л.Б. Студеная // Пробл. репродукции. — 2001. — Т. 8, № 5. — С. 44–46.

17. Тихомиров А.Л. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы [Текст] / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Міжнар. едокринол. журн. — 2007. — Т. 11, № 5. — С. 18–27.

18. Creatsas G. Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome [Text] / G. Creatsas, C. Koliopoulos, G. Mastorakos // Lipid profile. Ann. NY Acad. Sci. — 2000. — Vol. 90. — P. 245–252.

ТЕРАПІЯ ЕНДОКРИННИХ ПОРУШЕНЬ ТА ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ В ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНИХ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Архипкіна Т.Л., Любимова Л.П., Зайцева Л.І.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України», м. Харків

При лікуванні інсулінорезистентних хворих з СПКЯ та нормальною масою тіла прийом метформіну призводить до нормалізації вуглеводного обміну, зменшення гіперандрогенії, проте не сприяє відновленню менструальної і дітородної функції. Застосування регулону супроводжується виразним антиандрогенним ефектом та не має негативного впливу на метаболізм глюкози. Використання комбінації цих препаратів призводить до значного зниження рівня яєчникових андрогенів, нормалізує показники вуглеводного обміну та підвищує ефективність подальшої консервативної стимуляції овуляції.

К л ю ч о в і с л о в а: синдром полікістозних яєчників, гіперандрогенія, інсулінорезистентність, метформін, регулон.

ТЕРАПИЯ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Архипкина Т. Л., Любимова Л. П., Зайцева Л. И.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

При лечении инсулинорезистентных больных с СПКЯ и нормальной массой тела приём метформина приводит к нормализации углеводного обмена, уменьшению гиперандрогении, однако не способствует восстановлению менструальной и детородной функции. Применение регулона сопровождается выраженным антиандрогенным эффектом и не имеет отрицательного влияния на метаболизм глюкозы. Использование комбинации этих препаратов значительно снижает уровень яєчниковых андрогенов, нормализует нарушение углеводного обмена и повышает эффективность последующей консервативной стимуляции овуляции.

К л ю ч е в ы е с л о в а: синдром поликистозных яєчників, гіперандрогенія, інсулінорезистентність, метформін, регулон.

**THERAPY OF ENDOCRINE DISORDERS AND REPRODUCTIVE FUNCTION
RESTORATION IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND
INSULIN RESISTANCE**

T. L. Arkhykina, L. P. Liubimova, L. I. Zaitseva

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the AMS of Ukraine», Kharkiv

The treatment with metformin of insulin resistance patients with normal body weight and leads to normalizing carbohydrate metabolism reduction of hyperandrogenemia, however, does not bring to the norm the menstrual and fertility function. Application of regulon is accompanied by a pronounced antiandrogen effect and has no negative influence upon glucose metabolism. Combination of these preparations considerably reduces a level of ovarian androgens, normalizes disorders of carbohydrate metabolism and raises efficiency of the following conservative stimulation of ovulation.

Key words: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenemia, insulin resistance, metformin, regulon.