

ОГЛЯДИ

ОЖИРІННЯ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ. ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ ТЕРАПІЇ (огляд літератури та власні дані)*

Гончарова О. А.^{1,2}, Архипкіна Т. Л.², Любимова Л. П.²

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна;

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
oagoncharova18@gmail.com

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) залишається однією з найактуальніших ендокринопатій, що зумовлено як високою поширеністю цього захворювання, так і великою кількістю невирішених питань, пов'язаних із патогенезом, діагностикою та лікуванням даного симптомокомплексу [1]. Складність патогенезу СПКЯ полягає в його багатофакторності. Репродуктивні розлади, що виникають у жінок, які страждають на це захворювання, у більшості випадків не можна пояснити тільки порушеннями гормональної регуляції функції яєчників. На сьогодні доведено наявність тісного зв'язку СПКЯ з ожирінням (Ож), інсулінорезистентністю (ІР) та гіперінсулінемією (ГІ) [2], що дозволило по-новому поглянути на деякі питання патогенезу

та лікування захворювання [3]. Численні дані підтверджують, що у 50–80 % хворих на СПКЯ має місце надлишкова маса тіла (надлМТ) чи ожиріння, причому розподіл жирової тканини у 70 % цих жінок відбувається за андройдним типом [4]. Такий розподіл жирової тканини разом зі збільшенням її кількості значною мірою сприяє посиленню виразності й тяжкості фенотипу СПКЯ [5]. Ожиріння у хворих на СПКЯ погіршує клінічні, фізичні, психічні та сексуальні компоненти якості життя [6]. Ожиріння та надлМТ впливають не тільки на загальний стан здоров'я, але й значною мірою порушують репродуктивну функцію. Жінки з надлМТ та Ож більш схильні до ановуляції, безпліддя, аномальних маткових кровотеч, гіперплазії ендометрію

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначення ролі дефіциту та недостатності вітаміну D в розвитку дисфункції статевих залоз, обґрунтування підходів до їх терапії» (державний реєстраційний № 0119U102387).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 17.03.2022.

та ускладнень під час вагітності порівняно з жінками з нормальною масою тіла (нормМТ) [7]. Жирова тканина є одним із важливих місць активного продукування й метаболізму стероїдів, що забезпечується активністю ароматаз, котрі дозволяють конвертувати фракції циркулюючих андрогенів (андростендіон і тестостерон) в естрогени (естрон та естрадіол (E_2) відповідно), і таким чином утворюється третина циркулюючих естрогенів [8]. У жінок зі СПКЯ й абдомінальним типом Ож відзначається виражене зниження концентрації глобуліну, який зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) у сироватці крові, що призводить до підвищення концентрації вільних андрогенів, таких як тестостерон, дигідротестостерон і андростендіон [9]. Унаслідок периферичної конверсії андрогенів зростає рівень естрогенів й за механізмом негативного зворотнього зв'язку впливає на гіпофіз, що призводить до підвищення секреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пригнічення секреції фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та порушення співвідношення ЛГ/ФСГ. У свою чергу, підвищений рівень ЛГ супроводжується характерними змінами у фолікулярному апараті, підтримкою стану хронічної ановуляції та виникненням гіперпластичних процесів в ендометрії [10]. Окрім того, андрогени посилюють ліполіз, що веде до збільшеного вивільнення вільних жирних кислот [11]. За умов ІР та надлишку вільних жирних кислот порушується також обмін ліпідів і розвивається атерогенна дисліпідемія. Внаслідок уповільнення катаболізму тригліцеридів (ТГ) і багатих на ТГ ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) відбувається накопичення естерів холестерину в макрофагах, підвищення рівня модифікованого холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), що має високу здатність до окислення та проникнення в субендотеліальний простір судинної стінки та високу спорідненість із рецепторами ХС-ЛПНЩ. Усі ці властивості сприяють активному включенню малих щільних частинок ХС-ЛПНЩ у процес атерогенезу [12].

Поширеність ІР серед пацієток із гіперандрогенною дисфункцією яєчників над-

звичайно велика та, на думку ряду авторів, спостерігається у 90–100 % хворих із Ож й у 26–41 % — із нормМТ [13]. При СПКЯ ІР має вибіркового характеру і спостерігається тільки в деяких тканинах (у м'язовій та жировій), а тканини яєчників, надниркових залоз, печінки та шкіри зберігають нормальну чутливість до інсуліну [14]. Це означає, що в яєчниках компенсаторна ГГ істотно впливає на процеси, які залежать від інсуліну [15]. На формування гіперандрогенії (ГА) прямий вплив має інсулін, дія якого реалізується як через власні рецептори, так й через рецептори інсуліноподібного фактора росту, що виявлені в яєчниках. До того ж, у тканині яєчників під впливом інсуліну збільшується щільність рецепторів до ЛГ, активується мітотична активність тека-клітин, виникає гіперплазія стромы, посилюється стероїдогенез у бік переважання синтезу андрогенів [16]. Все це вказує на роль ГГ в патогенезі яєчникових форм ГА [18]. Збільшення синтезу андрогенів може також здійснюватися завдяки неспецифічному ефекту інсуліну, котрий полягає в його впливі на метаболізм глюкози, амінокислот і синтез ДНК, що підвищує життєздатність клітини і, як наслідок цього, посилює синтез гормонів [17]. Тобто ІР та вторинна ГГ впливають на всю палітру розладів, асоційованих зі СПКЯ, однак точна послідовність виникнення порушень та механізми розвитку залишаються нез'ясованими.

Звичайні терапевтичні дози гормональних препаратів, які призначаються для регуляції менструального циклу або індукції овуляції, нерідко бувають мало ефективними через масштабність і тяжкість виниклих розладів. У зв'язку з цим першим етапом лікування СПКЯ є досягнення мінімізації патологічного впливу надлишку жирової тканини на гомеостаз, без чого спроби відновлення репродуктивної функції часто не призводять до успіху [19]. Єдиним патогенетично обґрунтованим варіантом виконання цього завдання є зменшення загальної маси жирової тканини. Доведено, що будь-які терапевтичні втручання, що дозволяють знизити масу тіла на 5–10 %, покращують репродуктивні та метаболіч-

ні показники цих жінок [20]. Рекомендації щодо зниження маси тіла при СПКЯ не мають специфічності та не відрізняються від інших програм. За відсутності ефекту від модифікації способу життя протягом двох місяців рекомендується призначення медикаментозної терапії.

Останніми роками дослідники вивчають та обговорюють у науково-медичній літературі питання про доцільність застосування сенситаїзерів — лікарських засобів, що впливають на чутливість до інсуліну, чим знижують його рівень у сироватці крові. Значення цих препаратів важливе як для запобігання або компенсації метаболічних порушень, асоційованих із ІР та ГІ, так і для поліпшення репродуктивної функції [21]. На сьогодні препаратом, що найчастіше використовується при лікуванні репродуктивної патології у жінок зі СПКЯ та ІР, є метформін. Перші повідомлення про позитивну дію метформіну на метаболічні показники та репродуктивну функцію при СПКЯ опубліковані в 1994 році у Сполучених Штатах і з того часу безліч клінічних досліджень було проведено в цьому напрямку. Було встановлено, що основна метаболічна дія метформіну полягає в зниженні рівня глюкози в сироватці крові завдяки вторинному впливу на метаболізм інсуліну [22], пригніченню в печінці гліюконеогенезу та підвищенню чутливості периферичних тканин до інсуліну [15], що має позитивний метаболічний ефект на інсулінозалежні тканини, а саме, скелетні м'язи, жирову тканину, ендотелій судин та яєчники [15, 22]. Доведено, що метформін активно впливає на процеси метаболізму жирів, знижує рівень ТГ, уповільнює процеси ліполізу [23]. Окрім цього, результати проведених досліджень свідчать ще й про те, що через пряму дію метформіну на яєчники можливе відновлення менструального циклу, збільшення частоти овуляцій та настання вагітностей [24, 25].

У клініці ДУ ШПЕП нами було обстежено 128 жінок у віці від 20 до 30 років, яким на підставі критеріїв Світового консенсусу Європейського товариства репродукції людини і ембріології та Американського товариства репродуктивної медицини (Рот-

тердам, 2003) встановлено діагноз класичний фенотип СПКЯ. Хворі мали надлМТ і Ож (індекс маси тіла ($29,2 \pm 1,1$ кг/м²)). У обстежених реєструвалось збільшення ($P < 0,001$) показника обвід талії (ОТ), співвідношення ОТ/обвід стегон (ОС), що свідчило про андройдний тип розподілу жирової тканини; підвищення ($P < 0,001$) питомої ваги жирової маси та зниження ($P < 0,001$) питомої ваги м'язової тканини. Спостерігались притаманні для СПКЯ гормональні порушення: у 70,3 % пацієток рівень ЛГ перевищував 10 МО/л ($12,5 \pm 0,3$ МО/л), а рівень ФСГ був у межах норми ($2,8 \pm 0,1$ МО/л), що призводило до зростання співвідношення ЛГ/ФСГ ($4,4 \pm 0,2$). Відносна андрогенізація організму зазначена у вигляді зростання ($P < 0,001$) індексу вільних андрогенів (ІВА) за рахунок зниження ($P < 0,001$) вмісту ГЗСГ, а також збільшення ($P < 0,001$) співвідношення загального тестостерону (Тзаг.)/ E_2 , яке обумовлено посиленням ($P < 0,001$) секреції Тзаг. та зменшенням продукування E_2 ($P < 0,001$).

У 66,1 % жінок мали місце порушення толерантності до вуглеводів, у 61,7 % — ГІ, у 84,4 % — підвищення індексу ІР (НОМА-ІР). Середній рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) натще складав ($22,1 \pm 0,9$ мкОД/мл), а НОМА-ІР дорівнював ($4,4 \pm 0,2$). Наявні ГІ та ІР посилювали розлади гормонального гомеостазу, притаманні СПКЯ, що підтверджувалось прямою кореляційною залежністю між рівнями ІРІ натще та Тзаг. ($r = 0,562$; $P < 0,001$), ІВА ($r = 0,396$; $P < 0,001$) й засвідчувало прямий вплив інсуліну на продукцію андрогенів яєчниками. Зворотня залежність між ГЗСГ й ІМТ ($r = -0,712$; $P < 0,001$), ІРІ ($r = -0,345$; $P < 0,001$), Твл. ($r = -0,414$; $P < 0,001$) вказувала на опосередковану роль інсуліну в утворенні вільного андрогену шляхом пригнічення продукування ГЗСГ в печінці.

Дисліпідемія діагностувалась у 81,3 % обстежених жінок у вигляді гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та зниження рівнів холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Виявлялось істотне збільшення ($P < 0,01$) коефіцієнтів з ліпопротеїнами (ТГ/ХС-ЛПВЩ, ХС/ХС-ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ), які використовув-

ються для визначення нечутливості до інсуліну у хворих на СПКЯ.

Всі пацієнтки впродовж шести місяців отримували метформін в дозі 850 мг двічі на добу. Через три місяці від початку лікування відбувалось зниження ІВА ($P < 0,001$) внаслідок зменшення рівня Тзаг і зростання ГЗСГ. Така тенденція тривала до завершення терапії ($P < 0,001$). Окрім того, спостерігалось зниження ГІ та ІР, тенденція до зниження ТГ й підвищення рівня ХС-ЛПВЩ. Водночас, по завершенню зазначено лише тенденцію до зниження індексу маси тіла, коефіцієнта ОТ/ОС та питомої ваги жирової маси ($t = 1,94$; $P > 0,05$). Таким чином, вплив метформіну на зниження маси тіла й розподіл жирової тканини в жінок зі СПКЯ залишається суперечливим.

На сьогодні вважається за доцільне використання у хворих на СПКЯ з Ож та ІР препаратів з групи агоністів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), які були розроблені як доповнення до терапії зміни способу життя та до поєднання з пероральними протидіабетичними засобами для лікування цукрового діабету 2 типу. Доведено, що ці препарати покращують метаболізм глюкози, ліпідів, зменшують ризик серцево-судинних захворювань у порівнянні з іншими протидіабетичними засобами та сприяють зниженню маси тіла [26, 27]. Припускається, що вплив на масу тіла пов'язаний із зменшенням споживання їжі, в основному, за рахунок прямої гіпоталамічної дії гормону, а також за рахунок затримки спорожнення шлунку та інгібування перистальтики кишечника за допомогою зв'язування з рецепторами у шлунково-кишковому тракті [28].

Існують агоністи рецепторів GLP-1 короткої та тривалої дії. До аналога GLP-1 тривалої дії відноситься ліраглутид з періодом напіввиведення 13 годин, що робить його придатним для підшкірного введення один раз на день. Початкова доза ліраглутиду становить 0,6 мг на добу; через тиждень добова доза збільшується до 1,2 мг залежно від клінічної відповіді, а наступного тижня може бути збільшена до 1,8 мг на добу залежно від ефективності та за умов

відсутності небажаних явищ. Для максимального зниження маси тіла застосовують дози до 3 мг на добу, за допомогою яких досягається її зниження більш ніж на 5–15 % [29]. Поточні клінічні дослідження продемонстрували, що терапія ліраглутидом у хворих зі СПКЯ та ожирінням призводить до більш значного зменшення індексу маси тіла та обводу талії порівняно з метформіном [30], сприяє істотному зниженню рівнів вільного тестостерону, зростанню показника глобуліну, що зв'язує статеві гормони, та зменшенню об'єму яєчників [31, 32], а також асоціюється з поліпшенням циклічності менструальних циклів порівняно з плацебо [33].

Доведено, що важливою складовою успішного лікування метаболічних симптомів у хворих на СПКЯ є раціональність комбінації лікарських заходів. Все частіше з'являються дані про значне поліпшення метаболічних та гормональних показників після застосування комбінованої терапії ліраглутиду з метформіном. Так M. Jensterle et al. повідомили, що комбінація ліраглутиду з метформіном перевершувала ефективність ліраглутиду у зниженні ваги та концентрації андростендіону [34]. Проведений J. J. Ge et al. аналіз даних літератури показав, що комбінація ліраглутиду з метформіном проти монотерапії метформіном мала значні переваги в зниженні маси тіла, обводу талії, рівня глюкози та інсуліну натще [35].

Вплив на ендокринну систему у хворих на СПКЯ після комбінованого лікування також пов'язують із значним збільшенням втрати ваги та покращенням метаболічних параметрів. Не виключається й існування прямого позитивного впливу метформіну на андрогенний профіль, опосередкованого через регулювання оваріального стероїдогенезу. Водночас, крім впливу на класичну інсуліночутливу тканину, додавання метформіну також має сприятливу метаболічну дію частково за рахунок модуляції інкретинової осі, включаючи не тільки стимулюючий ефект GLP-1, але й посилення експресії рецепторів GLP-1 та інсулінотропних рецепторів [36]. Таким чином, ліраглутид у поєднанні з метформіном виявився

більш ефективним, ніж метформін, щодо розладів, притаманних СПКЯ, але залишаються невизначеними терапевтичні дози, при яких можливо уникнути побічних реакцій [35].

Безпека препаратів є одним із важливих питань при призначенні агоністів рецепторів GLP-1, метформіну або їх комбінації для лікування пацієнтів із СПКЯ та надмірною масою тіла/ожирінням. Як і при лікуванні метформіном, найчастішим побічним ефектом агоністів рецепторів GLP-1 є легкий або помірний дискомфорт у шлунково-кишковому тракті, який можна зменшити шляхом поступового титрування дози. Встановлено, що у хворих

на СПКЯ при застосуванні комбінації ліраглутид та метформін дози обох препаратів можуть бути знижені, що супроводжується зменшенням виникнення негативних реакцій. Проведені дослідження не виявили суттєвої різниці між частотою виникнення та ступенем тяжкості побічних ефектів, які виникають при терапії ліраглутидом, метформіном або їх комбінацією [37]. Отже, можна вважати, що агоністи рецептора GLP-1 є хорошим вибором для пацієнтів зі СПКЯ, ожирінням і резистентністю до інсуліну, при цьому залишається необхідність у додаткових високоякісних дослідженнях для подальшої оцінки ефективності даної групи препаратів.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. *Reprod Endocrinol* 2015;25: 32-52. <http://doi.org/10.18370/2309-4117.2015.25.32-52>.
- Bizoń A, Franik G, Niepsuj J, et al. *Clin Med* 2021; 10(17): 3941. <http://doi.org/10.3390/jcm10173941>.
- Ma Ruilin, Ding Xuesong, Wang Yanfang, et al. *Medicine* 2021;100(23): e26295. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000026295>.
- Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. *Hum Reprod Update* 2012;18(6): 618-637. <http://doi.org/10.1093/humupd/dms030>.
- Tatarchuk TF, Kosey NV, Tutchenko TM, Glamazda MI. *Reproductive Endocrinolog* 2020;(52): 18-22 <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.52.18-22>.
- Shisheghar F, Tehrani FR, Mirmira P, et al. *PLoS One* 2016; 11(10): 1-11. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0162911>.
- Cena H, Chiovato L, Nappi RE. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(8): e2695-e2709. <http://doi.org/10.1210/clinem/dgaa285>.
- Chen J, Shen S, Tan Y, et al. *J Ovarian Res* 2015;8: 11. <http://doi.org/10.1186/s13048-015-0139-1>.
- Reinehr T, Kulle A, Rothermel J, et al. *Endocr Connect* 2017;6(4): 213-224. <http://doi.org/10.1530/EC-17-0051>.
- Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. *BJOG* 2006;113(10): 1148-1159. <http://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00990.x>.
- Xu XF, De Pergola G, Bjorntorp P. *Endocrinology* 1991; 128(1): 379-382. <http://doi.org/10.1210/endo-128-1-379>.
- Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11): 4178-418. <http://doi.org/10.1210/jc.2016-2586>.
- Siklar Z, Berberoğlu M, Camtosun EKocaay P. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28(2): 78-83. <http://doi.org/10.1016/j.jpog.2014.05.006>.
- Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59(2): 141-154. <http://doi.org/10.1097/01.OGX.0000109523.25076.E2>.
- Diamanti-Kandarakis E, Xyrafis X, Boutzios G. *Panminerva Med* 2008;50(4): 315-325.
- Sozen I, Arici A. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55(5): 321-328. <http://doi.org/10.1097/00006254-200005000-00026>.
- Scott EE, Wolf CR, Otyepka M, et al. *Drug Metab Dispos* 2016;44(4): 576-590. <http://doi.org/10.1124/dmd.115.068569>.
- Rosenfield RL, Ehrmann DA. *Endocrin Rev* 2016;37(5): 467-520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>.
- Jeanes YM, Reeves S. *Nutr Res Rev* 2017;30(1): 97-105. <http://doi.org/10.1017/S0954422416000287>.
- Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. *Cochrane Database Systematic Rev* 2011;16(2). <http://doi.org/10.1002/14651858>.
- Matsuzaki T, Tungalagsuvd A, Iwasa T, et al. *Reprod Med Biol* 2017;16(2): 179-187. <http://doi.org/10.1002/rmb2.12026>.
- Livadas S, Anagnostis P, Bosdou JK, et al. *World J Diabetes* 2022; 13(1): 5-26. <http://doi.org/10.4239/wjd.v13.i1.5>.
- Bredella MA, McManus S, Misra M. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79: 199-203. <http://doi.org/10.1111/cen.12028>.
- Palomba S, Falbo A, Russo T, et al. *Hum Reprod* 2010; 25(4): 1005-1013. <http://doi.org/10.1093/humrep/dep466>.
- Arkhyphkina TL. *J Clin Experim Med Res* 2013;4(7): 445-451.
- Lyseng-Williamson KA. *Clin Drug Invest* 2019;39(8): 805-819. <http://doi.org/10.1007/s40261-019-00826-0>.
- Kushnarova NM, Zynych OV, Korpavchev VV. *Mіžnar Endokrinol Žurn* 2021;17(8): 637-645. <http://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246799>.

28. Sever MJ, Kocjan T, Pfeifer M, et al. *Eur J Endocrinol* 2014;170(3): 451-459. <http://doi.org/10.1530/EJE-13-0797>.
29. Vilsbøll T, Christensen M, Anders E, et al. *BMJ* 2012; 344. <http://doi.org/10.1136/bmj.d7771>.
30. Jensterle M, Kocjan T, Kravos NA, et al. *Endocr Res* 2015;40(3): 133-138. <http://doi.org/10.3109/07435800.2014.966385>.
31. Frøssing S, Nylander M, Chabanova E, et al. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(1): 215-218. <http://doi.org/10.1111/dom.13053>.
32. Papaetis GS, Filippou PK, Constantinidou KG, Stylianou CS. *Clin Drug Investig* 2020;40(8): 695-713. <http://doi.org/10.1007/s40261-020-00942-2>.
33. Nylander M, Frøssing S, Clausen HV, et al. *Reprod Biomed Onlin* 2017;35(1): 121-127. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.023>.
34. Jensterle M, Gorcar K, Janez A. *Exp Ther Med* 2016; 11(4): 1194-1200. <http://doi.org/10.3892/etm.2016.3081>.
35. Ge JJ, Wang DJ, Song W. *J Endocrinol Invest* 2022; 45(2): 261-273. <http://doi.org/10.1007/s40618-021-01666-6>.
36. Maida A, Lamont BJ, Cao X, Drucker DJ. *Diabetologia* 2011;54(2): 339-349. <http://doi.org/10.1007/s00125-010-1937-z>.
37. Ruilin M, Xuesong D, Yanfang W, et al. *Medicine* 2021; 100(23): e26295. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000026295>.

ОЖИРІННЯ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ. ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ ТЕРАПІЇ (огляд літератури та власні дані)

Гончарова О. А.^{1,2}, Архипкіна Т. Л.², Любимова Л. П.²

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна;

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
oagoncharova18@gmail.com

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — поширена ендокринна патологія із складним багатofакторним патогенезом, у значній мірі пов'язаним з ожирінням (Ож) за андройдним типом. Ож та надлишкова маса тіла (надлМТ), які мають місце у 50–80 % хворих на СПКЯ, не тільки впливають на загальний стан здоров'я, але й порушують репродуктивну функцію, метаболізм стероїдів із підвищенням рівнів вільних андрогенів, а внаслідок периферичної конверсії андрогенів — і зростанням рівня естрогенів. Андрогени посилюють ліполіз із накопиченням надлишку вільних жирних кислот і розвитком атерогенної дисліпідемії. Майже 90-100 % хворих на Ож мають інсулінорезистентність (ІР), на тлі якої розвивається компенсаторна гіперінсулінемія (ГІ). Загалом Ож, ІР та вторинна ГІ впливають на всю палітру розладів, асоційованих із СПКЯ. Тому важливим етапом лікування СПКЯ є зменшення загальної маси жирової тканини, і в цьому, окрім модифікації способу життя, провідну роль грає медикаментозна терапія. На сьогодні препаратом, що найчастіше використовується при лікуванні репродуктивної патології у жінок зі СПКЯ та Ож при наявності ІР, є метформін. Дані літератури та досліджень, проведених у клініці ДУ «ІПЕП» з обстеженням 128 жінок з класичним фенотипом СПКЯ й Ож за андройдним типом, ГІ й ІР, свідчать, що терапія метформіном призводить до зниження рівня глюкози в сироватці крові, підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну, покращення ліпідного спектру крові, зниження рівня тригліцеридів, зростання глобуліну, що зв'язує статеві гормони, зменшення гіперандрогенемії. Водночас, спостерігалась лише тенденція до зниження індексу маси тіла, співвідношення об'єму талії/об'єму стегон й питомої ваги жирової маси. Тобто вплив метформіну на зниження маси тіла та розподіл жирової тканини був недостатнім. На сьогодні вважається за доцільне використання у хворих на СПКЯ з Ож та ІР препаратів з групи агоністів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), які призводять до більш значного зменшення індексу маси тіла та об'єму талії порівняно з метформіном. З'являються дані про значне поліпшення метаболічних та гормональних показників, а також про відновлення циклічності менструальних циклів після застосування комбінованої терапії агоністом GLP-1 з метформіном. Дана комбінація також дає можливість використовувати більш низькі дози обох препаратів, що не супроводжується суттєвою різницею у частоті виникнення та ступені тяжкості можливих побічних ефектів в порівнянні з монотерапією агоністом GLP-1 або метформіном.

Ключові слова: ожиріння, синдром полікістозних яєчників, метформін, ліраглутид.

**OBESITY IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME.
PATHOGENETIC ASPECTS AND PERSPECTIVE DIRECTIONS OF THERAPY
(literature review with own data)**

O. A. Goncharova ^{1,2}, T. L. Arkhypkina ², L. P. Liubymova ²

¹ *Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

² *SI «Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine
oagoncharova18@gmail.com*

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder with a complex multifactorial pathogenesis, largely associated with android-type obesity (Ob). Ob and overweight, which occurs in 50–80 % of PCOS patients, not only affects overall health but also impairs reproductive function, steroid metabolism with increased levels of free androgens, and due to peripheral androgen conversion — and an increase in estrogen levels. Androgens increase lipolysis with the accumulation of additional free fatty acids and the development of atherogenic dyslipidemia. Almost 90–100% of patients with Ob have insulin resistance (IR), against which develops compensatory hyperinsulinemia (GI). In general, Ob, IR, and secondary GI affect the full range of disorders associated with PCOS. Therefore, an important step in the treatment of PCOS is to reduce the total mass of adipose tissue, and in this, in addition to lifestyle modifications, the leading role is played by drug therapy. Today, the most common used drug in the treatment of reproductive pathology in women with PCOS and Ob in the presence of IR is metformin. Literature data and practical experience conducted at the clinic of IPEP with a survey of 128 women with the classical phenotype of PCOS and Ob by android type, GI and IR indicate that metformin therapy leads to lower serum glucose, increased sensitivity of peripheral tissues to insulin improving the lipid spectrum of the blood, lowering triglycerides, increasing the globulin that binds sex hormones, reducing hyperandrogenemia. At the same time, there was just a tendency to reduce the body mass index, waist-to-hip ratio and the specific gravity of fat. That is, the effect of metformin on weight loss and adipose tissue distribution was insufficient. For today, it is considered appropriate to use glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonists in patients with PCOS with Ob and IR, which lead to a more significant decrease in body mass index and waist circumference compared to metformin. There are data on a significant improvement in metabolic and hormonal parameters, as well as the restoration of menstrual cycles after the use of combination therapy with GLP-1 agonist and metformin. This combination also makes it possible to use lower doses of both drugs, which is not accompanied by a significant difference in the frequency and severity of possible side effects compared with monotherapy with GLP-1 agonist or metformin.

Key words: obesity, polycystic ovary syndrome, metformin, liraglutide.