DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261808
УДК 618.2-059-039.71:618.177-071.1

Терапевтичні можливості прегравідарної підготовки у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі

Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: **обґрунтування та оцінювання удосконалення прегравідарної підготовки у жінок із поєднаними факторами безплідності в анамнезі.**
***Матеріали та методи*. Обстежено 102 жінки, у яких діагностовано одночасно два фактори безплідності – безплідності трубного походження та безплідності, пов'язаної з ановуляцією, спричиненою гіперпролактинемією та синдромом полікістозних яєчників. Усі пацієнтки були розподілені на групи залежно від схеми прегравідарної підготовки, яку отримували протягом трьох місяців: 1-а група (52 жінки) отримувала базову прегравідарну підготовку (дидрогестерон, фолієва кислота, метформін) у поєднанні з дієтою; 2-а група (50 пацієнток) – удосконалену схему прегравідарної підготовки (дидрогестерон, метилтетрагідрофолат, йодид калію, вітамін D_3, комплекс із міо-інозитолу та D-хіро-інозитолу) у поєднанні з дієтою. Достовірність для відносних величин оцінювали за методом кутового перетворення Фішера.**
***Результати*. У жінок 1-ї групи кількість випадків гестаційного діабету (30,8%) була дещо більшою, ніж у пацієнток 2-ї групи (20,0%), частота фетальної макросомії – достовірно вищою (19,2% та 10,0% осіб відповідно). Частота загрози раннього викидня в осіб 2-ї групи була значно нижчою (40,0%), ніж 1-ї групи (69,2%), загрози пізнього викидня – вдвічі нижчою (14,0% та 26,9% відповідно).**
***Висновки*. Запропонований комплекс предгравідарної підготовки у жінок із поєднаною формою безплідності (трубна безплідність та безплідність, пов'язана з ановуляцією), до якого входять інозитоли, сприяє більш значному зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень.**
Ключові слова: *прегравідарна підготовка, безплідність, інозитоли, метформін.*

Therapeutic options for pre-gravidary training in women with a history of combined infertility

L.E. Tumanova, O.V. Kolomiets

The objective: to substantiate and evaluate the improvement of pre-gravida preparation in women with a history of combined infertility factors.
***Materials and methods*.** We examined 102 women who were diagnosed with two factors of infertility simultaneously – infertility of tubal origin and infertility associated with anovulation caused by hyperprolactinemia and polycystic ovary syndrome. All patients were divided into groups according to the three-month pre-gravida preparation regimen: the 1st group (52 women) received basic pre-gravida preparation (dydrogesterone, folic acid, metformin) in combination with diet; the 2d group 2 (50 patients) – an improved scheme of pre-gravida preparation (dydrogesterone, methyl tetrahydrofolate, potassium iodide, vitamin D_3, a complex of myo-inositol and D-chiro-inositol) in combination with diet.
The reliability of relative values was evaluated by the Fisher angular transformation method.
***Results*.** In women of the 1st group the number of cases of gestational diabetes (30.8 %) was slightly higher than in patients of the 2nd group (20.0 %), the frequency of fetal macrosomia was significantly higher (19.2 % and 10.0 % persons, respectively). The incidence of early miscarriage in persons of the 2d group was significantly lower (40.0 %) than in the 1st group (69.2 %), the risk of late miscarriage was twice lower (14.0 % and 26.9 %, respectively).
***Conclusions*.** The proposed complex of pre-gravida preparation in the women with a combined form of infertility (tubal infertility and infertility associated with anovulation), which includes inositol, contributes to a greater reduction in the incidence of obstetric and perinatal complications.
Keywords: *pre-gravida preparation, infertility, inositol, metformin.*

Терапевтические возможности прегравидарной подготовки у женщин с сочетанным бесплодием в анамнезе

Л.Е. Туманова, Е.В. Коломиец

Цель исследования: обоснование и оценка усовершенствования прегравидарной подготовки у женщин с сочетанными факторами бесплодия в анамнезе.
***Материалы и методы*.** Обследовано 102 женщины, у которых диагностированы одновременно два фактора бесплодия – бесплодие трубного происхождения и бесплодие, связанное с ановуляцией, вызванной гиперпролактинемией и синдромом поликистозных яичников. Все пациентки были распределены на группы в зависимости от схемы преграви-

© The Author(s) 2022 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

дарной подготовки, получаемой в течение трех месяцев: 1-я группа (52 женщины) получала базовую прегравидарную подготовку (дидрогестерон, фолиевую кислоту, метформин) в сочетании с диетой; 2-я группа (50 пациенток) – усовершенствованную схему прегравидарной подготовки (дидрогестерон, метилтетрагидрофолат, йодид калия, витамин D_3, комплекс из мио-инозитола и D-хиро-инозитола) в сочетании с диетой.
Достоверность для относительных величин оценивали методом углового преобразования Фишера.
Результаты. У женщин 1-й группы количество случаев гестационного диабета (30,8%) было несколько большим, чем у пациенток 2-й группы (20,0%), частота фетальной макросомии – достоверно выше (19,2% и 10,0% соответственно). Частота угрозы раннего выкидыша у лиц 2-й группы была значительно ниже (40,0%), чем 1-й группы (69,2%), угрозы позднего выкидыша – вдвое ниже (14,0% и 26,9% соответственно).
Выводы. Предложенный комплекс предгравидарной подготовки у женщин с сочетанной формой бесплодия (трубное бесплодие и бесплодие, связанное с ановуляцией), в который входят инозитолы, способствует более значительному снижению частоты акушерских и перинатальных осложнений.
Ключевые слова: *прегравидарная подготовка, бесплодие, инозитолы, метформин.*

Проблема безплідності та невиношування вагітності не втрачає своєї актуальності. На сьогодні важливим завданням лікарів є збільшення вірогідності зачаття у природному циклі або з використанням ДРТ та покращення шансів на виношування здорової дитини. Керуючись принципами доказової медицини, спираючись на багаторічний досвід застосування певних протоколів, схем та препаратів, лікарі роблять неможливе [1, 41].

Сьогодні продовжується пошук фармакологічних субстанцій для патогенетичної терапії синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Сучасні підходи у лікуванні СПКЯ, спрямовані на корекцію інсулінорезистентності (метформін, піоглітазон), відновлення менструального циклу(комбіновані оральні контрацептиви, прогестероновмісні препарати) і овуляції (кломіфену цитрат, летрозол), зменшення проявів гіперандрогенії (спіронолактон, флутамід, хлормадинону ацетат, ципротерону ацетат), представляють собою симптоматичну терапію. Саме на корекцію метаболічних порушень зорієнтовані рекомендації щодо модифікації способу життя, які передбачають раціональне харчування, дозовані фізичні навантаження, а також додаткове вживання вітамінно-мінеральних комплексів, оскільки СПКЯ – це нейроендокринний розлад, який потребує постійної терапії супроводу [2, 40].

Як причина більше половини випадків безплідності ендокринного та поєднаного генезу (50–75%), СПКЯ підвищує ризик невиношування вагітності, а також таких пренатальних ускладнень, як гестаційний діабет, фетальна макросомія, гестаційна гіпертензія та прееклампсія. Унаслідок метаболічних, гормональних порушень пацієнтки з СПКЯ мають підвищений ризик ановуляторних циклів і входять до основної групи жінок, які змушені звертатись по допомогу у клініки з ДРТ [3, 39].

Поширеність метаболічного синдрому у хворих із СПКЯ у два рази вище, ніж у популяції: близько 22% жінок – у віці до 20 років і 53% жінок – від 30 до 39 років. Відомо, що ключову роль у патогенезі СПКЯ відіграють інсулінорезистентність (ІР) та гіперандрогенія (ГА). Створюється замкнене коло, при якому високий рівень андрогенів зумовлює формування абдомінального ожиріння та ІР. Остання у свою чергу призводить до компенсаторної гіперінсулінемії і знову зумовлює утворення андрогенів у яєчниках та корі надниркових залоз. При цьому тяжкі порушення чутливості до інсуліну у стані компенсаторної ГА діагностують не тільки у пацієнток з СПКЯ та ожирінням, але й у жінок з нормальною масою тіла. Це свідчить про те, що розвиток ІР не залежить від маси тіла [4, 38].

У той самий час наявність трубно-перитонеального чинника, разом із ендокринним, у генезі поєднаної безплідності також ускладнює перебіг вагітності за рахунок невиношування, що супроводжується передчасним розривом плодових оболонок, внутрішньоутробним інфікуванням плода. Тому поєднання обох цих факторів безплідності значно погіршує прогноз завершення вагітності.

Виходячи з викладеного вище, було вирішено удосконалити схему прегравідарної підготовки пацієнток, які мали поєднання ендокринного та трубно-перитонеального чинників безплідності.

Мета дослідження: обґрунтування та оцінювання удосконалення прегравідарної підготовки у жінок із поєднаними факторами безплідності в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були призначені курси прегравідарної підготовки 102 жінкам віком від 23 до 40 років, які мали поєднану безплідність, тобто поєднання гормонального (СПКЯ та гіперпролактинемія – ГП) і трубно-перитонеального факторів безплідності перед цією вагітністю. Як відомо, причиною безплідності ендокринного генезу найчастіше був СПКЯ або у поєднанні із ГП. СПКЯ у 75% супроводжувався метаболічним синдромом, ожирінням, ІР [5, 37].

Пацієнтки із поєднаною безплідністю були розподілені на дві групи залежно від того, яку схеми прегравідарної підготовки вони отримували:

- 1-а група – 52 жінки з поєднаною безплідністю, які отримували базову прегравідарну підготовку (дидрогестерон, фолієва кислота, метформін) у поєднанні з дієтою (контрольна група);
- 2-а група – 50 пацієнток з поєднаною безплідністю, які отримували для підготовки до вагітності розроблену нами схему (дидрогестерон, метилтетрагідрофолат, йодид калію, вітамін D_3, комплекс із міоінозитолу – 500 мг, D-хіро-інозитолу) у поєднанні з дієтою та стандартним лікуванням (основна група).

Курс допологової підготовки тривав не менше трьох місяців.

Далі протягом періоду гестації у вагітних обох груп оцінювали частоту виявлення гестаційного діабету, фетальної макросомії та частоту загрози раннього та пізнього викиднів.

Обидві групи пацієнток з поєднаною безплідністю отримували прегравідарну підготовку за різними схемами.

Контрольна група отримувала стандартну базову прегравідарну підготовку, основна група була підготовлена до вагітності за удосконаленою нами схемою з

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

урахуванням попередніх клініко-лабораторних даних пацієнток та направлена на профілактику можливих гестаційних ускладнень [6, 36].

Стандартна базова тримісячна прегравідарна підготовка включала:

1) дидрогестерон 10 мг 2 рази на день з 16-го до 27-го дня циклу,
2) фолієву кислоту 400 мкг на добу щоденно,
3) метформін по 1 таблетці (500 мг) тричі на день після їди.

І також рекомендовано було дотримуватись паралельно збалансованої дієти зі зниженою енергетичною цінністю.

Склад базової схеми прегравідарної терапії рекомендований багатьма міжнародними та вітчизняними клінічними протоколами та пояснювався багатьма факторами:

1) Усі пацієнтки з СПКЯ мають недостатність лютеїнової фази циклу (НЛФ), тому є необхідність у превентивній підготовці ендометрія з обов'язковим призначенням препаратів прогестерону у II фазу циклу. Такі жінки є цільовою групою для пролонгованої терапії прогестероном і потім – після отримання позитивного тесту на вагітність з метою профілактики ранніх та пізніх викиднів, а також передчасних пологів [7, 35].
2) Дефіцит фолієвої кислоти та асоційована з ним гіпергомоцистеїнемія під час вагітності є фактором ризику вроджених вад розвитку та дефектів нервової трубки плода, невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, гіпертонічних розладів, спонтанного аборту або мертвонародження, а також фолієводефіцитної анемії. Саме тому для всіх без винятку жінок обов'язковим є застосування фолатів із профілактичною метою, як на етапі прегравідарної підготовки, так і під час вагітності [6, 34]. В основну прегравідарну схему було включено стандартну фолієву кислоту у протокольній дозі – 400 мкг.
3) Вагітним 1-ї групи призначали в основній базовій схемі ще метформін, тому що всі вони мали у поєднанні із трубно-перитонеальним фактором безплідності ще і СПКЯ. Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після споживання їжі. Не стимулює секреції інсуліну і не справляє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

Метформін діє трьома шляхами:

- приводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну у м'язах, що сприяє поліпшенню периферійного захоплення та утилізації глюкози;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну здібність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT) [7, 33].

Незалежно від своєї дії на глікемію, метформін справляє позитивний ефект на метаболізм ліпідів. Він знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Було приділено особливу увагу вивченню дії ефектів метформіну на попередження розвитку гестаційного діабету і фетальної макросомії у комплексі зі стандартною прегравідарною підготовкою у пацієнток з поєднаною безплідністю.

Основна (2-а) група жінок, яка мала поєднану безплідність в анамнезі, отримувала удосконалену нами схему прегравідарної підготовки, а саме:

1) 5-метилтетрагідрофолат – 600 мкг 1 раз на добу щоденно,
2) йодид калію – 200 мкг 1 раз на добу щоденно,
3) вітамін D_3 – 100 мкг (4000 МО) 1 раз на добу щоденно,
4) дидрогестерон 10 мг – 2 рази на день з 16-го до 27-го дня циклу,
5) комплекс із міо-інозитолу – 500 мг, D-хіро-інозитолу – 12,5 мг застосовували по 4 капсули на добу (2 – уранці і 2 – увечері).

І також рекомендовано було дотримуватись паралельно збалансованої дієти зі зниженою енергетичною цінністю.

1) Було вирішено призначити жінкам із поєднаною безплідністю 5-метилтетрагідрофолат (5-МТГФ) – сучасну активну форму фолієвої кислоти. Згідно з результатами наших досліджень, ця категорія пацієнток має великий відсоток вроджених тромбофілій високого ризику та генетичних порушень фолатного циклу. Так, гетерозиготи мутантного гена MTHFR 677 виявляли у 66,7% вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі.

5-МТГФ сприяє нормалізації фолатного обміну, репродуктивної функції у жінок. Ця форма відрізняється 100% біодоступністю незалежно від наявності мутації гена MTHRR (поліморфізм C677T), через яку засвоювання фолатів із їжі неможливо. Ця активна форма надзвичайно важлива саме для пацієнток із СПКЯ, у яких цей генний поліморфізм спостерігається у 4 рази частіше, ніж у цілому в популяції [8, 20, 32].

2) Було враховано те, що у 30% пацієнток із СПКЯ та ГП діагностовано гіпотиреоз, а маніфестний гіпотиреоз не тільки знижує фертильність жінки, але й негативно впливає на перебіг вагітності та здоров'я плода. Для профілактики гіпотиреозу жінкам, які планують вагітність, рекомендували вживати препарати йоду по 150–200 мкг щоденно не менш ніж за три місяці до вагітності.

Не слід призначати препарати йоду при гіпотиреозі, причиною якого є аутоімунний тиреоїдит. У такому разі необхідно використовувати препарати гормонів щитоподібної залози. При ТТГ ≥ 4 мМО/л незалежно від наявності або відсутності антитіл показана терапія левотироксином.

3) На сьогодні існує достатньо доказів того, що порушення D-вітамінного статусу в організмі жінки призводить до порушень менструальної функції, статевого дозрівання, безплідності, передчасного виснаження яєчників, патології вагітності. Установлено, що дефіцит вітаміну D підвищує ризик виникнення системних інфекцій та погіршує імунну відповідь організму.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Дефіцит вітаміну D особливо часто виявляють у жінок, у яких СПКЯ поєднується з ожирінням. Існує думка, що ожиріння може призводити до зменшення рівня циркулюючого у крові вітаміну D через затримку його у жировій тканині. А зв'язок цього мікроелемента із розвитком ІР ще більше погіршує прогноз у таких пацієнток [10, 22, 30]. Проведені дослідження також свідчать, що у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі, які не вживали вітаміну D під час вагітності, у 40% випадків діагностували D-недостатність, а у 60% жінок – D-дефіцит. Рекомендована доза вітаміну D_3 для пацієнток з СПКЯ у 2 рази вище, ніж середньотерапевтична і становить 4000 МО.

4) Для підтримки ІІ фази циклу та підготовки ендометрія до імплантації обов'язковим є призначення препаратів прогестерону.

5) На сьогодні перспективним напрямком у профілактиці і лікуванні симптомів СПКЯ, а також зумовленої цим синдромом безплідності, вважається застосування інозитолів. При цьому найбільш цікавим напрямком можна вважати включення цього мікронутрієнта у програму прегравідарної підготовки і підтримки вагітності у таких пацієнток [11, 19, 29].

Проведені дослідження встановили, що 33,3% вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі мали гестаційний діабет, тому пацієнткам 2-ї групи у схему прегравідарної підготовки було включено ще інозитоли для того, щоб профілактувати у них такі гестаційні ускладнення, як гестаційний діабет і фетальна макросомія.

D-хіро-інозитол (ДХІ) та міо-інозитол (МІ) – два з дев'яти ізомерів інозитолу, які входять до складу інозитолових фосфогліканів та є медіаторами дії інсуліну [12, 23, 28].

В організмі людини більше 95% інозитолів знаходиться у формі МІ, який є депо інозитолів. Із МІ відбувається синтез інозитолових похідних, які беруть участь у сигнальних каскадах, у тому числі і ДХІ. Останній синтезується із МІ за допомогою спеціального ферменту епімерази і бере участь у передачі внутрішньоклітинного сигналу від рецептора інсуліну.

Співвідношення МІ/ДХІ є тканинноспецифічним. У яєчниках (фолікулярній рідині) у здорових жінок воно становить 100:1, у той самий час як у пацієнток з СПКЯ -0,2-1. При цьому у репродуктивних органах, таких, як яєчник, МІ регулює поглинання глюкози і бере участь у сигналізації ФСГ, у той самий час як ДХІ – у процесі інсулін-опосередкованого синтезу андрогенів. Важливою відмінністю ДХІ від МІ є те, що, входячи до складу інозитолових фосфогліканів, він опосередковує дію інсуліну на клітини, а також бере участь у реалізації терапевтичних ефектів метформіну [13, 18, 27].

МІ разом з іонами кальцію і магнію здійснює передачу сигналу від інсулінового рецептора усередину клітин різних тканин . Ці внутрішньоклітинні процеси приводять до підвищення експресії транспортера глюкози, ініціюють процеси адсорбції рецептора інсуліну, тим самим стимулюючи перероблення вуглеводів і жирів для підтримки енергетичного метаболізму клітини і необхідних для зниження ризику виникнення ІР, цукрового діабету, надмірної маси тіла і ожиріння [14, 24, 26].

Обмін ДХІ і МІ порушується на фоні ІР, у тому числі у пацієнток з СПКЯ. Описано комплекс взаємодії між порушеннями обміну ДХІ і МІ, СПКЯ, порушеннями овуляції, ожирінням, асоційованими з багаточисельними порушеннями гормональної активності. Додаткове вживання ДХІ та МІ сприяє підвищенню чутливості клітин до інсулину та нормалізації метаболізму андрогенів. Це підтримує нормальний гормональний баланс у жінок, нормалізує овуляцію і покращує стан статевих клітин [15, 17, 25].

Використання комбінації МІ+ДХІ дозволяє досягнути позитивної динаміки у зниженні надмірної маси тіла, нормалізації рівнів ліпідів, глюкози і інсуліну у крові, відновленні овуляторного менструального циклу, підвищенні якості ооцитів, сприяє профілактиці гестаційного діабету у вагітних і макросомії у плода. ДХІ більш ефективний, ніж МІ, у зниженні ризику виникнення фолат-резистентних дефектів нервової трубки [16, 26].

Жінкам обох груп, які мали поєднану безплідність в анамнезі, на етапі прегравідарної підготовки проводили санацію сечових шляхів і/або інших вогнищ хронічної інфекції (антибактеріальна терапія, фітотерапія тощо).

Достовірність для відносних величин оцінювали за методом кутового перетворення Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних щодо метаболічних гестаційних ускладнень у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах зафіксував, що пацієнтки, які отримували удосконалену нами схему з інозитолами (2-а група), порівняно з жінками, у яких застосовували стандартний терапевтичний комплекс з метформіном (1-а група), мали кращі показники.

Так, частота виявлення гестаційного діабету (ГД) у 1-й групі була на третину вища (30,8%), ніж у 2-й групі (20,0%) (таблиця).

Фетальну макросомію плода діагностували у жінок 1-ї групи вдвічі частіше (19,2%), ніж у 2-й групі (10,0%).

Отже, застосування інозитолів у схемі прегравідарної підготовки справляє кращий клінічний ефект щодо профілактики метаболічних гестаційних ускладнень, ніж призначення стандартних схем.

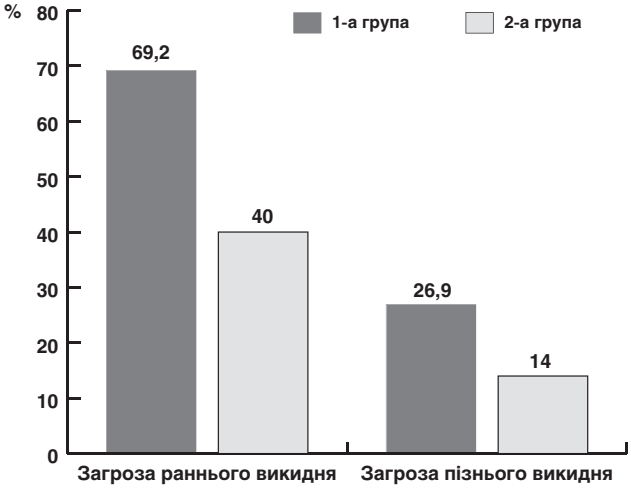
За оцінюванням даних щодо невиношування у першій половині вагітності у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах, встановлено, що пацієнтки, які отримували удосконалену нами схему з інозитолами (2-а група), порівняно з жінками, у яких

Метаболічні гестаційні ускладнення у вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах, абс. число (%)

Група	Кількість вагітних, n=102	Гестаційний діабет	Фетальна макросомія
1-а	52	16(30,8)	10 (19,2)
2-а	50	10 (20) *	5(10) *

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показників 1-ї групи, p<0,05.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)



Гестаційні ускладнення, пов'язані із невиношуванням у першій половині вагітності, у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах, %

застосовували стандартний терапевтичний комплекс з метформіном (1-а група), мали кращі показники. Це пояснюється індивідуальним ретельним підходом до кожної ланки удосконаленої прегравідарної підготовки у жінок із поєднаною безплідністю.

Слід відзначити, що з часу настання вагітності (з позитивного сечового тесту) жінки обох груп відновлювали вживання дидрогестерону 10 мг у профілактичній дозі 2 рази на день до 24 тиж вагітності.

Отже, загроза раннього викидня у 2-й групі була значно меншою (40,0%), ніж у 1-й групі (69,2%) (рисунок). І частота загрози пізнього викидня у жінок 2-ї групи була майже вдвічі нижчою (14,0%), ніж у 1-й групі (26,9%). Зниження частоти загрози раннього та пізнього викиднів у пацієнток основної групи можна пояснити як застосуванням удосконаленої схеми прегравідарної підготовки, так і подальшим призначенням розробленої нами схеми індивідуальної підтримки вагітності у цих жінок.

Отже, все це дає можливість профілактувати гестаційні ускладнення щодо невиношування у жінок із поєднаною безплідністю при багатофакторному підході до комплексної терапії прегравідарної підготовки.

ВИСНОВКИ

1. Застосування удосконаленої схеми прегравідарної підготовки дозволило позитивно вплинути на перебіг вагітності у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі. Так, частота гестаційного діабету у вагітних основної групи була на третину нижчою (20,0%), ніж у контрольній групі (30,8%), у якій застосовано стандартну схему прегравідарної підготовки. Фетальну макросомію плода виявляли у жінок основної групи вдвічі рідше (10 % проти 19,2 %).

2. Загрозу раннього викидня у жінок основної групи фіксували значно менше (40 %), ніж у жінок контрольної групи (69,2 %), а загрозу пізнього викидня у жінок основної групи – майже вдвічі рідше (14,0%), ніж у контрольній групі (26,9%).

Відомості про авторів

Туманова Лариса Євгенівна – Відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-4202-943X

Коломієць Олена Володимирівна – Відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044)483-22-31. *E-mail: doct_helen@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-4511-1663

Information about the authors

Tumanova Larysa E. – Department of Prevention and Treatment of Pus-Inflammatory Diseases in Obstetrics State Institution «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0002-4202-943X

Kolomiiets Olena V. – Department of Prevention and Treatment of Pus-Inflammatory Diseases in Obstetrics, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-22-31. *E-mail: doct_helen@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-4511-1663

ПОСИЛАННЯ

1. Bizzarri M, Fuso A, Dinicola S, Cucina A, Bevilacqua A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. Expert Opin Drug Metabol Toxicol. 2016;12(10):1181-96. doi: 10.1080/17425255.2016.1206887

2. Paul C, Laganà AS, Maniglio P, Triolo O, Brady DM. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. Gynecol Endocrinol. 2016;32(6):431-8. doi: 10.3109/09513590.2016.1144741

3. Santamaria A, Giordano D, Corrado F, Pintaudi B, Interdonato ML, Di Vieste G, et al. One-year effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome. Climacteric. 2012;15(5):490-5. doi: 10.3109/13697137.20 11.631063

4. Celentano C, Matarrelli B, Mattei PA, Pavone G, Vitacolonna E, Liberati M. Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes mellitus. Current Diabetes Reports. 2016;16(3):30. doi: 10.1007/s11892-016-0726-6

5. D'Anna R, Di Benedetto A, Scilipoti A, Santamaria A, Interdonato ML, Petrella E, et al. Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes in obese pregnant women: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol., 2015;126(2):310-5. doi: 10.1097/aog.0000000000000958

6. D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, Caruso C, Cannata ML, Interdonato ML, et al. Myo-inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care. 2013;36(4):854-7. doi: 10.2337/dc12-1371

7. Santamaria A, Di Benedetto A, Petrella E, Pintaudi B, Corrado F, D'Anna R, et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;29(19):1-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1121478

8. Zheng X, Liu Z, Zhang Y, Lin Y, Song

J, Zheng L, Lin S. Relationship between myo-inositol supplementary and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Med. 2015;94(42):e1604. doi: 10.1097/MD.0000000000001604
9. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. Reprod BioMed Online. 2016;33(6):770-80. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024
10. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. Gynecol Endocrinol. 2012;28(7):509-15. doi: 10.3109/09513590.2011.650660
11. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. Int J Endocrinol. 2016;2016:1-12. doi: 10.1155/2016/1849162
12. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Human Reprod Update. 2012;18(6):618-37. doi: 10.1093/humupd/dms030
13. Palomba S, Santagni S, Falbo A, Battista G, Sala L. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. Int J Women's Health. 2015;7:745-63. doi: 10.2147/IJWH.S70314
14. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11:56 doi: 10.1186/1477-7827-11-56
15. Hadjiconstantinou M, Mani H, Patel N, Levy M, Davies M, Khunti K, et al. Understanding and supporting women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study in an ethnically diverse UK sample. Endocrine Connections. 2017;6(5):323-30. doi: 10.1530/EC-17-0053
16. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril.2012;97(1):225-30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.022
17. Nestler JE, Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. Gynecol Endocrinol. 2015;31(7):501-5. doi: 10.3109/09513590.2015. 1054802
18. Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenga S, D'Anna R, Lanzone A, Soulage C, et al. Results from the international consensus conference on myo-inositol and d-chiro-inositol in obstetrics and gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;195:72–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.024
19. Muscogiuri G, Palomba S, Laganà AS, Orio F. Current insights into inositol isoforms, mediterranean and ketogenic diets for polycystic ovary syndrome: from bench to bedside. Curr Pharm Des. 2016;22(36):5554-7. doi: 10.2174/1381612826661607 20160634
20. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Brown J, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome (Protocol). Cochrane Database of Syst Rev. 2016;9:CD012378. doi: 10.1002/14651858.CD0 12378
21. Fruzzetti F, Perini D, Russo M, Bucci F, Gadducci A. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Gynecol Endocrinol. 2016;33(1):39-42. doi: 10.1080/09513590. 2016.1236078
22. Genazzani AD, Santagni S, Ricchieri F, Campedelli A, Rattighieri E, Chierchia E, et al. Myo-inositol modulates insulin and luteinizing hormone secretion in normal weight patients with polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(5):1353-60. doi: 10.1111/jog.12319
23. Genazzani AD, Prati A, Santagni S, Ricchieri F, Chierchia E, Rattighieri E, et al. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. Gynecol Endocrinol. 2012;28(12):969-73. doi: 10.3109/09513590.2012.685205
24. Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. Gynecol Endocrinol. 2013;29(4):375-9. doi: 10.3109/09513590.2012.743020
25. Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and d-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. Gynecol Endocrinol. 2014;30(3):205-8. doi: 10.3109/09513590.2013.860120
26. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and d-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16(5):575-81.
27. Benelli E, Del Ghianda S, Cosmo C, Di Tonacchera M. A combined therapy with myo-inositol and d-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. Int J Endocrinol. 2016;2016:3204083. doi: 10.1155/2016/3204083
28. Pkhaladze L, Barbakadze L, Kvashilava N. Myo-inositol in the treatment of teenagers affected by PCOS. Int J Endocrinol. 2016;2016:1473612. doi: 10.1155/2016 /1473612
29. Ozay AC, Emekci OO, Okyay RE, Cagliyan E, Kume T, Gulekli B. Different effects of myo-inositol plus folic acid versus combined oral treatment on androgen levels in PCOS women. Int J Endocrinol. 2016;2016:3206872. doi: 10.1155/2016/ 1473612
30. Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon JP. Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. Reprod Sci. 2014;21(7):854-8. doi: 10.1177/19337191 13518985
31. Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. Endocrine J. 2014;61(2):111-7. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0423
32. Lagan AS, Barbaro L, Pizzo A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with d-chiro-inositol. Arch Gynecol Obst. 2015;291(5):1181-6. doi: 10.1007/s00404-014-3552-6
33. Muscogiuri G, Palomba S, Lagan AS, Orio F. Inositols in the treatment of insulin-mediated diseases. Int J Endocrinol. 2016;2016:3058393. doi: 10.1155/2016/ 3058393
34. Isabella R, Raffone E.Does ovary need d-chiro-inositol? J Ovarian Research. 2012;5(1):14 doi: 10.1186/1757-2215-5-14
35. Laganà AS, Sapia F, La Rosa VL, Vitale SG. Comment on 'inositols: from physiology to rational therapy in gynecological clinical practice'. Exp Opin on Drug Metabol Toxicol. 2016;12:1527. doi: 10.1080/17425255.2016.1248598
36. Marshall JCAD. All women with PCOS should be treated for insulin resistance. Fertil Steril. 2012;97:18-22. doi: 10.1055/s-2007-4141016294
37. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. Hum Reprod. 2016;31(11):2619-31. doi: 10.1093/humrep/dew243
38. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. Ann of Transl Med. 2014;2(6):56. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.15
39. Naderpoor N, Shorakae S, Courten B De, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycysticovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2015;21(5):560-74. doi: 10.1093/humupd/dmv025
40. Misso ML, Costello MF, Garrubba M, Wong J, Hart R, Rombauts L, et al. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2013;19(1):2-11. doi: 10.1093/humupd/dms036
41. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. British J Obst Gynaecol. 2018;125(3):299-308. doi: 10.1111/1471-0528.14754

Стаття надійшла до редакції 16.03.2022. – Дата першого рішення 21.03.2022. – Стаття подана до друку 18.04.2022

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)