

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**Международный
эндокринологический журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 15, № 8, 2019

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO



journals.urau.ua



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 15, № 8, 2019

DOI: 10.22141/2224-0721.15.8.2019
ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою Вищого державного навчального за-
кладу ІV рівня акредитації «Буковинський державний медичний
університет» МОЗ України від 28.11.2019 р., протокол № 4

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 19313-9/113 ПР. Видано Державною
реєстраційною службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,46
Тираж 3000 прим. Зам. 2019-iej-104.

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного
ендокринологічного журналу»)
<http://iej.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ПРАТ «Поліграфсервіс»
Вул. Червоні ряди, 14, м. Харків, 61012

Головний редактор
Паньків Володимир Іванович

Науковий редактор
Бойчук Тарас Миколайович

Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Лучицький Є.В. (Київ)
Большова О.В. (Київ)	Маньківський Б.М. (Київ)
Бондаренко В.О. (Харків)	Мітченко О.І. (Київ)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Пасечко Н.В. (Тернопіль)
Веселовська З.Ф. (Київ)	Пашковська Н.В. (Чернівці)
Власенко М.В. (Вінниця)	Перцева Н.О. (Дніпро)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Поворознюк В.В. (Київ)
Гончарова О.А. (Харків)	Полторак В.В. (Харків)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)	Резніков О.Г. (Київ)
Зелінська Н.Б. (Київ)	Сергієнко В.О. (Львів)
Іващук О.І. (Чернівці)	Сергієнко О.О. (Львів)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Сіренко Ю.М. (Київ)
Кирилюк М.Л. (Київ)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)
Козаков О.В. (Харків)	Соколова Л.К. (Київ)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Тронько М.Д. (Київ)
Корпачов В.В. (Київ)	Урбанович А.М. (Львів)
Кравченко В.І. (Київ)	Хижняк О.О. (Харків)
Кравчун Н.О. (Харків)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Редакційна рада

Ісмаїлов С.І. (Ташкент, Республіка Узбекистан)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Мельниченко Г.А. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)	Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція)
Свириденко Н.Ю. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Шестакова М.В. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Prof. Agaçi F. (Тірана, Албанія)	Prof. Szabolcs I. (Будапешт, Угорщина)
Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)	Prof. Tatoń J. (Варшава, Польща)
Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)	Prof. Tkáč I. (Кошице, Словаччина)
Prof. Holick M. (Бостон, США)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
	Prof. Zimmet P. (Мельбурн, Австралія)

Відповідальні секретарі:

Павлуник Іван Іванович,
Паньків Іван Володимирович

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2019
© Заславський О.Ю., 2019



International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

*Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology*

Volume 15, № 8, 2019

DOI: 10.22141/2224-0721.15.8.2019

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
Tel. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 11.07.2019 № 975

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (28.11.2019, Protocol № 4)

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 19313-9113IIP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 10,46
Circulation 3000. Order 2019-iej-104.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Editorial board

of the International Journal of Endocrinology)

<http://iej.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O. Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Poligrafservice PJSC,

Chervoni Riady Str., 14, Kharkiv, 61012

Editor-in-Chief

Volodymyr Ivanovych Pankiv

Science Editor

Taras Mykolaiovych Boychuk

Editorial Board

Bobyriova L. Ye. (Poltava)

Bolshova O. V. (Kyiv)

Bondarenko V. O. (Kharkiv)

Vernyhorodskiy V. S.
(Vinnytsia)

Veselovska Z. F. (Kyiv)

Vlasenko M. V. (Vinnytsia)

Gendeleka H. F. (Odesa)

Goncharova O. A. (Kharkiv)

Didushko O. M.
(Ivano-Frankivsk)

Zelinska N. B. (Kyiv)

Ivashchuk O. I. (Chernivtsi)

Karachentsev Yu. I. (Kharkiv)

Kyryliuk M. L. (Kyiv)

Kozakov O. V. (Kharkiv)

Komisarenko Yu. I. (Kyiv)

Korpachev V. V. (Kyiv)

Kravchenko V. I. (Kyiv)

Kravchun N. O. (Kharkiv)

Luchytskyi Ye. V. (Kyiv)

Mankovsky B. M. (Kyiv)

Mitchenko O. I. (Kyiv)

Pasiechko N. V. (Ternopil)

Pashkovska N. V. (Chernivtsi)

Pertseva T. O. (Dnipro)

Povorozniuk V. V. (Kyiv)

Poltorak V. V. (Kharkiv)

Reznikov O. H. (Kyiv)

Sergienko V. O. (Lviv)

Sergienko O. O. (Lviv)

Sirenko Yu. M. (Kyiv)

Skrypnyk N. V.
(Ivano-Frankivsk)

Sokolova L. K. (Kyiv)

Tronko M. D. (Kyiv)

Urbanovych A. M. (Lviv)

Khyzhniak O. O. (Kharkiv)

Yuzvenko T. Yu. (Kyiv)

Editorial Council

Ismailov S. I.

(Tashkent, Uzbekistan)

Melnichenko G. A.

(Moscow, Russia)

Mokhort T. V.

(Minsk, Belarus)

Sviridenko N. Yu.

(Moscow, Russia)

Shestakova M. V.

(Moscow, Russia)

Prof. Agaçi F.

(Tirana, Albania)

Prof. Alekna V.

(Vilnius, Lithuania)

Prof. Czupryniak L.

(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M.

(Boston, USA)

Prof. Mascarenhas R.

(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.

(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.

(Alexandroupolis, Greece)

Prof. Radzevičienė L.

(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standl E.

(Munich, Germany)

Prof. Szabolcs I.

(Budapest, Hungary)

Prof. Tatoń J.

(Warsaw, Poland)

Prof. Tkáč I.

(Košice, Slovakia)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Helsinki, Finland)

Prof. Zimmet P.

(Melbourne, Australia)

Executive secretaries

***Ivan Ivanovych Pavlunyk,
Ivan Volodymyrovych Pankiv***

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2019
© Zaslavsky O. Yu., 2019

УДК 618.11-006.2-02: 618.145-007.61-085.357

DOI: 10.22141/2224-0721.15.8.2019.191686

Коритко О.О.¹ , Паньків І.В.² ¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна² ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Віддалені результати корекції метаболічних порушень при синдромі полікістозних яєчників після лікування метформіном

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(8):628-632. doi: 10.22141/2224-0721.15.8.2019.191686

Резюме. Актуальність. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — поліморфне захворювання з надзвичайно варіабельною клінічною картиною та різними фенотипами, що відзначається у 5–10 % жінок репродуктивного віку. Протягом життя у жінок із СПКЯ в 10 разів підвищується ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, в 7 разів — артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця, в тому числі інфаркту міокарда, більш ніж удвічі — онкологічних захворювань яєчників, ендометрію, молочної залози. **Мета дослідження** — проведення аналізу динаміки показників інсулінорезистентності, дисліпідемії, порушеної толерантності до глюкози після лікування метформіном у пацієток із СПКЯ з використанням показників індексів Саго та НОМА-ІR. **Матеріали та методи.** Проаналізовані 26 історій хвороби пацієток із СПКЯ, яким за період з 2012 по 2018 р. проводили терапію метформіном протягом шести місяців з моменту постановки діагнозу. Всім пацієткам в 2018 р. було проведено дослідження ліпідного спектра крові, стандартний глюкозотолерантний тест і дослідження вмісту імунореактивного інсуліну в плазмі венозної крові. Оцінку стану вуглеводного обміну проводили за допомогою розрахункових показників індексів Саго та НОМА-ІR. **Результати.** Результатом застосування метформіну у 26 жінок із СПКЯ й інсулінорезистентністю стало вірогідне зниження рівня імунореактивного інсуліну натще (з $21,4 \pm 2,3$ до $6,9 \pm 0,8$ мкОД/мл; $p = 0,005$) через 6 місяців, в той час як значущих змін рівня глікемії натще не спостерігалось. Відповідно, показник НОМА-ІR знизився з $4,38 \pm 1,26$ до $1,17 \pm 0,18$ ($p = 0,01$), а індекс Саго підвищився з $0,24 \pm 0,05$ до $0,58 \pm 0,14$ ($p = 0,02$). Оцінка показників ліпідного обміну через 6 місяців після початку лікування метформіном підтвердила вірогідне зниження рівня холестерину з $5,4 \pm 0,3$ до $3,6 \pm 0,5$ ммоль/л ($p = 0,01$) і рівня тригліцеридів з $1,7 \pm 0,2$ до $0,8 \pm 0,2$ ммоль/л ($p = 0,03$). Обстеження, проведене у 2018 р. в цих же пацієток, засвідчило збільшення маси тіла не тільки порівняно з показниками через 6 місяців після лікування метформіном, але і з початковими. Спостерігалось вірогідне підвищення рівня холестерину при обстеженні в 2018 р. до $6,7 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,01$ порівняно з показником після лікування метформіном). **Висновки.** Жінки із СПКЯ та інсулінорезистентністю, дисліпідемією мають найбільший ризик розвитку ЦД і серцево-судинної патології. Застосування метформіну розглядається як потенційно ефективний метод для подолання інсулінорезистентності, поліпшення гормональних, біохімічних параметрів і можливого зниження кардіоваскулярного ризику при СПКЯ.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників; метформін; інсулінорезистентність; чинники ризику

Вступ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — поліморфна патологія з надзвичайно варіабельною клінічною картиною і різними фенотипами, що ускладнюють діагностику. СПКЯ спостерігається у 5–10 % жінок репродуктивного віку [1], має вагомe соціальне значення, адже призводить до безпліддя, зниження якості

життя, частого розвитку депресивних станів. Основне значення в патогенезі цього синдрому відводиться гіперінсулінемічній інсулінорезистентності (ІР) [2, 3]. Ще наприкінці 80-х років минулого століття розвиток СПКЯ пов'язували з ІР і компенсаторною гіперінсулінемією (ГІ) [4]. Однак і дотепер немає повної картини патогенезу цього багатокomпонентного синдрому.

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Паньків Іван Володимирович, доктор медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: ip@bsmu.edu.ua

For correspondence: Ivan Pankiv, MD, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: ip@bsmu.edu.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

Для оцінки ІР розроблена низка методів, серед яких золотим стандартом залишається метод еуглікемічного гіперінсулінемічного клемпа. І хоча він дозволяє найточніше визначати рівень ІР, рутинне застосування цього методу в клініці проблематичне. Тому були розроблені інші методи тестування, які й використовуються на сьогодні. Один із них — метод НОМА-ІР (Homeostasis Model Assesment — Insulin Resistance) — ґрунтується на математичному моделюванні гомеостазу глюкози [5]. D. Matthews (1985 р.) вивчив кореляційну залежність між клемп-методом і НОМА-ІР і виявив високий ступінь кореляції ($r = 0,83$ для групи здорових і $r = 0,92$ для групи хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу). На думку F. Caro (1991 р.), вірогідним критерієм наявності ІР є зниження співвідношення концентрації глюкози крові натще (ммоль/л) і рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) натще (в мкОД/мл) нижче за 0,33.

Протягом життя у жінок із СПКЯ в 10 разів підвищується ризик розвитку ЦД 2-го типу, в 7 разів — артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС), в тому числі інфаркту міокарда, більш ніж удвічі — онкологічних захворювань яєчників, ендометрію, молочної залози [6]. Враховуючи численні метаболічні порушення при СПКЯ, постає багато питань щодо серцево-судинного ризику й інших віддалених наслідків для здоров'я у жінок з таким діагнозом [7].

Ожиріння і метаболічні розлади належать до визнаних чинників ризику розвитку ІХС в загальній популяції. Водночас це вагомні симптоми СПКЯ. Жінки із СПКЯ належать до групи підвищеного ризику розвитку ІХС, оскільки це захворювання в них розвивається раніше, ніж у здорових жінок. З урахуванням концепції про роль ІР у патогенезі СПКЯ як однієї зі складових метаболічного синдрому значний інтерес у лікуванні цієї патології становлять препарати групи метформіну як сенситайзери до інсуліну.

В одному з досліджень 26 жінкам із СПКЯ на тлі ожиріння був призначений метформін у дозі 1500 мг на день протягом восьми тижнів. По закінченні терміну терапії було виявлено вірогідне зниження рівнів інсуліну і тестостерону в крові. На додаток до цих результатів у трьох із 26 жінок настала вагітність [8].

Однак застосування метформіну у пацієнок з метаболічним синдромом (в тому числі при СПКЯ) дотепер залишається дискусійним. Слід відзначити, що на конгресі ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS (2008 р.) робоча група з клінічної практики не рекомендувала метформін як першу лінію лікування СПКЯ, за винятком жінок з порушенням толерантності до глюкози.

Мета дослідження — проведення аналізу динаміки показників інсулінорезистентності, дисліпідемії, порушеної толерантності до глюкози після лікування метформіном у пацієнок із СПКЯ з використанням показників індексів Caro та НОМА-ІР.

Матеріали та методи

Нами проаналізовані 26 історій хвороби пацієнок із СПКЯ, яким за період з 2012 по 2018 р. проводили терапію метформіном протягом шести місяців з моменту постановки діагнозу. Діагноз СПКЯ був встановлений на підставі критеріїв Світового консенсусу Європейського товариства репродукції людини й ембріології, Американського товариства репродуктивної медицини (Роттердам, Нідерланди, 2003) [3].

Для визначення ступеня ожиріння у всіх хворих розраховували індекс маси тіла (ІМТ), при цьому ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м² відповідав нормальній масі тіла, від 25 до 29,9 кг/м² — надлишкової масі тіла, від 30 кг/м² і більше — ожирінню. Критерієм включення до групи була інформація з даних історій хвороби про вміст ліпідів в сироватці крові, глюкози в рамках класичного перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ), рівень інсуліну натще. Для медикаментозного лікування використовували метформін у дозі до 1500 мг на добу протягом шести місяців.

Гормональний статус вивчали шляхом визначення в крові базальних рівнів лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ), тиреотропного гормону (ТТГ), 17-гідроксипрогестерону (17-ОПГ), естрадіолу (Е2), дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-с), глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), тестостерону.

Всім пацієнткам в 2018 р. було проведено дослідження ліпідного спектра крові (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди), стандартний ПГТТ з визначенням базальних рівнів глюкози і через 2 год та імунореактивного інсуліну (ІРІ) в плазмі венозної крові. Оцінку стану вуглеводного обміну проводили за допомогою розрахункових показників індексів Caro та НОМА-ІР.

Проведення дослідження було схвалене комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 9 від 18.09.2018 р.).

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета Statistica 10. У порівнюваних групах визначали середню арифметичну (М) і стандартну помилку середнього (m). Статистично значущим для всіх показників вважали критерій вірогідності $p < 0,05$.

Результати

26 жінок із СПКЯ та ІР віком $24,7 \pm 4,3$ року отримували препарати метформіну в дозі 1500 мг на добу протягом шести місяців. Препарат призначали за наростаючою схемою: перший тиждень — 500 мг, другий тиждень — 1000 мг, з третього тижня — 1500 мг на добу протягом шести місяців. На тлі лікування метформіном рекомендували дотримуватися раціонального збалансованого харчування. Через

6 місяців відзначали зниження ІМТ з $29,3 \pm 1,8$ до $27,1 \pm 0,8$, однак показник не досягнув рівня статистичної значущості.

Результатом застосування метформіну у 26 жінок із СПКЯ і ІР стало вірогідне зниження рівня ІРІ натще (з $21,4 \pm 2,3$ до $6,9 \pm 0,8$ мкОД/мл; $p = 0,005$) через 6 місяців, в той час як значущих змін рівня глікемії натще не спостерігалось. Відповідно, показник НОМА-ІР знизився з $4,38 \pm 1,26$ до $1,17 \pm 0,18$ ($p = 0,01$), а індекс Саго підвищився з $0,24 \pm 0,05$ до $0,58 \pm 0,14$ ($p = 0,02$).

Оцінка показників ліпідного обміну через 6 місяців після початку лікування метформіном підтвердила вірогідне зниження рівня холестерину з $5,4 \pm 0,3$ до $3,6 \pm 0,5$ ммоль/л ($p = 0,01$) і рівня тригліцеридів з $1,7 \pm 0,2$ до $0,8 \pm 0,2$ ммоль/л ($p = 0,03$). Також спостерігалась тенденція до нормалізації рівнів ЛПНЩ і ЛПВЩ. Як бачимо, застосування метформіну у жінок із СПКЯ на тлі ІР призводить до нормалізації чутливості до інсуліну за рахунок як зменшення маси тіла, так і безпосередньої дії метформіну на вуглеводний обмін, а також до нормалізації ліпідного обміну.

При дослідженні гормонального статусу виявлено вірогідно значуще зниження значень ЛГ, тестостерону, 17-ОПГ; підвищення рівня ГЗСС (табл. 1). Також відзначається статистично значуще зниження естрадіолу через 6 місяців після лікування. Інші показники не зазнали вірогідно значущих змін на тлі лікування. У трьох жінок через 6–12 місяців настав бажана вагітність із позитивним завершенням.

Відомо, що метформін виявляє гіполіпідемічну дію як у хворих на ЦД 2-го типу, так і в осіб з нормальною толерантністю до глюкози, з ожирінням або без нього, що мають дисліпідемію і АГ [9, 10].

У 2018 р. цим же пацієнткам проведено динамічний контроль стану ІР, ліпідного спектра, даних вуглеводного обміну. Обстеження засвідчило збільшення маси тіла у пацієнток цієї групи не тільки порівняно з показниками через 6 місяців після лікування метформіном, але й з початковими. Крім того, результати обстеження підтвердили вірогідне підвищення рівня холестерину при обстеженні в 2018 р. до $6,7 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,01$ порівняно з

показником після лікування метформіном). При цьому відзначалося вірогідне зниження рівня холестерину ЛПНЩ з $2,3 \pm 0,2$ до $0,9 \pm 0,2$ ммоль/л ($p = 0,01$) через 6 місяців застосування метформіну і відносно підвищення при обстеженні в 2018 р. до $3,2 \pm 0,3$ ммоль/л ($p > 0,05$), а також спостерігалось вірогідне підвищення рівня тригліцеридів до $2,8 \pm 0,4$ ($p = 0,02$).

Попереднє застосування метформіну упродовж шести місяців не впливало на рівні глікемії натще у пацієнток при обстеженні в 2018 р. порівняно з початковими даними ($p = 0,07$). Відзначено деяке підвищення ступеня вираженості ІР (згідно з індексами Саго і НОМА-ІР) у пацієнток досліджуваної групи в 2018 р. порівняно з показниками в процесі лікування метформіном. Однак порівняно з вихідними даними ступінь ІР менш виражений. Так, спостерігалось підвищення вмісту ІРІ натще до $10,8 \pm 2,4$ мкОД/мл ($p = 0,001$). У 2018 р. індекс Саго статистично значуще знизився, індекс НОМА-ІР — підвищився.

Обговорення

Встановлення значення ІР і компенсаторної ГІ у формуванні СПКЯ та його прогресуванні зумовило нову стратегію в лікуванні цієї патології — зниження або усунення ІР. Під впливом метформіну підвищується спорідненість рецепторів до інсуліну і змінюється їх конформація, стимулюються рецепторні і пострецепторні стадії передачі сигналу інсуліну. Метформін посилює активність і процеси фосфорилування інсулінових рецепторів. Паралельно з цим посилюються ефекти інсуліну на транскрипцію, трансляцію і синтез фосфатидилінозитол-3-кінази, відповідальної за транслокацію переносників глюкози до плазматичної мембрани, що призводить до збільшення поглинання глюкози печінковими, м'язовими і жировими клітинами [11, 12].

Зменшення ІР можна досягти і зменшенням маси тіла у жінок з ожирінням, але це не вирішує проблему ІР у жінок із СПКЯ та нормальним ІМТ. Крім того, зниження тільки ІМТ не призводить у більшості хворих до відновлення функції репродуктивної системи. Тому дослідники розглядають пряму дію метформіну на ліпідний обмін, не пов'язану

Таблиця 1. Показники гормонального статусу в групі жінок із СПКЯ до і після призначення метформіну ($M \pm m$, $n = 26$)

Показник	До лікування	Після лікування	P
ТТГ, мМО/л	$1,64 \pm 0,15$	$1,56 \pm 0,17$	0,48
Пролактин, нг/мл	$18,47 \pm 2,41$	$16,86 \pm 1,92$	0,93
Естрадіол, пг/мл	$53,32 \pm 6,14$	$19,46 \pm 3,49$	< 0,05
17-ОПГ, нмоль/л	$3,96 \pm 0,42$	$2,75 \pm 0,26$	< 0,05
ФСГ, мМО/мл	$5,31 \pm 0,62$	$5,07 \pm 0,53$	0,62
ЛГ, мМО/мл	$9,07 \pm 1,84$	$4,24 \pm 0,56$	< 0,05
ГЗСС, нмоль/л	$52,41 \pm 6,37$	$128,33 \pm 15,48$	< 0,05
ДГЕА-с, мкмоль/л	$6,72 \pm 0,51$	$6,37 \pm 0,67$	0,37
Тестостерон, нмоль/л	$3,16 \pm 0,11$	$2,43 \pm 0,18$	< 0,05

із впливом на вуглеводний обмін. Можливо, під дією метформіну зменшується активність ключових ферментів синтезу холестерину — гідроксиметил-глутарил-КоА-редуктази і гідроксиметил-глутарил-КоА-синтази. Міжнародні настанови вказують на критерії, згідно з якими при СПКЯ незалежно від інших факторів клініко-анамнестичного ризику і без проведення гормонального аналізу крові ІР може бути встановлена за наявності принаймні двох з чотирьох ознак: підвищення рівня тригліцеридів, зниження рівня холестерину ЛПВЩ, наявності АГ, гіперглікемії натще або через 2 год після вуглеводного навантаження [3].

Таким чином, жінки з СПКЯ і ІР, центральним ожирінням, дисліпідемією мають найбільший ризик розвитку ЦД і серцево-судинної патології. Це стосується і частки жінок з нормальним ІМТ. Підтримання маси тіла на належному рівні залишається базовою терапією в цих пацієнток.

Отже, застосування метформіну слід розглядати як потенційно ефективний метод для подолання ІР, поліпшення гормональних, біохімічних параметрів і можливого зниження кардіоваскулярного ризику при СПКЯ. Необхідні подальші дослідження з використанням певних діагностичних критеріїв для вивчення етіології СПКЯ, причому слід враховувати весь спектр порушень та їх вплив на здоров'я жінки.

Висновки

1. Застосування метформіну у 26 жінок із СПКЯ та ІР призвело до вірогідного зниження рівня ІРІ натще (з $21,4 \pm 2,3$ до $6,9 \pm 0,8$ мкОД/мл; $p = 0,005$) без впливу на рівні глікемії натще. Показник НОМА-ІР знизився з $4,38 \pm 1,26$ до $1,17 \pm 0,18$ ($p = 0,01$), а індекс Саго підвищився з $0,24 \pm 0,05$ до $0,58 \pm 0,14$ ($p = 0,02$).

2. Оцінка показників ліпідного обміну через 6 місяців після початку лікування метформіном підтвердила вірогідне зниження рівня холестерину з $5,4 \pm 0,3$ до $3,6 \pm 0,5$ ммоль/л ($p = 0,01$) і рівня тригліцеридів з $1,7 \pm 0,2$ до $0,8 \pm 0,2$ ммоль/л ($p = 0,03$).

3. Обстеження, проведене у 2018 р. в цих же пацієнток, засвідчило збільшення маси тіла не тільки порівняно з показниками через 6 місяців після лікування метформіном, але й з початковими. Спостерігалось вірогідне підвищення рівня холестерину при обстеженні в 2018 р. до $6,7 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,01$ порівняно з показником після лікування метформіном).

4. Жінки із СПКЯ та інсулінорезистентністю, центральним ожирінням, дисліпідемією мають найбільший ризик розвитку ЦД і серцево-судинної патології. Застосування метформіну розглядається як потенційно ефективний метод для подолання інсулінорезистентності, поліпшення гормональних, біохімічних параметрів і можливого зниження кардіоваскулярного ризику при СПКЯ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Mayer SB, Evans WS, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome and insulin: our understanding in the past, present and future. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(2):137-49. doi: 10.2217/whe.14.73.
2. Glintborg D. Endocrine and metabolic characteristics in polycystic ovary syndrome. *Dan Med J*. 2016 Apr;63(4). pii: B5232.
3. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State clinical review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 2. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415-26. doi: 10.4158/EP15748.DSCPT2.
4. Mortada R, Williams T. Metabolic Syndrome: Polycystic Ovary Syndrome. *FP Essent*. 2015;435:30-42.
5. Notsu Y, Nabika T, Shibata H, Nagai A, Shiwaku K, Masuda J. HOMA-IR and related clinical parameters. *Rinsho Byori*. 2007;55(8):737-42.
6. Akram T, Hasan S, Imran M, Karim A, Arslan M. Association of polycystic ovary syndrome with cardiovascular risk factors. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(1):47-53. doi: 10.3109/09513590903159565.
7. Ifukhar S, Collazo-Clavell ML, Roger VL, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med*. 2012;70(2):74-80.
8. Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):596-609. doi: 10.1016/j.ajog.2008.09.010.
9. Abdalmageed OS, Farghaly TA, Abdelaleem AA, Abdelmagied AE, Ali MK, Abbas AM. Impact of Metformin on IVF Outcomes in Overweight and Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Reprod Sci*. 2019 Oct;26(10):1336-1342. doi: 10.1177/1933719118765985.
10. Palomba S, Falbo A, Carrillo L, et al. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2011 Dec;96(6):1384-1390.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.020.
11. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG*. 2013 Feb;120(3):267-76. doi: 10.1111/1471-0528.12070.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):426-441. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.026.

Отримано/Received 04.10.2019

Рецензовано/Revised 23.10.2019

Прийнято до друку/Accepted 16.11.2019 ■

Information about author

Oleksandr Korytko, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky National Medical University, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3510-469X>

Ivan Pankiv, MD, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5576-636X>

Корытко А.А.¹, Паньків І.В.²

¹ Львівський національний медичинський університет імені Данила Галицького, г. Львів, Україна

² Буковинський державний медичинський університет, г. Чернівці, Україна

Отдаленные результаты коррекции метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников после лечения метформинном

Резюме. Актуальность. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — полиморфное заболевание с чрезвычайно вариабельной клинической картиной и различными фенотипами, которое встречается у 5–10 % женщин репродуктивного возраста. В течение жизни у женщин с СПКЯ в 10 раз повышается риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, в 7 раз — артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, в том числе инфаркта миокарда, более чем вдвое — онкологических заболеваний яичников, эндометрия, молочной железы. **Цель исследования** — проведение анализа динамики показателей инсулинорезистентности, дислипидемии, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) после лечения метформинном у пациенток с СПКЯ с использованием показателей индексов Саго и НОМА-IR. **Материалы и методы.** Проанализированы 26 историй болезни пациенток с СПКЯ, которым в период с 2012 по 2018 г. проводилось лечение метформинном в течение шести месяцев с момента постановки диагноза. У всех пациенток в 2018 г. были проведены исследование липидного спектра крови, стандартный глюкозотолерантный тест и исследование содержания иммунореактивного инсулина в плазме венозной крови. Оценку состояния углеводного обмена проводили с помощью расчетных показателей индексов Саго и НОМА-IR. **Результаты.** Результатом применения метформина у 26 женщин с СПКЯ и инсулинорезистентностью стало достоверное снижение уров-

ня иммунореактивного инсулина натощак ($с\ 21,4 \pm 2,3$ до $6,9 \pm 0,8$ мкЕД/мл, $p = 0,005$) через 6 месяцев, в то время как значимых изменений уровня гликемии натощак не наблюдалось. Соответственно, показатель НОМА-IR снизился с $4,38 \pm 1,26$ до $1,17 \pm 0,18$ ($p = 0,01$), а индекс Саго повысился с $0,24 \pm 0,05$ до $0,58 \pm 0,14$ ($p = 0,02$). Оценка показателей липидного обмена через 6 месяцев после начала лечения метформинном подтвердила достоверное снижение уровня холестерина с $5,4 \pm 0,3$ до $3,6 \pm 0,5$ ммоль/л ($p = 0,01$) и уровня триглицеридов с $1,7 \pm 0,2$ до $0,8 \pm 0,2$ ммоль/л ($p = 0,03$). Обследование, проведенное в 2018 г. у этих же пациенток, показало увеличение массы тела не только по сравнению с показателями через 6 месяцев после лечения метформинном, но и с начальными. Наблюдалось достоверное повышение уровня холестерина при обследовании в 2018 г. до $6,7 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,01$ по сравнению с показателем после лечения метформинном). **Выводы.** Женщины с СПКЯ и инсулинорезистентностью, дислипидемией обладают наибольшим риском развития СД и сердечно-сосудистой патологии. Применение метформина рассматривается как потенциально эффективный метод для преодоления инсулинорезистентности, улучшения гормональных, биохимических параметров и возможного снижения кардиоваскулярного риска при СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; метформин; инсулинорезистентность; факторы риска

O. O. Korytko¹, I. V. Pankiv²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Long-term results of correction of metabolic disorders in polycystic ovary syndrome after metformin treatment

Abstract. Background. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a polymorphic disease with an extremely variable clinical picture and different phenotypes, which is observed in 5–10 % of women of reproductive age. During the life of women with PCOS, the risk of developing type 2 diabetes mellitus is increased by 10 times, arterial hypertension and coronary heart disease — by 7 times, including myocardial infarction, and there was more than double risk of ovarian, endometrial and breast cancer. The purpose of the study was to analyze the dynamics of parameters of insulin resistance (IR), dyslipidemia, impaired glucose tolerance after metformin treatment in PCOS patients using Caro index and HOMA-IR. **Materials and methods.** Twenty-six case histories of patients with PCOS who were treated with metformin for the period from 2012 to 2018 for six months from the date of diagnosis were analyzed. In 2018, all patients underwent blood lipids study, a standard glucose tolerance test, and immunoreactive insulin content study in venous blood plasma. Carbohydrate metabolism was evaluated using the Caro index and HOMA-IR. **Results.** Metformin use in 26 women with PCOS and insulin resistance resulted in a significant fasting immunoreactive insulin decrease (from 21.4 ± 2.3 μ IU/ml to 6.9 ± 0.8 μ IU/ml; $p = 0.005$) in 6 months,

while significant changes in the level of fasting glycemia were not observed. Accordingly, HOMA-IR decreased from 4.38 ± 1.26 to 1.17 ± 0.18 ($p = 0.01$), and the Caro index increased from 0.24 ± 0.05 to 0.58 ± 0.14 ($p = 0.02$). Assessment of lipid metabolism 6 months after initiation of metformin treatment confirmed a significant decrease in cholesterol level — from 5.4 ± 0.3 mmol/l to 3.6 ± 0.5 mmol/l ($p = 0.01$), and triglyceride content — from 1.7 ± 0.2 mmol/l to 0.8 ± 0.2 mmol/l ($p = 0.03$). A survey conducted in 2018 in the same patients showed an increase in body weight not only compared with indicators 6 months after metformin treatment, but also with baseline. There was a significant increase in cholesterol to 6.7 ± 0.4 mmol/l ($p = 0.01$ compared with indicator after the metformin treatment) during the 2018 survey. **Conclusions.** Women with PCOS and insulin resistance, central obesity, dyslipidemia are at highest risk of developing diabetes and cardiovascular pathology. Metformin is considered a potentially effective method to overcome insulin resistance, improve hormonal, biochemical parameters and possibly reduce cardiovascular risk in PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome; metformin; insulin resistance; risk factors