

УДК 618.11 – 006.2 : 616 – 056.52 : 616 – 08

КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ МЕТФОРМІНОМ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ОЖИРІННЯ

Архипкіна Т. Л.*

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
вул. Артема, 10, Харків, Україна, 61002
(отримано 01.11.2013, опубліковано 15.12.2013)*

Обстежено 35 хворих на синдром полікістозних яєчників та ожиріння. За базальним рівнем антимюллерова гормону всі хворі були розподілені на дві групи: першу склали 20 жінок з показником $\geq 10,3$ нг/мл, другу – 15 жінок із показником $< 10,3$ нг/мл. Через шість місяців терапії метформіном відмічено однакові зміни в обох групах, у вигляді зменшення маси тіла, зниження рівнів інсуліну, лютеїнізуючого гормону, тестостерону і підвищення глобуліну, що зв'язує статеві гормони, що супроводжувалось зниженням індексу вільних андрогенів. Зменшення кількості антральних фолікулів і об'єму яєчників, нормалізація менструального циклу та настання вагітності мало місце лише в другій групі. Припускається, що базальна секреція антимюллерова гормону може бути предиктором клінічної ефективності лікування метформіном.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, антимюллерів гормон, ожиріння, гіперінсулінемія, метформін.

*tanya_arhipkina@hotmail.com

Вступ

На початку третього тисячоліття по-новому осмислили синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), не лише як патологію виключно репродуктивного плану, але й як глобальну проблему щодо соматичного здоров'я пацієнтів, їх ендокринно-метаболічного статусу та ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Результати досліджень епігенетичної природи СПКЯ прогнозують високу ймовірність зростання поширеності цього захворювання [1].

Роботами деяких дослідників було показано, що при СПКЯ часто спостерігається інсулінорезистентність (ІР), компенсаторна гіперінсулінемія (ГІ) та ожиріння, які відіграють провідну роль у розвитку оваріальної гіперандрогенії (ГА) [2; 3].

В останні роки вивчається та обговорюється в науково-медичній літературі питання про доцільність застосування сенситайзерів – лікарських засобів, що впливають на чутливість до інсуліну, чим знижують рівень циркулюючого інсуліну. Значення цих препаратів важливе як для запобігання або компенсації асоційованих з ІР та ГІ метаболічних порушень, так і для поліпшення репродуктивної функції [4].

На сьогодні препаратом, що найбільш часто застосовується для нормалізації метаболічних порушень у хворих на СПКЯ, є метформін [5].

Основна метаболічна дія метформіну полягає в зниженні рівня глюкози в сироватці крові завдяки вторинному впливу на метаболізм інсуліну, пригніченню в печінці глюконеогенезу і підвищенню чутливості периферичних тканин до інсуліну, тим самим надаючи позитивний метаболічний ефект на інсулінозалежні тканини, а саме: скелетні м'язи, жирову тканину, ендотелій та яєчники [6].

Метформін може впливати на яєчники прямо або непрямо, завдяки інгібуванню ефектів інсуліну на стероїдогенез та фолікулогенез [7]. Механізм його дії при СПКЯ до кінця не вивчено, однак, аналіз даних літератури свідчать про те, що зниження рівня інсуліну у сироватці крові та покращання чутливості до інсуліну супроводжується зменшенням активності яєчничкового ензиму P450c17 α і відповідно андрогенів [8]. До інших ефектів відносять зниження апетиту, що сприяє зменшенню маси тіла у пацієнтів з ожирінням. Анорексогенна дія обумовлена прямим контактом препарату зі слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту. Метформін активно впливає на процеси метаболізму жирів,

знижує рівень тригліцеридів, уповільнює процеси ліполізу. Клінічно ці зміни, на думку ряду авторів, можуть проявлятися нормалізацією менструального циклу, настанням овуляції та вагітності [9].

Перші повідомлення про сприятливу дію метформіну на метаболічні показники і репродуктивну функцію при СПКЯ були опубліковані в 1994 році у Сполучених Штатах [10]. З того часу безліч клінічних досліджень розглядали питання впливу метформіну на гіперандрогенію у жінок зі СПКЯ. Більшість із них, однак не всі дослідники, підтвердили, що метформін у результаті тривалого приймання знижує рівень андрогенів [11]. У той самий час ряд останніх праць свідчить про наявність незначного впливу метформіну на нормалізацію менструального циклу та генеративної функції у пацієнток зі СПКЯ [12]. Таким чином, дані літератури з клінічної ефективності застосування метформіну у хворих зі СПКЯ мають суперечливий характер і нерідко дослідники отримують різні результати лікування: від відсутності ефекту до помірного або значного поліпшення. Неоднозначність отриманих результатів можна пояснити як поліморфізмом власне СПКЯ, так і неоднорідністю його складових, зокрема інсулінорезистентністю.

До цього часу детермінанти відповіді на терапію метформіном у жінок зі СПКЯ не визначено. У 2009 році Palomba та співавтори спробували визначити предиктори ефективності терапії метформіном. На їх думку, показники інсулінорезистентності є сильним предиктором ефективності досліджуваного препарату у пацієнток зі СПКЯ у зв'язку з тим, що проведена терапія передбачає відновлення овуляції в результаті поліпшення обміну речовин. Однак відсутні докази додаткового впливу метформіну, окрім інсулінсенсibiliзації. Таким чином, зв'язок між поліпшенням метаболічного статусу та відновленням репродуктивної функції ще не доведено [13].

На сьогодні висловлюються припущення, що найбільш інформативним діагностичним критерієм СПКЯ є антимюллерів гормон (АМГ), який тісно зв'язаний зі станом фолікулярного апарату та певною мірою відображає характер процесів, що відбуваються в середині яєчників і ступінь тяжкості захворювання, а також може

служити маркером для оцінки ефективності лікування метформіном [14].

Незважаючи на великий інтерес до цієї проблеми, отримані результати вивчення АМГ як предиктора ефективності лікування метформіном, виявилися суперечливими. Однак більшість вчених все-таки вважають, що подальші дослідження, спрямовані на пошук предикторів лікування метформіном, є перспективними [15].

Мета дослідження – встановити значення АМГ як показника ефективності лікування метформіном хворих зі СПКЯ та ожирінням.

Матеріали і методи

У клініці ДУ ППЕП обстежено 50 жінок – у віці від 18 до 29 років (середній вік $(26,1 \pm 0,2)$ років). Основну групу склали 35 жінок з індексом маси тіла (ІМТ) $(30,4 \pm 0,3)$ $\text{кг}/\text{м}^2$, що звернулися в клініку з приводу порушення менструальної функції та безпліддя. Цим пацієнткам на підставі критеріїв Роттердамського консенсусу 2003 року (хронічна ановуляція, гіперандрогенія, ехографічні ознаки полікістозних яєчників) поставлено діагноз СПКЯ [16]. Контрольну групу склали 15 здорових жінок із нормальною менструальною функцією, що звернулися для уточнення стану репродуктивної системи перед плануванням вагітності.

Клінічне обстеження включало: вивчення даних анамнезу (спадковість, поступовий розвиток захворювання, починаючи з періоду менархе), характер становлення і порушення менструальної функції, гірсутизм, наявність первинної чи вторинної безплідності. ІМТ по G. Вреу розраховували за такою формулою: маса тіла (кг)/довжина тіла (м^2) [17]. Оцінка метаболічного статусу передбачала визначення рівня глюкози та інсуліну в сироватці крові натще. ІР оцінювали шляхом визначення індексу НОМА, який розраховували за такою формулою: рівень інсуліну сироватки натще ($\text{мкОД}/\text{мл}$) \cdot глюкоза плазми натще ($\text{ммоль}/\text{л}$)/22,5. Показник НОМА вище 2,5 розцінювався як об'єктивний критерій ІР [18]. Для визначення гормонального стану за допомогою наборів для імуноферментного аналізу досліджували базальні рівні лютеїнізуючого (ЛГ), фолікуло-стимулювального (ФСГ) гормонів, загального тестостерону (Т) (набори фірми "Алкор Біо", Росія), естрадіолу (E_2), імунореактивного

інсуліну (ІРІ), глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) (набори фірми DRG, США), АМГ (фірма DSL, США) та розраховували індекс вільних андрогенів (ІВА) за такою формулою: $(Т/ГЗСГ) \cdot 100\%$ [19]. Вимірювання рівня секреції гомонів проводили в сироватці крові на 2–3 день менструального циклу на аналізаторі “Stat Fax 3100” виробництва США. Контроль параметрів фолікулогенезу проводили під динамічним ультразвуковим спостереженням. Обстеження проводили на 2–5 день менструального циклу за допомогою апарата Aloka prosound SSD-3500SX (Японія), об'єм яєчників розраховували на підставі трьох вимірювань за формулою $V = 0,5236 \cdot L \cdot W \cdot T$, де L – довжина; W – ширина; T – товщина.

Діагностичним критерієм ультразвукового дослідження (УЗД) при СПКЯ є збільшення обсягу яєчників більше 9 см^3 та наявність периферичних гіпоехогенних структур (фолікулів) діаметром 6–10 мм. В одному зрізі повинно бути не менше 8 фолікулів, що не розвиваються, за відсутності ознак росту домінантного фолікула [20].

Жінки, хворі на СПКЯ, упродовж 6 місяців приймали метформін по 850 мг 2 рази на добу. Обстеження проводилося до початку та через 6 місяців приймання метформіну.

Критеріями якості лікування були зниження гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, зменшення гіперандрогенії, нормалізація менструального циклу, настання вагітності [21].

Проведені дослідження відповідають морально-етичним нормам та принципам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи та відповідних законів України щодо дотримання прав людини.

Статистична обробка одержаних даних проводилася методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків. Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали за t критерієм Стьюдента. Розбіжності вважалися значущими при $p < 0,05$. Для вивчення зв'язку між показниками застосовували метод кореляції з визначенням коефіцієнтів кореляції Пірсона (r) і встановленням його значущості за t критерієм з 95% рівнем надійності ($p < 0,05$). Групи перевірялися на нормальність розподілу за допомогою тесту Колмагорова-Смирнова. У зв'язку з встановленою нормальністю розподілу

застосовувалися методи параметричної статистики. Дані наведені як $(\bar{X} \pm S_{\bar{X}})$.

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих даних показав, що у пацієток основної групи були характерні для СПКЯ гормональні порушення. У 60% пацієток рівень ЛГ перевищував 10 МО/л, в середньому становив $(9,5 \pm 0,3)$ МО/л ($p < 0,001$ відносно контролю), при цьому рівень ФСГ був у межах норми $(2,8 \pm 0,1)$ МО/л, а співвідношення ЛГ/ФСГ перевищувало ($p < 0,001$) показники норми і дорівнювало $(3,4 \pm 0,2)$ МО/л. Гіперандрогенія виявлялася підвищенням секреції загального Т у 33 (94,3%) обстежених, зниженням ($p < 0,001$) рівня E_2 , що супроводжувалося вірогідним підвищенням ($p < 0,001$) Т/ E_2 -коефіцієнта та ІВА відносно показників жінок з нормальною репродуктивною функцією.

Компенсаційна ГІ мала місце у 29 (82,9%), а порушення толерантності до глюкози спостерігалось у 27 (77,1%) обстежених жінок з полікістозом яєчників. Середній рівень ІРІ натще становив $(22,1 \pm 0,9)$ мкОД/мл, індекс НОМА дорівнював $4,4 \pm 0,2$, що вірогідно ($p < 0,001$) перевищувало подані показники жінок контрольної групи. Разом із цим середній рівень ГЗСГ був значно нижчим $(32,7 \pm 1,1)$ нмоль/л; $p < 0,001$ порівняно з показниками здорових жінок. Вміст глюкози натще у всіх хворих був у межах норми (табл. 1).

За допомогою УЗД органів малого таза встановлено, що об'єм яєчника у пацієток зі СПКЯ в середньому становив $(14,9 \pm 0,4)$ см^3 , а кількість антральних фолікулів $(16,8 \pm 0,5)$ см^3 в кожному яєчнику, що значно перевищувало показники жінок контрольної групи. Середній діаметр фолікулів у середньому становив $(6,4 \pm 0,3)$ мм. Розміри матки у пацієток хворих на СПКЯ та у контрольній групі статистично не відрізнялися.

У процесі лікування метформіном рівень ЛГ достовірно ($p < 0,02$) знижувався, показники секреції ФСГ вірогідно не змінювалися ($p > 0,05$) та співвідношення ЛГ/ФСГ зменшувалося. Паралельно відбувалося зниження Т, але його рівень зберігався значно вищим за норму. За рахунок зниження рівня Т та підвищення ГЗСГ відбувалося зниження ІВА до 40%.

Лікування метформіном істотно не впливало на рівень глюкози натще, проте супроводжувалося зниженням індексу НОМА та базального рівня ІРІ (понад 29,4%) вже через три місяці від початку лікування і цей показник зберігався в подальшому. Відмічено, що чим більшим був базальний рівень ІРІ, більш істотним було його зниження.

Таблиця 1

Показники, які вивчалися у хворих зі СПКЯ та ожирінням у процесі лікування метформіном ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Основна група, n = 35		Контрольна група, n = 15
	до лікування	після лікування	
1	2	3	4
ЛГ, МО/л	9,5 ± 0,3 ¹⁾	8,6 ± 0,2 ^{1), 2)}	4,3 ± 0,2
ФСГ, МО/л	2,9 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,9 ± 0,1
ЛГ/ФСГ	3,4 ± 0,2 ¹⁾	2,9 ± 0,1 ^{1), 2)}	1,4 ± 0,1
Т, нмоль/л	3,9 ± 0,1 ¹⁾	3,1 ± 0,1 ^{1), 2)}	2,2 ± 0,1
Е ₂ , нмоль/л	0,21 ± 0,01 ¹⁾	0,22 ± 0,01 ¹⁾	0,76 ± 0,02
Т/Е ₂	19,1 ± 0,7 ¹⁾	13,9 ± 0,3 ^{1), 2)}	3,9 ± 0,8
ІВА, %	13,1 ± 0,6 ¹⁾	7,7 ± 0,4 ^{1), 2)}	3,4 ± 0,1
ГЗСГ, нмоль/л	32,7 ± 1,1 ¹⁾	42,3 ± 1,1 ^{1), 2)}	60,9 ± 3,4
АМГ, нг/мл	11,9 ± 0,5 ¹⁾	10,9 ± 0,5 ¹⁾	3,6 ± 0,2
ІРІ, мкОД/мл	22,1 ± 0,9 ¹⁾	15,6 ± 0,7 ^{1), 2)}	10,1 ± 0,7
Глюкоза, ммоль/л	4,6 ± 0,3	4,5 ± 0,2	4,4 ± 0,2
НОМА	4,4 ± 0,2 ¹⁾	3,2 ± 0,1 ^{1), 2)}	2,1 ± 0,1
Об'єм яєчника, см ³	14,9 ± 0,4 ¹⁾	13,8 ± 0,3 ¹⁾	6,2 ± 0,2
Кількість антральних фолікулів	16,8 ± 0,5 ¹⁾	15,5 ± 0,5 ¹⁾	6,2 ± 0,9

¹⁾ – вірогідність змін відносно контролю (p < 0,05);
²⁾ – вірогідність змін до та після лікування (p < 0,05)

Ми не виявили статистично значущих відмінностей у середніх показниках об'єму яєчників і кількості антральних фолікулів у хворих зі СПКЯ до та після завершення лікування метформіном.

Клінічні показники ефективності лікування метформіном упродовж 6 місяців проявилися зниженням маси тіла, в середньому на (4,2 ± 0,3) кг. Незважаючи на розкид

індивідуальних значень між масою тіла до і після лікування, цей показник виявився статистично значущим (p < 0,05). Під час терапії метформіном хворі відзначали зменшення тривалості затримок менструацій, а нормалізація циклу відбулася у 9 (25,7%) жінок. Гормональний контроль за овуляцією ми не проводили, проте, за даними вимірювання базальної температури, овуляція мала місце у 8 (22,9%) обстежених, а 4 (11,4%) жінки завагітніли.

Отримані результати в цілому подібні до даних, описаних у літературі [22]. Однак, відсутні відомості щодо ефективності лікування метформіном залежно від базального рівня АМГ у крові хворих на СПКЯ.

Базальний рівень АМГ ((11,9 ± 0,5) нг/мл) в обстежених пацієнток зі СПКЯ вірогідно перевершував показники здорових жінок ((3,6 ± 0,5) нг/мл) та корелював з усіма критеріями діагностики СПКЯ. Так, встановлена пряма кореляційна залежність між АМГ та об'ємом яєчників (r = 0,48; p < 0,05), кількістю антральних фолікулів (r = 0,54; p < 0,05), рівнем ЛГ (r = 0,62; p < 0,05), Т (r = 0,50; p < 0,05), ІВА (r = 0,54; p < 0,05). Виявлено зворотню залежність між ФСГ (r = -0,35; p < 0,05) та Е₂ (r = -0,36; p < 0,05). Однак не встановлено статистично значущого зв'язку між АМГ та ІМТ (r = 0,19; p > 0,05), ІРІ (r = 0,23; p > 0,05), НОМА (r = 0,27; p > 0,05).

Отримані раніше дані збігаються з результатами інших дослідників, які вважають, що ступінь підвищення АМГ відображає тяжкість СПКЯ, а підвищення АМГ у сироватці крові понад 10,3 нг/мл є найбільш точним діагностичним тестом типової форми СПКЯ [23; 24].

Індивідуальний аналіз показав, що в обстежених жінок рівень АМГ коливався від 7,9 до 20,6 нг/мл. За рівнем базальної секреції АМГ усі хворі зі СПКЯ були розділені на дві групи: до першої групи увійшли 20 жінок, у яких АМГ коливався від 11,9 до 20,6 нг/мл ((14,1 ± 0,5) нг/мл), другу групу склали 15 жінок, з рівнем АМГ від 7,9 до 10,1 нг/мл ((9,1 ± 0,2) нг/мл) (табл. 2).

Обидві групи були аналогічні за віком, ІМТ і мали характерні для СПКЯ гормональні та метаболічні порушення. Ми не встановили розбіжностей між групами за рівнями ІРІ, ГЗСГ, глюкози, ФСГ, Е₂ та індексу НОМА. Показники ЛГ, Т та ІВА були значно вищими в обстежених

I-ї групи, тобто у жінок із більш високим рівнем АМГ. За середніми показниками об'єму яєчників та кількістю антральних фолікулів обстежені групи вірогідно не відрізнялися.

Після завершення терапії метформіном в обох групах виявлено зниження ІРІ (перша – на 24,3%; друга – на 33,5%), секретії ЛГ, Т та підвищення рівня ГЗСГ. Зниження Т і підвищення ГЗСГ супроводжувалося зменшенням ІВА.

Таблиця 2

Показники, які вивчалися у хворих зі СПКЯ та ожирінням до та після терапії метформіном ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Перша група, n = 20 АМГ > 10,3 нг/мл		Друга група, n = 15 АМГ < 10,3 нг/мл		Контрольна група, n = 15
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
1	2	3	4	5	6
ЛГ, МО/л	11,2 ± 0,4 ^{1), 3)}	9,9 ± 0,3 ^{1), 2)}	8,5 ± 0,4 ¹⁾	7,4 ± 0,3 ^{1), 2)}	4,3 ± 0,2
ФСГ, МО/л	2,8 ± 0,2	3,1 ± 0,1	2,9 ± 0,2	3,1 ± 0,1	2,9 ± 0,1
ЛГ/ФСГ	4,0 ± 0,3 ^{1), 3)}	3,2 ± 0,2 ¹⁾	3,1 ± 0,2 ¹⁾	2,5 ± 0,1 ^{1), 2)}	1,4 ± 0,1
Т, нмоль/л	4,4 ± 0,2 ^{1), 3)}	3,3 ± 0,2 ^{1), 2)}	3,4 ± 0,1 ¹⁾	2,8 ± 0,1 ^{1), 2)}	2,2 ± 0,1
E ₂ , нмоль/л	0,21 ± 0,01 ¹⁾	0,23 ± 0,01 ¹⁾	0,21 ± 0,01 ¹⁾	0,22 ± 0,01 ¹⁾	0,76 ± 0,02
T/E ₂	21,5 ± 0,9 ¹⁾	14,5 ± 0,5 ^{1), 2)}	16,2 ± 0,6 ¹⁾	13,1 ± 0,5 ^{1), 2)}	3,9 ± 0,8
ІВА, %	14,4 ± 0,6 ^{1), 3)}	8,8 ± 0,6 ^{1), 2)}	10,2 ± 0,5 ¹⁾	6,4 ± 0,3 ^{1), 2)}	3,4 ± 0,1
ГЗСГ, нмоль/л	32,1 ± 1,1 ¹⁾	39,6 ± 1,6 ^{1), 2)}	33,4 ± 1,1 ¹⁾	45,9 ± 1,5 ^{1), 2)}	60,9 ± 3,4
АМГ, нг/мл	14,1 ± 0,5 ^{1), 3)}	13,4 ± 0,5 ¹⁾	9,2 ± 0,2 ¹⁾	8,0 ± 0,3 ^{1), 2)}	3,6 ± 0,2
ІРІ, мкОД/мл	21,8 ± 1,5 ¹⁾	16,5 ± 0,8 ^{1), 2)}	22,4 ± 1,6 ¹⁾	14,9 ± 0,7 ^{1), 2)}	10,1 ± 0,7
Глюкоза, ммоль/л	4,5 ± 0,2	4,6 ± 0,3	4,6 ± 0,3	4,4 ± 0,1	4,4 ± 0,2
НОМА	4,4 ± 0,3 ¹⁾	3,4 ± 0,3 ^{1), 2)}	4,6 ± 0,3 ¹⁾	2,9 ± 0,2 ^{1), 2)}	2,1 ± 0,1
Об'єм яєчника, см ³	15,3 ± 0,4 ¹⁾	15,6 ± 0,5 ¹⁾	14,6 ± 0,6 ¹⁾	11,3 ± 0,4 ^{1), 2)}	6,2 ± 0,2
Кількість антральних фолікулів	17,2 ± 0,5 ¹⁾	17,1 ± 0,4 ¹⁾	16,7 ± 0,5 ¹⁾	13,4 ± 0,3 ^{1), 2)}	6,2 ± 0,9

¹⁾ – вірогідність змін стосовно контролю (p < 0,05);

²⁾ – вірогідність змін до та після лікування (p < 0,05);

³⁾ – вірогідність змін між першою та другою групами (p < 0,05)

Зменшення секретії АМГ, кількості антральних фолікулів та об'єму яєчників мало місце лише у жінок другої групи, тобто у пацієнок з більш низьким рівнем АМГ.

Застосування метформіну в жінок з ожирінням призвело до однакового зменшення маси тіла в обох групах, незалежно від динаміки секретії АМГ. Відсутність кореляції АМГ з ІМТ ставить під сумнів припущення щодо впливу на АМГ лише зниження маси тіла. Під час терапії метформіном зменшення тривалості затримок менструацій відбувалось у 1 (5%) пацієнтки першої групи та у 8 (53,3%) жінок другої групи. За даними дослідження базальної температури,

у жінок першої групи овуляція була відсутньою, відповідно жодна пацієнтка з цієї групи не завагітніла. У 8 (53,3%) пацієнок другої групи виявлена овуляція, 4 (26,7%) жінки завагітніли.

На підставі отриманих результатів, можна припустити, що ефективність лікування метформіном залежить від показника базальної секретії АМГ, тобто у хворих із більш низьким базальним рівнем даного гормону яєчники були чутливішими до терапії метформіном.

Отримані в ході нашої роботи дані певною мірою підтверджують думку дослідників, які вважають, що, незалежно від нормалізації метаболічних показників, ефективність метформіну у відновленні репродуктивної функції прямо залежить від дії препарату на так звані «чутливі» яєчники [25].

Наші дані наводять на думку, що АМГ відіграє важливу роль в механізмах, які регулюють функцію яєчників, а рівень АМГ може бути предиктором клінічної ефективності терапії метформіном.

Висновки

1. Призначення метформіну упродовж шести місяців хворим зі СПКЯ та ожирінням приводить до поліпшення вуглеводного обміну, про що свідчить зниження індексу НОМА та базального рівня ІРІ.
2. Лікування метформіном сприяє зменшенню маси тіла та зниженню гіперандрогенії у жінок, хворих на СПКЯ.
3. Метформін не є достатньо ефективним для відновлення порушень менструального циклу та лікування безпліддя.
4. Прогностичним показником нормалізації репродуктивної функції на тлі лікування метформіном у жінок зі СПКЯ та ожирінням є базальний рівень антимюллерова гормону.

Список літератури

1. Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27, № 1. – P. 14–24.
2. Prevalence of Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome / D. Panidis, D. Macut, K. Tziomalos [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2013. – Vol. 78, № 4. – P. 586–592.
3. Marshall J.C. Oll Women with PCOS should be treated for insulin resistance / J. C. Marshall, A. Dunaif // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 18–22.

4. Чернуха Г. Е. Сравнительная эффективность применения инсулиносенситайзеров у больных с синдромом поликистозных яичников / Г. Е. Чернуха, В. Л. Шевцова, И. В. Блинова // Трудный пациент. – 2007. – № 1. – С. 27–33.
5. Cicero A. F. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice / A. F. Cicero, E. Tartagni, S. Erteç // Arch. Med. Sci. – 2012. – Vol. 9, № 8. – P. 907–917.
6. Effect of Metformin and rosiglitazone monotherapy on insulin-mediated hepatic glucose uptake and their relation to visceral fat in type 2 diabetes / P. Iozzo, K. Hallsten, V. Oikonen [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, № 7. – P. 2069–2074.
7. Diamanti-Kandarakis E. Molecular mechanism of insulin resistance in polycystic ovary syndrome / E. Diamanti-Kandarakis, A. Papavasiliou // Trends in Molecular Medicine. – 2006. – Vol. 12, № 7. – P. 324–332.
8. Dunaif A. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis / A. Dunaif // Endocrin. Reviews. – 1997. – Vol. 18, № 6. – P. 774–800.
9. Nestler J. E. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome / J. E. Nestler // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358, № 1. – P. 47–54.
10. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy / E. M. Velazquez, S. Mendoza, T. Hamer [et al.] // Metabolic. – 1994. – Vol. 43, № 5. – P. 647–654.
11. Omran M. Metformin and Polycystic Ovary Syndrome / M. Omran // Int. J. of Healthy Sciences. – 2007. – Vol. 1, № 1. – P. 75–80.
12. Should physicians prescribe metformin to women with polycystic ovary syndrome (PCOS)? / L. Duranteau, P. Lefevre, N. Jeandidier [et al.] // Annales d'endocrinologie. – 2010. – Vol. 74, № 1. – P. 25–27.
13. Evidence-based and potential benefit of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review / S. Palomba, A. Falbo, F. Zullo, F. Orzio // Endocr. Rev. – 2009. – Vol. 30, № 1. – P. 1–50.
14. Neaqui H. Anti-Mullerian hormone- a prognostic marker for metformin therapy efficiency in the treatment of women with infertility and polycystic ovary syndrome / H. Neaqui, C. Cristescu // J. Med. Life. – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 462–464.
15. Effect of metformin on serum insulin and anti-mullerian hormone levels and on hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome / A. D. Nascimento, L. A. Silva Lara, A. C. Japur de Sa Rosa-e-Silva [et al.] // Gynecol. Endocrinology. – 2013. – Vol. 29, № 3. – P. 246–249.
16. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society / R. Azziz, E. Carmini, D. Dewailly [et al.] // Guideline. – 2006. – Vol. 9, № 11. – P. 4237–4245.
17. Khaothiar L. Obesity and comorbid conditions / L. Khaothiar, K. C. McCowen, G. L. Blackburn // Clin. Cornerstone. – 1999. – Vol. 2, № 1. – P. 17–31.
18. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski [et al.] // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28, № 7. – P. 412–419.
19. Morley J. E. Evaluating of assays available to measure free testosterone / J. E. Morley, P. Patrici, H. M. Perry // Metabolism Clinical Experimental. – 2002. – Vol. 51, № 5. – P. 554–559.
20. Adams J. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and hirsutism / J. Adams, D. W. Polson, S. Franks // Br. Med. J. – 1986. – Vol. 293. – P. 355–359.
21. Effect of Metformin on the clinical and metabolic assessment of women with polycystic ovary syndrome / L. F. Santana, M. F. de Sa', R. A. Ferriani [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2004. – Vol. 19, № 2. – P. 88–96.
22. Effect of dose escalation of Metformin on clinical features insulin sensitivity and androgen profile in polycystic ovary syndrome / E. Jasmin, J. Glanvill, J. Barth, A. H. Balen // Eur. J. Obstet Gynecol Reprod. Biol. – 2011. – Vol. 156, № 1. – P. 67–71.
23. Пат. 69387 Україна, МПК G01N 33/48, A61B 5/145. Спосіб діагностики синдрому полікістозних яєчників / Т.Л. Архипкіна, Л.П. Любимова, В.О. Бондаренко [та ін.] (UA) ; заявник і патентовласник Державна установа «Інститут проблем ендокринної

- патології ім. В. Я. Данілевського АМН України» (UA). – № у 201112514 ; заявл. 25.10.11; опубл. 25.04.12, Бюл. № 8. – 4 с.
24. Serum anti-Müllerian hormone as a predictive marker of polycystic ovarian syndrome / S. Parco, C. Novelli, F. Vascotto, T. Princi // *Int. J. Gen. Med.* – 2011. – № 4. – P. 759–763.
25. Systemic and local effect of metformin administration in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationship to the ovulatory response / S. Palomba, A. Falbo, T. Russo [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 1005–1013.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТФОРМИНОМ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ОЖИРЕНИЕМ

Архипкіна Т. Л.

*Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данілевського НАМН Украины,
ул. Артёма, 10, 61002, Харьков, Украина*

Обследовано 35 пациенток с синдромом поликистозных яичников и ожирением. По базальному уровню антимюллерового гормона все больные были разделены на две группы: первую составили 20 женщин с показателем $> 10,3$ нг/мл; вторую – 15 женщин с показателем $< 10,3$ нг/мл. Через шесть месяцев терапии метформином отмечены одинаковые изменения в двух группах, проявившиеся уменьшением массы тела, снижением инсулина, лютеинизирующего гормона, тестостерона и повышением глобулина, связывающего половые гормоны, что сопровождалось снижением индекса свободных андрогенов. Уменьшение количества антральных фолликулов и объема яичников, нормализация менструального цикла и наступление беременности произошло только во второй группе. Высказано предположение, что базальная секреция антимюллерового гормона может быть предиктором клинической эффективности лечения метформином.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, антимюллеровый гормон, ожирение, гиперинсулинемия, метформин.

EFFECTIVENESS CRITERIA OF THE TREATMENT WITH METFORMIN FOR PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND OBESITY

Arkhyrkina T. L.

*V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of NAMS Ukraine,
10, Artema St., Kharkiv, Ukraine, 61002*

The study involved 35 patients with polycystic ovary syndrome and obesity. According to the basal secretion of anti-Müllerian hormone, all patients were divided into two groups: the first group consisted of 20 women with index $> 10,3$ ng / ml ($14,1 \pm 0,5$ ng / ml) and the second – 15 women with index $< 10,3$ ng / ml ($9,2 \pm 0,2$ ng / ml). I noticed similar changes in both groups after six month of therapy with metformin: weight loss, decrease of insulin, luteinizing hormone, testosterone and increase sex hormone-binding globulin, which was accompanied by reduction of free androgen index. Besides, the number of antral follicles and volume of ovarian reduced, menstrual cycle normalized. Perhaps, pregnancy occurred only among the representatives from the second group. It is assumed that the basal secretion of anti-Müllerian hormone may be a predictor of clinical effectiveness of treatment with metformin.

Key words: polycystic ovary syndrome, antimullerian hormone, obesity, hyperinsulinemia, metformin.