

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ**ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ
НА ФУНКЦІЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ
ПРИ ЛІКУВАННІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ІНСУЛІНУ
У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ***Архипкіна Т. Л.¹, Бондаренко В. О.¹, Гончарова О. А.², Любимова Л. П.¹¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;² Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна
tanya_arhipkina@hotmail.com

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) і порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ) є найбільш поширеними ендокринними розладами в жінок [1]. Дослідники стверджують, що патологія ЩЗ частіше зустрічається в пацієток зі СПКЯ, ніж у решти осіб [2], а ознаки аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), який діагностується на підставі наявності антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) виявляються у 20–25% хворих на СПКЯ. Водночас субклінічний гіпотиреоз (СТ), для якого характерне ізольоване підвищення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) у крові (понад 4,01 мОд/л) при незмінному рівні вільних фракцій тироксину (T_4 вільн.) існує в 10–23% жінок зі СПКЯ [3]. Хоча етіопатогенез цих захворювань різний, вони мають багато спільних рис. Найбільш характерними порушеннями

при СПКЯ є гіперандрогенемія (ГА), інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемія, збільшення маси тіла, ановуляція, безпліддя й кістозна дегенерація яєчників. Аналогічні зміни спостерігаються й при гіпотиреозі. Припускають, що СТ може імітувати ранні стадії захворювання СПКЯ [4], а помірне зростання рівня ТТГ може призводити до змін клінічного, ендокринного та метаболічного статусів (або погіршувати існуючі розлади) у хворих зі СПКЯ [5, 6]. Гормони ЩЗ відіграють не тільки важливу роль у регулюванні обміну речовин, але і в репродуктивному здоров'ї. Як рецептор ЩЗ, так і рецептор ТТГ експресуються в яєчниках та матці під час імплантації. Дефіцит гормонів ЩЗ може впливати на функцію статевих залоз і фертильність, призводити до затримки статевого розвит-

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Механізми розвитку, діагностика та терапія безпліддя у осіб з дисфункцією статевих залоз та коморбідною патологією».

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

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

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

Рукопис надійшов до редакції 10.10.2019.

ку та порушення овуляції [7]. Встановлено, що більш, ніж у 70% жінок зі СПКЯ, існує генетична схильність до формування СГ [8]. Однак загальний генетичний фон ще не досліджений. Вивчено поліморфізм деяких генів, пов'язаних зі СПКЯ, котрі теж можуть впливати на виникнення патології ЩЗ. Найбільш імовірними кандидатами вважаються варіанти гена для фібриліна 3 через їхній вплив на активність трансформуючого фактора росту (TGF β). Багатофункціональний TGF β також є ключовим регулятором імунної толерантності, стимулюючи регуляторні Т-клітини, котрі інгібують надмірну імунну відповідь. При низьких рівнях TGF β і регуляторних Т-клітин можуть виникати аутоімунні процеси, що призводять до розвитку АІТ і СГ та, можливо, відіграють роль у розвитку СПКЯ [9]. Високі рівні естрогенів або кортизолу також можуть порушувати розвиток ембріонального тимусу, важливого для еволюції імунної системи, що здатне сприяти розвитку АІТ і СПКЯ [9]. Жінки зі СПКЯ більш схильні до формування АІТ через розлади відносин між рівнями естрогенів, прогестерону й андрогенів [10]. Імовірно, навіть доволі високі рівні андрогенів не можуть запобігти стимулюючим ефектам естрогенів на імунну систему й розвиток АІТ [11]. Щодо репродуктивних ризиків при поєднанні СПКЯ й АІТ, то вони ще не достатньо вивчені: у жінок зі СПКЯ за наявності підвищених титрів АТ-ТПО відзначений був лише високий ризик резистентності до кломіфен цитрату [12].

Відтак, АІТ, СГ і СПКЯ, безсумнівно, пов'язані між собою не лише з погляду їхньої поширеності, але й в аспекті етіології та клінічних наслідків. Однак можливі перехресні взаємодії цієї асоціації ще не з'ясовані.

Дотепер відсутні чіткі діагностичні критерії, здатні підтверджувати або виключати поєднання СПКЯ та СГ. Відповідно до сучасних рекомендацій, діагноз СПКЯ має бути поставлений після виключення дисфункції ЩЗ [13]. Однак це не стало загально визнаним, і в багатьох дослідженнях рівні ТТГ або взагалі не оцінюють, або вивчають функцію ЩЗ за умов наявності

клінічних проявів гіпотиреозу. Згідно даних літератури, критерій виключення дисфункції ЩЗ повинен бути стандартизований для діагностики СПКЯ, та вважається, що маніфестний гіпотиреоз можна розглядати як критерій виключення СПКЯ [14].

На сьогодні доведена роль інсуліну в патогенезі СПКЯ, а наявність інсулінорезистентності (ІР) частково обумовлює гормональні й метаболічні розлади при цьому синдромі [15]. Поширеність ІР серед пацієнток із гіперандрогенною дисфункцією яєчників надзвичайно велика та, на думку ряду авторів, спостерігається в 90–100% хворих із ожирінням та в 26–41% пацієнтів із нормальною масою тіла [16]. У літературі вже повідомлялося про вплив резистентності до інсуліну на об'єм ЩЗ [17]. Пояснюють це тим, що інсулін разом із ТТГ діє як фактор зростання та стимулює проліферацію ЩЗ [18]. Цей проліферативний ефект на тироцити частково опосередковується через інсуліноподібний фактор росту 1, який може брати участь у патогенезі морфологічних аномалій ЩЗ [19]. Водночас, не існує однозначної думки відносно особливостей розладів вуглеводного обміну залежно від функції ЩЗ.

Vigersky et al. [20] уперше повідомили, що лікування метформіном хворих із СГ сприяло зниженню ТТГ до нормальних рівнів, але не впливало на гормони ЩЗ. Надалі доклінічні та клінічні дослідження підтвердили ці дані [21], а також засвідчили антипроліферативні ефекти метформіну, що стало підґрунтям для аналізу його впливу на функцію та структуру ЩЗ у хворих зі СПКЯ [22]. Протягом десятиліть вивченню зв'язку між резистентністю до інсуліну та гіпотиреозом приділяли значну увагу та проводились широкі дослідження. Проте, думки науковців розходяться: у той час, як одні автори не виявили взаємозв'язку СГ із ІР [23], другі стверджували, що гомеостатичний індекс НОМА-ІР збільшується в групах пацієнтів із СГ навіть без СПКЯ [24].

Таким чином, до теперішнього часу не існує чітких даних щодо впливу метформіну на рівні ТТГ у осіб зі СПКЯ з наявністю та відсутністю дисфункції ЩЗ. Не ви-

рішено й питання доцільності призначення замісної тиреоїдної терапії неплідним жінкам зі СПКЯ з наявністю АІТ або СГ, а неоднозначні висновки є дискусійними, тому потребують подальшого уточнення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 82 неплідні жінки (від 22 до 30 років) зі СПКЯ (Роттердамський консенсус 2003 р. [13]) та гіперінсулінемією (ГІ) й ІР, що звернулися до ДУ ІПЕП з 2014 по 2018 рр. Серед них у 32 жінок виявлено АІТ у стадії еутиреозу; у 30 жінок, на тлі підвищених рівнів АТ-ТПО мав місце СГ; у 20 хворих порушення функції ЩЗ були відсутні.

Для корекції порушень вуглеводного обміну впродовж шести місяців призначався метформін у дозі 850 мг двічі на добу. Монотерапію метформіном отримували 20 пацієнок з АІТ — група 1, 20 жінок із СГ — група 2 та 20 хворих з нормальною функцією ЩЗ — група 3. Комбіновану терапію отримували 12 жінок зі СПКЯ та АІТ (група 1а), яким після трьохмісячного застосування метформіну впродовж наступних трьох місяців додатково призначався селеновмісний препарат та 10 хворих з АІТ і СГ (група 2а), яким додатково призначався селеновмісний препарат у поєднанні з левотироксином у відповідних терапевтичних дозах згідно існуючих рекомендацій [3].

Проводили загальноклінічне обстеження з вимірюванням антропометричних по-

Мета дослідження: оцінити вплив метформіну на показники гормонального та вуглеводного обміну у хворих на СПКЯ за умов наявності АІТ та СГ.

казників: індекс маси тіла (ІМТ) [25]; розподіл жирової тканини [26], відсотковий вміст жирової та м'язової тканини [27]. Клінічні ознаки ГА оцінювали за шкалами Феррімана–Голвея [28] та Pillsbury [29]. Рівень глюкози визначали глюкозооксидазним методом (експрес-аналізатор «Biosens»); проводили стандартизований двогодинний пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ) [30]; досліджували рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) (рівень ІРІ в сироватці крові натще понад 12 мкМО/мл розцінювався як ГІ) [31]; обчислювали го-меостатичний індекс НОМА-ІР показник якого вище 2,5 розцінювався як об'єктивний критерій ІР [32]. Імуноферментним методом досліджували рівні загального тестостерону ($T_{\text{зар.}}$), естрадіолу (E_2), сексстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ), ТТГ, $T_{\text{вільн.}}$ та АТ-ТПО, обчислювали індекс вільного андрогену (ІВА) [33].

Обстеження проводилося після підписання інформованої згоди пацієнта.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням програм «Statistica 6.1.» фірми «Statsoft Inc» та «Excel» «Microsoft».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні прояви СПКЯ у вигляді акне, гірсутизму, порушень менструального циклу не мали вірогідної різниці між хворими без патології ЩЗ, з АІТ та СГ. Антропометричні параметри, а саме, ІМТ, співвідношення ОТ/ОС також не розрізнялись між досліджуваними групами. Водночас, у пацієнок із СГ існувала підвищена ($P < 0,05$) кількість питомої ваги жирової маси порівняно з обстеженими з АІТ та еутиреозом.

До початку терапії метформіном рівні глюкози в сироватці крові у всіх обстежених були в межах референтних значень норми. На тлі проведення ПТТГ ступінь

підвищення глюкози в пацієнок із АІТ та еутиреозом вірогідно не розрізнявся. Водночас, у пацієнок із СГ спостерігались більш високі глікемічні відповіді через 30 и 60 хвилин, ніж у пацієнок з АІТ та еутиреозом (рис. 1).

Застосування метформіну в якості монотерапії впродовж шести місяців не призвело до змінення рівня глюкози та сприяло зниженню ІРІ в групі з еутиреозом на $(11,4 \pm 0,3)\%$ ($P < 0,001$), у той час як у хворих з АІТ рівень ІРІ знизився на $(8,6 \pm 0,2)\%$, в групі з СГ — на $(6,5 \pm 0,2)\%$, що було вірогідно менше ($P < 0,001$), ніж у пацієнок з еутиреозом (табл. 1). Отримані данні да-

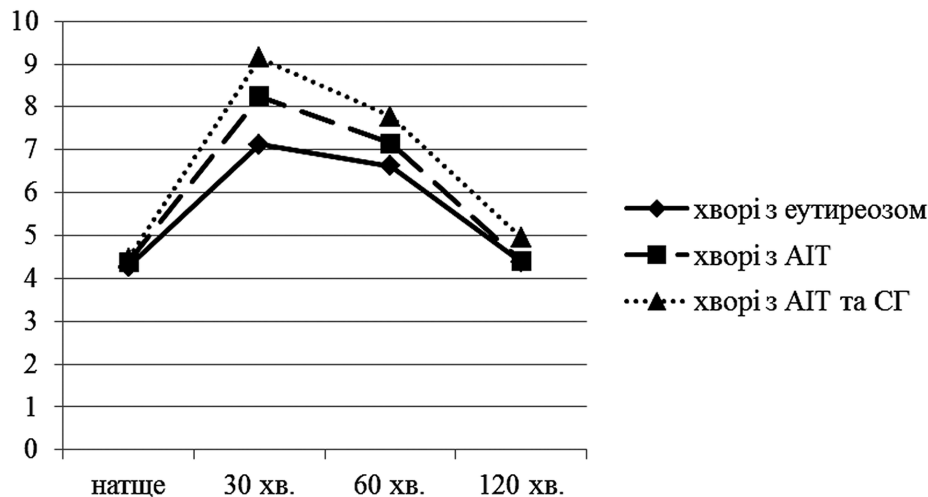


Рис. 1 Типи глікемічних кривих на тлі проведення перорального тесту толерантності до глюкози у жінок зі СПКЯ.

Таблиця 1

Вплив терапії метформіном на показники вуглеводного обміну та гормонального стану у неплідних жінок, хворих на СПКЯ, ($X \pm S_x$)

Показник	Хворі на СПКЯ					
	група 1, n = 20		група 2, n = 20		група 3, n = 20	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,2	4,5 ± 0,2	4,9 ± 0,2	4,9 ± 0,3	4,8 ± 0,2	4,4 ± 0,2
ІРІ, мкМО/мл	14,2 ± 0,3	13,0 ± 0,3 ¹	15,4 ± 0,3	14,4 ± 0,4 ¹	14,0 ± 0,3	12,4 ± 0,3 ¹
НОМА-ІР, ум.од.	3,1 ± 0,2	2,5 ± 0,2 ¹	3,6 ± 0,2	3,1 ± 0,2	3,0 ± 0,2	2,4 ± 0,2 ¹
Тзаг., нмоль/л	3,4 ± 0,3	2,9 ± 0,2	3,4 ± 0,3	3,0 ± 0,2	3,3 ± 0,2	2,8 ± 0,2
Е ₂ , нмоль/л	0,22 ± 0,01	0,24 ± 0,01	0,24 ± 0,01	0,25 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,23 ± 0,01
ССЗГ, нмоль/л	32,4 ± 2,3	37,3 ± 3,0	31,1 ± 2,2	36,2 ± 3,1	38,6 ± 2,2	45,9 ± 2,5 ¹
ІВА, %	10,4 ± 0,9	7,7 ± 0,8	10,9 ± 1,1	8,4 ± 0,9	8,2 ± 0,6	6,1 ± 0,5 ¹
ТТГ, МОд/л	2,3 ± 0,3	2,2 ± 0,2	5,6 ± 0,3	4,4 ± 0,3 ¹	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2
Т ₄ вільн., пмоль/л	17,0 ± 0,6	16,8 ± 0,7	12,8 ± 0,8	12,6 ± 0,9	17,9 ± 0,6	18,1 ± 0,4
Ат-ТПО, МО/л	109,7 ± 10,7	112,8 ± 11,2	96,2 ± 9,4	95,4 ± 8,9	12,4 ± 1,2	11,3 ± 1,1

Примітка.

¹ вірогідність змін в групах порівняно з показниками до терапії.

ють можливість припустити, що наявність патології ЩЗ може підсилювати існуючу ПІ та знижувати ефективність застосування метформіну [22].

В якості першої лінії оцінки надлишку андрогенів є дослідження концентрації в крові основного активного андрогену — Т_{заг.}, показники якого до початку лікування вірогідно не розрізнялись в усіх групах хворих. Визначення рівня ССЗГ у сироватці крові показало його зниження у всіх об-

стежених, але найбільш виразне спостерігалось у групах 1 та 2, тобто, у пацієток з порушенням функції ЩЗ, що призводило до збільшення середніх величин ІВА, який вважається найчутливішим показником оцінки біохімічної ГА.

Через шість місяців від початку лікування у хворих групи 3 відбувалось зниження ІВА ($P < 0,02$) за рахунок зростання рівня ССЗГ ($P < 0,05$) та тенденції до зменшення показника Т_{заг.} ($t = 1,79$; $0,1 > P > 0,05$).

У хворих із АІТ та СГ терапія метформіном суттєво не впливала на середні значення $T_{\text{зар.}}$, ССЗГ, ІВА.

У хворих на СПКЯ та СГ через 6 місяців від початку терапії метформіном встановлено зниження ($P < 0,01$) рівня ТТГ (табл. 1). При цьому у 7 (35%) пацієнток рівень ТТГ знизився до референтних значень норми ($(3,1 \pm 0,3)$ МОд/л), однак його середні величини не досягали показників хворих без патології ЩЗ ($2,1 \pm 0,2$) МОд/л. У 13 (65%) обстежених виявлено лише тенденцію ($t = 1,94$; $0,1 > P > 0,05$) до зниження рівня ТТГ.

У жінок, у яких на тлі терапії існувала позитивна динаміка ТТГ до рівня нормальних величин, спостерігалось істотне зниження показників ІМТ до ($24,6 \pm 0,6$) кг/м^2 ($P < 0,05$), коефіцієнта ОТ/ОС до ($0,77 \pm 0,06$) ум. од. ($P < 0,05$), питомої ваги жирової маси до ($30,4 \pm 0,5$)% ($P < 0,05$), ІРІ ($12,9 \pm 0,2$) мкМО/мл ($P < 0,05$) та індексу НОМА-ІР ($2,6 \pm 0,2$) ум. од. ($P < 0,05$) відносно показників до початку лікування. Також відмічалось зростання ССЗГ ($40,3 \pm 1,2$)% ($P < 0,001$) при незмінних рівнях $T_{\text{зар.}}$, що призводило до зниження ІВА ($6,9 \pm 1,1$)% ($P < 0,001$) та, відповідно, ГА. Отримані дані співпадають із висновками Morgante G. та інших дослідників, які вважають, що зниження рівня ТТГ пов'язано зі ступенем ГА, що відіграє ключову роль у патогенезі СПКЯ [34].

У пацієнток із СГ та помірним зниженням ТТГ на тлі лікування метформіном існувала лише тенденція ($t = 1,79$; $0,1 > P > 0,05$) до зниження ІМТ, коефіцієнта ОТ/ОС, питомої ваги жирової маси. Суттєво не змінювались й середні показники $T_{\text{зар.}}$, ССЗГ, ІВА. Через 3 місяці після завершення лікування у всіх жінок зі СПКЯ та СГ рівень ТТГ підвищився до первинних величин.

Водночас, змін середніх величин рівня $T_{\text{4вільн.}}$ у осіб із СГ не відмічалось.

Терапія метформіном не впливала на показники ТТГ у осіб із АІТ без СГ та у хворих без тиреопатології й не змінювала рівні АТ-ТПО в жодній з груп.

Застосування метформіну в комплексі з селеновмісним препаратом впродовж останніх трьох місяців лікування сприя-

ло вірогідному зниженню показників індексу НОМА-ІР (група 1а), $T_{\text{зар.}}$, зростанню рівнів ССЗГ у хворих з АІТ без СГ (табл. 2) та суттєвому зменшенню середніх значень рівнів АТ-ТПО в обох групах хворих на АІТ. Це свідчить, що за наявності у жінок зі СПКЯ коморбідної патології, а саме АІТ, доцільним є призначення імуномодуючої терапії, зокрема, селеновмісними препаратами.

Аналогічні зміни показників індексу НОМА-ІР, $T_{\text{зар.}}$, ССЗГ, ІВА мали місце у осіб із АІТ та СГ при застосуванні метформіну разом з селеновмісним препаратом та левотироксином, що також супроводжувалось вірогідним зниженням середнього рівня ТТГ та зростанням концентрації $T_{\text{4вільн.}}$ (табл. 2).

Таким чином, антропометричні параметри пацієнток із СПКЯ без патології ЩЗ та з АІТ і СГ не розрізняються. АІТ і СГ погіршують вуглеводний обмін, призводять до зниження рівня ССЗГ та до збільшення ГА — невід'ємного компонента патогенезу ановуляції при СПКЯ. У 35% хворих на СПКЯ за наявності СГ терапія ІР метформіном сприяє зниженню рівня ТТГ до меж референтних значень норми, але змінює концентрацію $T_{\text{4вільн.}}$. Метформін не впливає на показники функції ЩЗ у пацієнток із СПКЯ та еутиреозом.

Механізми впливу метформіну на вісь гіпоталамус/ЩЗ до кінця не вивчені. Доведено, що метформін може змінювати кількість рецепторів гормонів ЩЗ, збільшувати центральний дофамінергічний ефект, впливати на гіпоталамічну АМР-активовану протеїнкіназу [35], пригнічує її активність у гіпоталамусі й підсилює інгібуючу модуляцію тиреоїдних гормонів [36]. Ці ефекти при лікуванні метформіном не змінюють рівнів ТТГ, коли система зворотнього зв'язку зберігається, але вони можуть пояснити зниження ТТГ при її порушенні [9]. Інша гіпотеза — метформін покращує резерв функції ЩЗ у пацієнтів з гіпотиреозом [9]. Також припускається, що висока частота СГ при СПКЯ зумовлена наявністю абдомінального ожиріння та розглядається механізм, при якому наявність ожиріння призводить до збільшення

Вплив комбінованої терапії на ІМТ, індекс НОМА-ІR, показники гормонального стану у неплідних жінок, хворих на СПКЯ, ($X \pm S_x$)

Показник	Хворі на СПКЯ			
	група 1а, n = 12		група 2а, n = 10	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
ІМТ, кг/м ²	25,9 ± 0,9	24,2 ± 1,0	27,2 ± 1,3	25,4 ± 1,4
НОМА-ІR, ум.од.	3,1 ± 0,2	2,5 ± 0,2 ¹	3,4 ± 0,3	2,7 ± 0,2 ¹
T _{заг.} , нмоль/л	3,4 ± 0,3	2,6 ± 0,2 ¹	3,5 ± 0,3	2,7 ± 0,2 ¹
E ₂ , нмоль/л	0,23 ± 0,01	0,25 ± 0,02	0,24 ± 0,01	0,27 ± 0,02
ССЗГ, нмоль/л	33,4 ± 3,0	43,5 ± 3,3 ¹	30,9 ± 3,2	44,6 ± 4,0 ¹
ІВА, %	10,9 ± 0,9	6,2 ± 0,6 ¹	11,5 ± 1,0	6,3 ± 0,5 ¹
ТТГ, МОд/л	2,4 ± 0,4	2,1 ± 0,2	5,7 ± 0,5	2,9 ± 0,4 ¹
T _{вільн.} , пмоль/л	16,8 ± 0,8	17,3 ± 0,9	12,9 ± 1,0	15,7 ± 0,7 ¹
АТ-ТПО, МО/л	110,5 ± 11,3	65,9 ± 6,7 ¹	103,7 ± 10,1	60,2 ± 5,9 ¹

Примітка.

¹ вірогідність змін в групах порівняно з показниками до терапії.

рівнів лептина, що стимулює гіпоталамус і спричиняє підвищення секреції ТТГ [37].

Доведено, що сигнальний шлях інсулін/інсуліноподібний фактор росту 1 модулює регуляцію експресії гена ЩЗ і може вважатися додатковим фактором проліферації та диференціювання тироцитів [18, 38]. Ці гормони й механізми трансдукції сигналів, регульовані ними, корелюються за допомогою терапії метформіном [39], що й обумовлює його антипроліферативну дію на ЩЗ [40].

Існують і протилежні дослідження, які свідчать, що гормони ЩЗ модулюють біосинтез андрогенів за допомогою прямої і непрямой регуляції експресії та активності асоційованого синтезу стероїдоген-

них ферментів [41]. Flood et al. виділили кілька рецепторів і ферментів, які беруть участь як в андрогенній, так і в гіпоталамо-гіпофізарно-щитовидній вісях [42]. Це може вказувати на те, що в неплідних жінок зі СПКЯ, ГА може поєднуватись з СГ [7]. Якщо це так, то на думку J. Cai і співавт. жінкам з гіперандрогенним фенотипом СПКЯ, перед плануванням вагітності доцільно призначати левотироксин [7]. Водночас дане питання до теперішнього часу залишається суперечливим.

Таким чином, застосування комплексної терапії з використанням метформіну, левотироксину та селеновмісного препарату є обґрунтованим для пацієнтів зі СПКЯ, ІР за умов коморбідності з АІТ та СГ.

ВИСНОВКИ

1. Лікування метформіном впродовж шести місяців хворих на СПКЯ з ІР та СГ у 35% випадків призводить до зниження рівня ТТГ, але не змінює вміст вільного тироксину та АТ-ТПО. Через 3 місяці після завершення терапії рівень ТТГ підвищується до початкових величин. Метформін не впливає на показники функції ЩЗ у пацієток зі СПКЯ та еутиреозом.
2. У жінок, у яких на тлі лікування метформіном існує позитивна динаміка ТТГ, відбувається зниження ІМТ, коефіцієнта ОТ/ОС, питомої ваги жирової маси, ІРІ, індексу НОМА-ІR, зростання рівня ССЗГ та зменшення ІВА.
3. Запропонована шестимісячна терапія метформіном із додаванням левотироксину разом з селеновмісним препаратом впродовж останніх трьох місяців супроводжується виразним зниженням гіперандрогенемії, зменшенням порушень вуглеводного обміну, що обґрунтовує до-

цільність її використання у комплексі лікувальних заходів, спрямованих на корекцію порушень репродуктивної функції у жінок зі СПКЯ та ІР за наявності АІТ та СГ.

4. У неплідних жінок зі СПКЯ необхідно проводити скринінгову оцінку функції ЩЗ з метою діагностичного пошуку причин безпліддя та своєчасної корекції виявленої тиреоїдної патології.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Ganie MA, Laway BA, Wani TA, et al. *Fertil Steril* 2011; 95(6): 2039-2043. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.149.
- Benetti-Pinto CL, Berini Piccolo VR, Garmes HM, Teatin Juliato CR. *Fertil Steril* 2013; 99(2): 588-592. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.10.006.
- Pan'kiv VI. *Praktychna tyreoi'dylogija, Donec'k*, 2011: 224 p.
- Singla R, Gupta Y, Khemani M, Aggarwal S. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19(1): 25-29. doi:10.4103/2230-8210.146860.
- Dittrich R, Kajaia N, Cupisti S, et al. *Reprod Biomed Online* 2009; 19(3): 319-325.
- Risk YuQ, Wang JB. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 2067087. doi: 10.1155/2016/2067087.
- Cai J, Zhang Y, Wang Y, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10. doi:10.3389/fendo.2019.00222.
- Kosova G, Urbanek M. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373(1-2): 29-38. doi: 10.1016/j.mce.2012.10.009.
- Gaber'lyiek S, Zaletel K, Pieber T, et al. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: R9-R21.
- Mobeen H, Afzal N, Kashif M. *Scientifica* 2016; 2016: 4071735. doi:10.1155/2016/4071735.
- Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, et al. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(1): 363-369. doi: 10.1530/eje.0.1500363.
- Ott J, Aust S, Kurz C, et al. *Fertil Steril* 2010; 94(7): 2895-2897.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
- De-Medeiros SF, Yamamoto MMW, de-Medeiros MAS, et al. *J Reprod Infertil* 2017; 18(2): 242-250.
- Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Rostami Dovom M, et al. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(5): 343-353. doi: 10.3109/09513590.2015.1117069.
- Victor VM, Rovira-Llopis S, Baculs C, et al. *PLoS One* 2016; 23(11): e0151960. doi: 10.1371/journal.pone.0151960.
- Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, et al. *Thyroid* 2008; 18(4): 461-464. doi: 10.1089/thy.2007.0223.
- Kimura T, Van Keymeulen A, Golstein J, et al. *Endocr Rev* 2001; 22(5): 631-656.
- Diamanti-Kandarakis E, Economou F, Palimeri S, Christakou C. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205: 192-198.
- Vigersky RA, Filmore-Nassar A, Glass AR. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 225-227.
- Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, et al. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(2): 261-265. doi: 10.1530/EJE-12-0225.
- Anil C, Kut A, Atesagaoglu B, et al. *Med Princ Pract* 2016; 25(3): 233-236. doi:10.1159/000442821.
- Enzevaei A, Salehpour S, Tohidi M, Saharkhiz N. *Iran J Reprod Med* 2014; 12(7): 481-486.
- Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbas Y, Alfadhli E. *Endocr J* 2006; 53(5): 653-657.
- Ezeh U, Pall M, Mathur R, Azziz R. *Hum Reprod* 2014; 29(7): 1508-1517. doi: 10.1093/humrep/deu096.
- Duckworth W, Abairra C, Moritz T, et al. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 129-139.
- Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaja IG i dr. *Bioimpedansnyj analiz sostava tela cheloveka, Moskva*, 2009: 392 p.
- Ferriman D, Gallwey J. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-1447.
- Morley JE, Patrics P, Perry HM. *Metab Clin Experim* 2002; 51(5): 554-559.
- Members TF, Rydän L, Grant PJ, et al. *Eur Heart J* 2013; 34(39): 3035-3087, available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh108>.
- Manuhin IB, Gevorkjan MA, Chagaj NB. *Anovuljacija i insulinorezistentnost', Moskva*, 2006: 416 p.
- Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. *Hum Reprod* 2016; 31(11): 2619-2631.
- Gevorkjan MA, Manuhin IB, Studenaja LB, et al. *ZhROAG* 2008; 4: 35-48.
- Morgante G, Musacchio MC, Orvieto R, et al. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(11): 967-969. doi: 10.3109/09513590.2013.829445.
- Lopez M, Varela L, Vázquez MJ, et al. *Nat Med* 2010; 16(9): 1001-1008. doi: 10.1038/nm.2207.
- Krysiak R, Okopien B. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 2011; 75(3): 404-406. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04058.x.
- Duntas LH, Biondi B. *Thyroid* 2013; 23(6): 646-653. doi: 10.1089/thy.2011.0499.
- Anil C, Kut A, Atesagaoglu B, et al. *Med Princ Pract* 2016; 25: 233-236.

39. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, et al. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(2): 261-265. doi: 10.1530/EJE-12-0225.
40. Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V. *BMC Med* 2011; 6(9): 33. doi: 10.1186/1741-7015-9-33.
41. Denver RJ. *Gen Comp Endocrinol* 1988; 72(3): 383-393.
42. Flood DE, Fernandino JI, Langlois VS. *Gen Comp Endocrinol* 2013; 192: 2-14. doi: 10.1016/j.ygcn.2013.02.038.

INFLUENCE OF METFORMIN ON THE FUNCTION OF THE THYROID GLAND IN THE TREATMENT OF RESISTANCE TO INSULIN IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIES SYNDROME

T. L. Arkhypkina¹, V. A. Bondarenko¹, O. A. Goncharova², L. P. Lyubimova¹

¹ V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of NAMS Ukraine, Kharkiv, Ukraine;

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine
tanya_arhipkina@hotmail.com

The effect of metformin on the hormonal and carbohydrate status of 82 infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and insulin resistance (IR) in combination with autoimmune thyroiditis (AIT) and subclinical hypothyroidism (SCH) was evaluated. Depending on the therapy (monotherapy or combination therapy), the patients were divided into groups. Monotherapy with metformin was received by 20 patients with AIT, 20 women with SCH, 20 with normal thyroid function. Combined therapy was received by 12 women with PCOS and AIT, who after three months of using metformin over the next three months, were additionally prescribed selenium-containing medication and 10 patients with AIT and SCH who were additionally prescribed selenium-containing medication in combination with levothyroxine at appropriate therapeutic doses according to existing recommendations.

It was established that anthropometric parameters in patients with PCOS and PCOS in combination with AIT and SCH did not differ significantly. It is proved that AIT and SCH worsen carbohydrate metabolism, help to further reduce the level of sex steroid-binding globulin and increase the free androgen index.

Treatment with metformin for six months in patients with PCOS, IR and SCH resulted in a decrease in the level of thyroid stimulating hormone (TSH) in 35% of cases, but did not change the content of free thyroxine and thyroid peroxidase antibodies (TPO antibodies) in the blood. Three months after the completion of metformin, the level of TSH increased to values that occurred at the start of therapy. The same time, metformin did not affect the indicators of thyroid function in patients with PCOS and euthyroidism and did not change the mean values of TPO antibodies. The use of complex therapy (metformin, levothyroxine and selenium-containing drug) over the past three months has been accompanied by a decrease in hyperandrogenism, a decrease in carbohydrate metabolism disorders, normalization of thyroid status, a decrease TPO antibodies levels in women with PCOS in combination with of AIT and SCH.

At women with PCOS and infertility, it is necessary to screening assessment of thyroid function in order to diagnose of the causes of infertility and timely correction of the revealed thyroid pathology.

Key words: polycystic ovary syndrome, autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism, insulin resistance, treatment.

ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ НА ФУНКЦІЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЛІКУВАННІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ІНСУЛІНУ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Архипкіна Т. Л.¹, Бондаренко В. А.¹, Гончарова О. А.², Любимова Л. П.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна;

² Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

tanya_arhipkina@hotmail.com

Оцінено вплив метформіну на показники гормонального та вуглеводного станів 82 жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) та інсулінорезистентністю (ІР) в поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) та/або субклінічним гіпотиреозом (СГ). Монотерапію метформіном отримували 20 пацієток із АІТ, 20 жінок із СГ та 20 обстежених із нормальною функцією щитоподібної залози (ЩЗ); 12 жінкам зі СПКЯ та АІТ, після трьох місяців застосування метформіну впродовж наступних трьох місяців додатково до метформіну призначався селеновмісний препарат; 10 хворим із АІТ і СГ додатково призначався селеновмісний препарат в поєднанні з левотироксином у відповідних терапевтичних дозах.

Монотерапія метформіном хворих на СПКЯ з ІР та СГ призводила до зниження рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у 35% випадків, але не змінювала вміст в крові вільного тироксину та антитіл

до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО). Через три місяці по завершенню лікування рівень ТТГ підвищувався до первинних величин. Метформін не впливав на показники функції ЩЗ у пацієток із СПКЯ та еутиреозом й не змінював середні значення АТ-ТПО. Застосування метформіну, левотироксину та селеновмісного препарату впродовж останніх трьох місяців супроводжувалося зниженням гіперандрогенемії, зменшенням порушень вуглеводного обміну, нормалізацією тиреоїдного статусу, зниженням рівнів АТ-ТПО у жінок із СПКЯ.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, аутоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз, інсулінорезистентність, лікування.

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Архипкина Т. Л.¹, Бондаренко В. А.¹, Гончарова О. А.², Любимова Л. П.¹

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина;

² Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины,
г. Харьков, Украина
tanya_arhipkina@hotmail.com

Проведена оцінка впливу метформіну на показателі гормонального і вуглеводного статусів 82 жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) і інсулінорезистентністю (ІР) в поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) і/або субклінічним гіпотиреозом (СГ). Монотерапію метформіном отримували 20 пацієток з АІТ, 20 жінок з СГ і 20 обстежених з нормальною функцією щитовидної залози (ЩЗ); 12 жінкам з СПКЯ і АІТ, після трьох місяців монотерапії метформіном, в течение наступних трьох місяців додатково до метформіну призначався селеносодержащий препарат; 10 хворих з АІТ і СГ додатково призначався селеносодержащий препарат і левотироксин в відповідних терапевтичних дозах. Монотерапія метформіном в течение шести місяців у хворих з СПКЯ, ІР і СГ приводила до зниження рівня тиреотропного гормону (ТТГ) в 35% випадків, але не змінювала вміст в крові вільного тироксину і антител до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО). Через 3 місяці після завершення лікування рівень ТТГ підвищувався до вихідних величин. У пацієток з СПКЯ і еутиреозом метформін не впливав на гормональні показники функції ЩЗ і рівні АТ-ТПО. У жінок з СПКЯ при наявності АІТ і АІТ в поєднанні з СГ застосування комплексної терапії супроводжувалося більш вираженим зниженням гіперандрогенемії, зменшенням порушень вуглеводного обміну, нормалізацією тиреоїдного статусу, зниженням рівнів АТ-ТПО.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз, инсулинорезистентность, лечение.