

Серьезные (мажорные) побочные эффекты:

- ✓ односторонние болевые ощущения и отек икроножной области;
- ✓ острые болевые ощущения в области грудины;
- ✓ боли в мезогастральной области;
- ✓ сильные и длительные головные боли по типу мигрени, гемикрания;
- ✓ затруднение дыхания, кашель с мокротой, содержащей прожилки крови;
- ✓ коллаптоидные состояния;
- ✓ выпадение полей зрения;
- ✓ обильные и болезненные высыпания на коже;
- ✓ затруднение речи;                      ✓ желтуха;
- ✓ резкие повышения артериального давления.

#### Защитные свойства ГК

1. Прием КОК даже в течение одного года на 60% защищает от рака эндометрия на протяжении 15 лет после окончания использования метода.
2. Снижается частота развития доброкачественных опухолей и рака яичников на 40-50%.
3. Снижается частота доброкачественных заболеваний молочных желез, миомы матки, эндометриоза.

4. Предотвращаются острые воспалительные заболевания органов малого таза.

5. Предотвращаются спонтанные аборт по причине анэуплодии (сохраняются генетически полноценные фолликулы).

6. Уменьшаются симптомы дисменореи у 40-50% женщин.

7. Снижается риск развития внематочной беременности на 90%.

8. Лечебное действие при анемии, предменструальном синдроме, дисфункциональных маточных кровотечений.

9. Лечебное действие при ревматоидном артрите, пептических язвах.

10. Профилактика патологического течения климактерия.

**Не выявлено отрицательного или положительного воздействия КОК на риск развития рака молочных желез.**

#### Делать ли перерывы в гормональной контрацепции?

Прием КОК возможен и необходим так долго, сколько существует потребность в контрацепции.

Благотворное влияние КОК на репродуктивную систему усиливается по мере продолжительности их применения (V. Bagwell (1998).

## Современные аспекты лечения синдрома поликистозных яичников

Р. Х. РАФИКОВА, А. О. ПОЗДНЯК

Казанская государственная медицинская академия

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одной из наиболее частых причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста (до 5-15% случаев). Основные клинические проявления заболевания характеризуются нарушениями менструальной функции по типу олигоменореи, вторичной аменореи, в некоторых случаях — менометроррагии в результате гиперплазии эндометрия, проявлениями андрогенизации различной степени выраженности, избыточной массой тела. В настоящее время происходит переосмысление места СПКЯ в структуре эндокринной патологии с рассмотрением его как социально-значимого заболевания, учитывая прямую связь его с метаболическими нарушениями (дислипидемией, гиперинсулинизмом, инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе), приводящими к развитию артериальной гипертензии, абдоминально-висцеральному ожирению, раннему атеросклерозу, ишемической болезни сердца. Действительно, многочисленные эпидемиологические исследования в различных странах мира показали высокую распространенность СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста — до 3-10% в популяции (Д. Е. Шилин, 2004). Риск развития инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца при гиперандрогемии неопухолевого генеза в 7 раз выше, чем в общей популяции, 40% женщин

с СПКЯ в возрасте свыше 40 лет имеют нарушения углеводного обмена — нарушенную толерантность к глюкозе или сахарный диабет 2 типа (Ehrmann D. A., 1999).

Причины развития СПКЯ достаточно многообразны: 1) избыток продукции надпочечниковых андрогенов в период аденоархе (гипотеза S. S. C. Yen, 1994). В периферических тканях надпочечниковые андрогены превращаются в эстрон, который стимулирует секрецию ЛГ и подавляет выработку ФСГ. ЛГ вызывает гиперсекрецию андрогенов в яичниках, избыток яичниковых андрогенов превращается в периферических тканях в эстрон и порочный круг замыкается; 2) избыточная масса тела в период препубертата является существенным фактором риска развития СПКЯ, так как периферическое превращение андрогенов в эстрогены происходит преимущественно в жировой ткани; 3) подавляющее большинство больных СПКЯ имеют гиперинсулинизм и инсулинорезистентность. Избыток инсулина стимулирует секрецию ЛГ в аденогипофизе и андрогенов в яичниках и надпочечниках; 4) избыток андрогенов может быть вызван нарушениями стероидогенеза в яичниках: повышение активности фермента 17 $\alpha$ -гидроксилазы, который превращает 17-гидроксипрегненолон в дегидроэпиандростерон и 17-гидроксипрогестерон в андростендион; или недостаточность 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, пре-



вращающей андростендион в тестостерон и эстрон в эстрадиол.

В некоторых случаях поликистоз яичников развивается как вторичное заболевание при патологии гипоталамо-гипофизарной системы (гипоталамический синдром с ожирением, опухоли гипоталамо-гипофизарной системы: пролактиномы или СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза), гиперандрогенемии надпочечникового генеза (врожденная дисфункция коры надпочечников — классическая и неклассическая формы, синдром Иценко-Кушинга, андростеромы, первичный рак коры надпочечников), синдроме гипотиреоза.

В настоящее время особое внимание исследователей привлекает роль гиперинсулинизма и инсулинорезистентности как основных факторов развития СПКЯ. Действительно, у пациенток с СПКЯ выявляется базальная и глюкозостимулированная гиперинсулинемия, что предполагает наличие инсулинорезистентности, причем данные изменения имеют место, как при избыточной, так и нормальной массе тела. Согласно рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов (2003), инсулинорезистентность при СПКЯ может быть установлена при наличии хотя бы 2 из 4 суррогатных признаков: повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, артериальная гипертензия, гипергликемия (натощак или через 2 часа после углеводной нагрузки). В многочисленных исследованиях была выявлена прямая зависимость между уровнями инсулина и андрогенов и сделано предположение, что причиной гиперандрогенемии при СПКЯ может быть гиперинсулинизм. Данная гипотеза основывается на следующих фактах: обнаружены рецепторы к инсулину в овариальной ткани (Bergh C. et al., 1993); активация инсулиновых рецепторов в яичниковой ткани непосредственно стимулирует секрецию андрогенов их стромой (Nestler J. E. et al., 1998); инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) увеличивают ЛГ-стимулированный синтез андрогенов в текаклетках яичников у крыс (Cara J. F. et al., 1990); выявление инсулиновых рецепторов в гипофизе и способность инсулина стимулировать секрецию ЛГ и повышать его пульсовую амплитуду секреции (Nestler J. E., 1994; Yen S. S. et al., 1993). Существенный интерес представляет способность инсулина стимулировать секрецию яичникового цитохрома P450c17 $\alpha$ , который является ключевым ферментом биосинтеза андрогенов в яичниках, обладая одновременно активностью 17 $\alpha$ -гидроксилазы и 17,20-лиазы. Тем самым достигается высокая продукция андростендиона с последующим его преобразованием в тестостерон с помощью фермента 17 $\beta$ -редуктазы. Следует отметить, что инсулинорезистентность при СПКЯ носит особый характер: она проявляет себя в отношении углеводного обмена, в то время как чувствительность к инсулину в андрогенпродуцирующих структурах яичников и надпочечников не меняется, что приводит к выраженным лабораторным и клиническим проявлениям гиперандрогенемии.

Таким образом, является очевидной взаимосвязь СПКЯ и метаболических нарушений (гиперинсулинизма, инсулинорезистентности, ожирения, дислипидемии). Поэтому СПКЯ является полноправным компонентом метаболического синдрома и должен рассматриваться с ним в едином патогенетическом ключе (Hundal R. S., 2003). Гиперинсулинизм и инсулинорезистентность при этом заболевании позволяют рассматривать его как преддиабет с высоким риском развития нарушения толерантности к глюкозе, гестационного и явного диабета. Другие метаболические и биохимические проявления СПКЯ (гипертония и дис-

липидемия) повышают вероятность развития сердечно-сосудистой патологии. Фертильность при СПКЯ нарушается вследствие ановуляции, нарушения имплантации яйцеклетки в эндометрий и высокой частоты спонтанных выкидышей. Все эти клинические проявления во многом связаны с гиперинсулинемией (A. Ben-Haroush et al., 2004). Синдром поликистозных яичников, вероятно, является наиболее частой эндокринопатией у женщин и самой частой причиной ановуляторного бесплодия. В основе развития овариальной гиперандрогенемии и хронической ановуляции при СПКЯ лежит неадекватная секреция гонадотропинов, ожирение, гиперинсулинизм и инсулинорезистентность (A. Szilagyi et al., 2003). Это позволяет сделать вывод, что гиперинсулинизм и инсулинорезистентность являются центральными звеньями патогенеза СПКЯ (K. I. Cheang et al., 2004). Таким образом, проявления СПКЯ как метаболического расстройства могут встречаться в любых возрастных группах: детстве (ускоренный пубертат вследствие активизации адренархе); подростковом периоде (гирсутизм, нарушения менструального цикла); среднем возрасте (бесплодие, нарушенная толерантность к глюкозе); пожилом возрасте (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания) (R. J. Norman et al., 2004).

Согласно консенсусу по критериям диагностики СПКЯ (Роттердам, 2003) диагноз его может быть установлен по наличию любых двух из трех следующих критериев: 1) менструальная дисфункция с ановуляцией; 2) клинические и/или биохимические проявления гиперандрогенемии; 3) наличие поликистозных яичников по данным УЗИ при исключении иных гиперандрогенных состояний. К ним относятся: идиопатический гирсутизм, неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников, гиперпролактинемический гипогонадизм, вирилизирующие опухоли, тотальный гиперкортицизм. Диагноз СПКЯ возможно ставить также при наличии одного из трех неполных (неклассических) клинико-инструментальных дуэтов: а) сочетание гиперандрогенемии с морфологическими признаками овариального поликистоза на фоне регулярных по ритму менструаций и ановуляторных по незрелости фолликулов циклов; б) сочетание менструальной дисфункции с УЗ-признаками овариального поликистоза, но в отсутствие гиперандрогенемии (безгирсутная форма СПКЯ); в) сочетание менструальной дисфункции с гиперандрогемией, но в отсутствие явной УЗ-картины овариального поликистоза (Д. Е. Шилин, 2004).

Необходимо помнить, что основным методом диагностики гиперандрогенемии является ее клиническое выявление путем полуколичественной оценки гирсутизма по шкале Ферримэна и Голлвея с учетом наличия простых угрей и андрогенной алопеции. В этих случаях лабораторное подтверждение избытка андрогенов не требуется (Д. Е. Шилин, 2004).

УЗ-признаки СПКЯ включают: увеличение объема яичников более 9 см<sup>3</sup>, уплотнение и утолщение белочной оболочки, наличие по периферии более 8 фолликулярных кист диаметром 6–10 мм, окруженных гиперэхогенной стромой, занимающей более 25% объема яичников.

Лабораторные критерии выявления СПКЯ достаточно противоречивы и не всегда позволяют провести четкую корреляцию с его клиническими признаками и дифференциальный диагноз с надпочечниковой гиперандрогемией (в первую очередь, неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников). Так, исследование уровня общего тестостерона и андростендиона при СПКЯ не всегда информативно (часто не превышают верхнюю гра-

ницу нормы), определение 17-КС суточной мочи в настоящее время практически не проводится ввиду их невысокой диагностической ценности и неудовлетворительной воспроизводимости. Умеренное повышение уровня надпочечниковых андрогенов — дегидроэпиандростерона сульфата и 17-оксипрогестерона может встречаться и при СПКЯ, а не только при надпочечниковой гиперандрогенемии, учитывая повышение активности цитохрома P450c17a вследствие гиперинсулинемии при СПКЯ, который обладает универсальным эффектом стимуляции синтеза андрогенов. Более информативным является расчет индекса свободного тестостерона (стократная величина общего тестостерона, деленная на уровень секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ). У 95% пациенток СПКЯ наблюдается повышение соотношения ЛГ/ФСГ (гонадотропный индекс). Уровень этого индекса выше 2 характерен для СПКЯ и может использоваться в качестве вторичного критерия заболевания.

Классическая схема лечения СПКЯ в настоящее время включает: 1) эстроген-гестагенную терапию для устранения олигоменореи и дисфункциональных маточных кровотечений; 2) эстроген-гестагенную и антиандрогенную терапию для борьбы с гирсутизмом; 3) изменение образа жизни, физические упражнения для борьбы с ожирением; 4) снижение массы тела и кломифен цитрат для восстановления овуляции; 5) оперативное вмешательство (лапароскопическая резекция или электрокаутеризация яичников) при неэффективности консервативной терапии (R. L. Barbieri, 2004).

Существенное изменение в традиционную тактику лечения больных СПКЯ внесло изучение роли гиперинсулинизма и инсулинорезистентности при этом заболевании. Это привело к новым терапевтическим технологиям с использованием сенситайзеров инсулина (в первую очередь, метформина). Метформин применяется в клинической практике лечения СПКЯ в течение 10 лет (E. M. Velazquez et al., 1994). Многочисленными работами показан отчетливый терапевтический эффект препарата при СПКЯ, учитывая патогенетический характер проводимого лечения. При лечении СПКЯ метформин назначается в средней дозе 1500-1700 мг/сут. в течение 6-12 месяцев. Метформин (наиболее известный в России как препарат Сиофор 500/850) вызывал существенное уменьшение практически всех клинических проявлений СПКЯ: 1) улучшение менструальной функции, индукцию спонтанной и стимулированной овуляции, повышение частоты зачатия; 2) снижение частоты спонтанных выкидышей и гестационного сахарного диабета, улучшение исходов беременности при отсутствии тератогенного эффекта; 3) уменьшение гирсутизма, угревых элементов, жирной себореи, других проявлений гиперандрогенемии; 4) снижение аппетита, массы тела, артериального давления (S. Hahn et al., 2004; E. Vanky et al., 2004; M. A. Ganie, et al., 2004).

Интересно отметить, что метформин вошел в группу препаратов, использующихся при лечении гирсутизма при СПКЯ: а) ингибиторы продукции андрогенов (оральные контрацептивы, аналоги гонадолиберина); б) периферические антиандрогены (ципротерон ацетат, флутамид, финастерид, верошпирон); в) сенситайзеры инсулина (метформин) (Ajossa S. et al., 2004). При сравнительном анализе эффективность метформина в дозе 1500 мг/сут. была сопоставима с известным антиандрогенным препаратом — Диане-35 (L. Harborne et al., 2003), а применение его в дозе 1000 мг/сут. оказывало такой же антиандрогенный эффект как верошпирон 50 мг/сут. (M. A. Ganie et al., 2004). Клинический эффект метформина при СПКЯ сопровождался соответствующими лабораторными изменениями: снижением уровня инсулина, ИФР-1, холестерина, триглицеридов,

ЛПНП и ЛПОНП, повышением содержания ЛПВП, снижением уровня андрогенов, ЛГ, повышением уровня СССР, ИФР-1-связывающего белка (Pawelczyk L. et al., 2004; Mansfield R. et al., 2003; Lord J. M. et al., 2003). Maciel G. A. et al., 2004, обнаружили большее снижение уровня тестостерона, свободного тестостерона и андростендиона при лечении метформином в дозе 1500 мг/сут. при лечении больных СПКЯ с нормальной массой тела, чем при ожирении, что указывает на универсальный эффект препарата в отношении редукции гиперандрогенемии в различных группах пациенток.

Все больший интерес представляет разработка комбинированных схем лечения СПКЯ, в которых метформину отводится существенная роль. Так, показано, что комбинированное применение метформина (1500-1700 мг/сут.) и кломифен цитрата (100 мг/сут.) является высокоэффективным способом индукции овуляции при СПКЯ (R. L. Barbieri, 2003). Такая комбинация назначается в случае резистентности пациенток к кломифену, а также как первый этап терапии при наличии ожирения, выраженной дислипидемии, нарушения глюкозотолерантности при СПКЯ. Другой рациональной комбинацией является сочетание метформина 1500-1700 мг/сут. и антиандрогена флуамида (125-500 мг/сут.), что приводит к синергическому эффекту в отношении нормализации менструального цикла, уменьшения гирсутизма, снижения уровня тестостерона крови, уменьшения количества висцерального жира, повышения уровня ЛПВП (A. Gambineri et al., 2004). Дополнительное назначение к этим препаратам низкодозированных пероральных контрацептивов (логест) приводило к дополнительному повышению уровня СССР, что еще больше снижало индекс свободных андрогенов (L. Ibanez et al., 2003).

Таким образом, применение метформина (Сиофора) при лечении СПКЯ является патогенетическим средством терапии, направленным на коррекцию гиперинсулинизма и инсулинорезистентности, что приводит к существенному эффекту в отношении практически всех клинических компонентов заболевания (восстановление менструального цикла, индукция овуляции, уменьшение гирсутизма) и лабораторных показателей (снижение уровня инсулина, ИФР-1, тестостерона, андростендиона, ЛГ, повышение уровня СССР, ИФР-1-связывающего белка, улучшение показателей липидного обмена).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шилин Д. Е. Синдром поликистозных яичников: международный диагностический консенсус и современная идеология терапии. — Фарматека. — 2004. — № 12.
2. Ajossa S. et al. *Minerva Ginecol.* — 2004. — V. 56. — N. 1.
3. Barbieri R. L. *Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 101. — N. 4.
4. Barbieri R. L. *Minerva Ginecol.* — 2004. — V. 56. — N. 1.
5. Ben-Haroush A. et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2004. — V. 115.
6. Cheang K. I. et al. *Reprod. Biomed. Online.* — 2004. — V. 8. — N. 4.
7. Hahn S. et al. *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2004. — V. 129. — N. 19.
8. Harborne L. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — V. 88. — N. 9.
9. Hundal R. S. *Drugs.* — 2003. — V. 63. — N. 18.
10. Gambineri A. et al. *Clin. Endocrinol.* — 2004. — V. 60. — N. 2.
11. Ganie M. A. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — V. 89. — N. 6.
12. Ibanez L. et al. *Hum. Reprod.* — 2003. — V. 18. — N. 1.
13. Maciel G. A. et al. *Fertil. Steril.* 2004. — V. 81. — N. 2.
14. Mansfield R. et al. *Fertil. Steril.* — 2003. — V. 79. — N. 4.
15. Norman R. J. et al. *Med. J. Aust.* — 2004. — V. 180. — N. 3.
16. Pawelczyk L. et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2004. — V. 113. — N. 2.
17. Szilagyi A. et al. *Indian J. Exp. Biol.* — 2003. — V. 41. — N. 7.
18. Vanky E. et al. *Hum. Reprod.* — 2004. — V. 19. — N. 8.