

17. Калинин А.В., Златкина А.Р., Белоусова Е.А. и др. Этиология, патогенез, клиника и принципы лечения синдрома избыточного газообразования в кишечнике // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000; 10 (2): 63–6.
18. Meier R., Steuerwald M. Place of probiotics // Curr. Opin. Crit. Care. – 2005; 11 (4): 318–25.
19. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: Триада, 2002; 128 с.
20. Polysaccharide matrix. Functionality and documentation Probio-Tec AB-cap-1 (615705) / Technical file Ch. Hansen. – 2005; 1: 1.
21. Ljungh A. Wadstrom T. Lactic acid bacteria as probiotics // Curr. Issues. Intest. Microbiol. – 2006; 7 (2): 73–89.
22. Yuan-Kun L. Rev. ed. of. Handbook of probiotics 2nd ed. Hoboken / N.J.: John Wiley & Sons. – 2009.
23. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induced opioid and cannabinoid receptors // Nat. Med. – 2007; 13: 35–7.
24. Sadrzadeh-Yeganeh H., Elmadaf I., Djazayeri A. et al. The effect of probiotic and conventional yoghurt in lipid profile in women // Br. J. Nutr. – 2010, 103: 1778–83.
25. Ejtahed H., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A. et al. Effect of probiotic yogurt containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium lactis on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus // J. Dairy. Sci. – 2011, 94: 3288–94.
26. Luoto R., Laitinen K., Nermes M. et al. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counseling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: double-blind, placebo-controlled study // Br. J. Nutr. – 2010, 103: 1792–9.
27. Mohan R., Koebnick C., Schidt J. et al. Effects of Bifidobacterium lactis BB-12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin and IgA in preterm infants // Pediatr. Res. – 2008, 64: 418–22.
28. Kabeerdoss J., Shobana D., Regina M. et al. Effect of yoghurt containing Bifidobacterium lactis BB-12[®] on faecal excretion of secretory immunoglobulin A and human beta-defensin 2 in healthy adult volunteers // Nutr. J. – 2011, 10: 138.

ROLE OF PROBIOTICS IN THE CORRECTION OF IMPAIRMENT OF THE ENTERIC MICROFLORA

I. Mayev, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences; **D. Dicheva**, Candidate of Medical Sciences; **D. Andreev** Moscow State University of Medicine and Dentistry

The paper covers the role of the endogenous resident enteric microflora. It considers the factors that lead to impaired enteric microbiocenosis, its clinical symptomatology, and therapeutic correction options. A new probiotic complex (ProbioLog[®]) that comprises Bifidobacterium lactis BB-12[®] and Lactobacillus acidophilus LA-5[®] and shows a high therapeutic activity is presented. The most important feature of ProbioLog[®] is that it has an acid-resistant polysaccharide matrix included into the structure of a capsule; owing to which the high probiotic activity of the complex is retained after its presence in hydrochloric acid for an hour.

Key words: enteric microflora, probiotic, ProbioLog, bifidobacterium lactis, lactobacillus acidophilus.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ МОНОТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Е. Шереметьева,
Е. Андреева, доктор медицинских наук, профессор,
И. Дедов, академик РАМН и РАН
Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: endogin@mail.ru

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – полиморфное заболевание с чрезвычайно вариабельной клинической картиной, что затрудняет его диагностику. Отсутствие алгоритмов ведения пациенток с СПЯ осложняет их лечение. Приведены данные авторов об отдаленных результатах применения метформина как в монорежиме, так и в составе комбинированной терапии.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, метаболические риски, метформин.

В XXI веке ведение больных, особенно с хроническими заболеваниями, должно быть индивидуализированным. Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – полиморфное заболевание. Его частота в популяции – от 5 до 20%, клиническая картина чрезвычайно вариабельна. Отсутствие генного паспорта СПЯ по настоящий момент затрудняет его диагностику и лечение. основополагающие клинические проявления СПЯ – состояние хронической олиго- и (или) ановуляции – АН (по данным динамического УЗИ органов малого таза, функциональной диагностики), клинические или биохимические признаки гиперандрогении – ГА (гормональные исследования) и поликистозные изменения в яичниках по результатам УЗИ органов малого таза (УЗ-поликистоз), однако все большую роль патогенезу СПЯ отводят гиперинсулинемической инсулинорезистентности (ИР).

Согласно данным Международного симпозиума объединенной рабочей группы ESHRE/ASRM (2007) – Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины, были выделены основные фенотипы СПЯ: 1-й, классический – ГА + УЗ-поликистоз + АН); 2-й – овуляторный (ГА + УЗ-поликистоз); 3-й – неандрогенный (АН + УЗ-поликистоз); 4-й – ановуляторный (ГА + АН).

Исследования последних 2 десятилетий обнаружили закономерную связь ИР с СПЯ и позволили принципиально по-новому объяснить некоторые стороны его патогенеза. В начале 1980-х годов R. Barbieri [7, 8] впервые связал па-

Таблица 1

Основные показатели метаболического риска у женщин с основными фенотипами СПЯ до лечения

Показатель	Фенотип СПЯ			
	классический (ГА+УЗ-поликистоз + АН); n=70	овуляторный (ГА+УЗ-поликистоз); n=34	неандрогенный (АН+УЗ-поликистоз); n=27	ановуляторный (ГА+АН); n=19
Медиана и 25–75% квартили				
Возраст, годы	32 [29; 36]	33 [29;38]	33 [29; 37]	31 [29; 33]
ИМТ, кг/м ²	28,7 [24,8; 32,1]	26,4 [23,1; 29,6]	28,4 [21,3; 32,4]	24,2 [22,3; 32,5]
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	5,1 [4,7; 5,4]	4,8 [4,7; 5,2]	4,8 [4,5; 5,3]	4,7 [4,5; 5,0]
Уровень глюкозы через 120 мин, ммоль/л	6,2 [5,4; 7,2]	6,2 [5,6; 6,8]	5,7 [5,3; 6,7]	5,4 [4,9; 5,8]
Уровень ОХС, ммоль/л	5,9 [5,4; 6,7]	5,7 [5,1; 6,1]	5,9 [5,6; 6,8]	5,8 [4,7; 6,4]
Уровень ЛПНП, ммоль/л	2,1 [1,6; 2,3]	2,1 [1,6; 2,3]	1,4 [1,1; 1,8]	1,6 [1,3; 2,1]
Уровень ЛПВП, ммоль/л	1,4 [0,9; 1,7]	1,6 [1,1; 2,1]	2,1 [0,9; 2,3]	1,8 [1,1; 2,1]
Уровень ТГ, ммоль/л	2,6 [2,1; 3,2]	2,6 [1,7; 3,1]	2,3 [1,7; 2,9]	2,1 [1,7; 3,1]
Уровень ИРИ натощак, мкЕд/мл	15,5 [9,4; 21,3]	9,0 [6,8; 18,2]	10,6 [6,7; 16,8]	8,2 [6,7; 15,2]

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин.

тогенез синдрома с ИР¹ и компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ). Было выяснено, что СПЯ может являться составной частью сложного метаболического синдрома (МС), предрасполагающего к формированию серьезных поздних осложнений [2, 15]. Такие осложнения МС, как сахарный диабет типа 2 (СД2), артериальная гипертензия, дислипидемия и ИБС с семикратно повышенным риском развития инфаркта миокарда, нарушение психологического статуса существенно чаще встречаются при СПЯ, чем в его отсутствие [11, 12, 14].

Зачастую СПЯ лечат, сочетая консервативные и хирургические методы (лапароскопическая электрокаутеризация яичников – ЭКОЯ). Консервативное лечение всегда начинается с индукции овуляции. С этой целью в индивидуальном порядке применяются лекарственные средства: производные хлортрианизена – кломифена цитрат и его аналоги (препараты 1-й линии согласно ESHRE/ASRM, 2007); комбинированные оральные контрацептивы (КОК); гонадотропины, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона; сенситайзеры к инсулину (метформин) [6]; ингибиторы ароматазы.

¹Под ИР понимают снижение биологического ответа на 1 или несколько эффектов действия инсулина, однако чаще ИР определяют как состояние, которое сопровождается сниженным поглощением глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. резистентностью клеток органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина. Одним из объективных признаков наличия ИР у лиц без сахарного диабета является выявление ГИ при отсутствии явных и скрытых признаков гипогликемии [5]. Для оценки ИР разработан ряд методов, среди которых «золотым стандартом» является метод эуликемического гиперинсулинемического клэмпа. И хотя он позволяет наиболее точно определять уровень ИР, рутинное применение этого метода в клинике проблематично из-за его сложности и инвазивности процедуры. Поэтому были разработаны другие методы тестирования, один из которых – метод НОМА-ИР (Homeostasis Model Assesent), основанный на математическом моделировании гомеостаза глюкозы [3, 10]. По мнению F. Caro (1991), достаточно достоверный критерий наличия ИР – снижение отношения концентрации глюкозы в крови натощак (ммоль/л) к уровню иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак (мкЕд/мл) до величины <0,33 [9].

Мы поставили перед собой задачу определить отдаленные результаты приема метформина и комбинированного лечения (метформин в сочетании с КОК и/или с ЭКОЯ) для коррекции метаболического риска у пациенток с разными фенотипами СПЯ и оценить психологический статус больных.

Методом «случай-контроль» были проанализированы 150 историй болезни пациенток с СПЯ, проходивших обследование и лечение (амбулаторно, стационарно) в отделении эндокринной гинекологии ЭНЦ в 2000–2008 гг. Критерием включения в исследование послужили данные историй болезни за период 2000–2008 гг. о концентрации в сыворотке крови липидов, глюкозы в рамках классического перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), инсулина натощак. Всем пациенткам в 2010–2011 гг. в лаборатории клинической биохимии и лаборатории гормонального анализа ЭНЦ были проведены исследование липидного спектра крови (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности – ЛПНП, липопротеиды высокой плотности – ЛПВП, триглицериды – ТГ), стандартный ПГТТ с определением базальных уровней глюкозы, через 2 ч после нагрузки глюкозой и ИРИ в плазме венозной крови натощак. Период наблюдения в среднем составил 5,8 года. Было выделено 4 основных фенотипа СПЯ (согласно ESHRE/ASRM, 2007) и отобраны пациентки, получавшие монотерапию метформином (n=33) и комбинированную терапию (n=81) – метформин в сочетании с КОК и (или) с ЭКОЯ.

Всем включенным в исследование пациенткам (n=150) были предложены психологические опросники, валидизированные в России: тест-опросник Спилбергера–Ханина (диагностика тревожности) и опросник Басса–Дарки (диагностика состояния агрессии).

В табл. 1 представлены основные показатели метаболического риска у пациенток с фенотипами СПЯ до начала лечения.

Как видно из представленных данных, средний возраст пациенток с разными фенотипами СПЯ был примерно одинаков (от 31 до 33 лет). На момент катамнестического анализа выявлено следующее:

Таблица 2

Сводные данные о рождаемости у пациенток с 4 основными фенотипами СПЯ

Показатель	Фенотипы СПЯ, абс. (%)			
	1-й (n=70)	2-й (n=34)	3-й (n=27)	4-й (n=19)
Число пациенток, родивших детей на момент обследования	19 (27)	6 (18)	6 (22)	3 (16)

- медиана ИМТ у пациенток с 1–3-м фенотипами СПЯ соответствовала избыточной массе тела, с 4-м фенотипом – нормальной;
- нарушения углеводного обмена (СД2, нарушение толерантности к глюкозе – НТГ, нарушение гликемии натощак – НГН) при:
 - 4-м фенотипе СПЯ нарушений углеводного обмена не выявлено;
 - 1-м фенотипе: у 1 (1,4%) пациентки – СД2, у 29 (41,4%) – НТГ;
 - 2-м фенотипе: у 1 (2,9%) пациентки – СД2, у 9 (26,5%) – НТГ;
 - при 3-м фенотипе: у 6 (22,2%) пациенток – НТГ;
- гиперлипидемия (медиана) – у всех пациенток;
- сравнение исходных показателей (с применением U-теста Манна–Уитни): уровень глюкозы натощак при 1-м фенотипе СПЯ выше, чем при 4-м (p=0,011); уровень глюкозы через 120 мин на фоне ПГТТ при 1 и 3-м фенотипах СПЯ выше, чем при 4-м (соответственно p=0,001; 0,001 и 0,02); уровень ОХС при 1 и 3-м фенотипах СПЯ выше, чем при 2-м (соответственно p=0,025 и 0,049); содержание ЛПНП при 1 и 2-м фенотипах выше, чем при 3-м (соответственно p=0,00001 и 0,004); уровень ТГ выше при 1-м фенотипе СПЯ, чем при 3-м (p=0,037); ИРИ натощак при 1-м фенотипе СПЯ выше, чем при 2, 3 и 4-м (соответственно p=0,042, 0,049 и 0,014).

Все пациентки, заинтересованные в беременности, за указанный период наблюдения реализовали свое желание. На момент обследования у 34 женщин родились 37 детей (табл. 2).

При анализе выборок с применением точечного двустороннего критерия Фишера статистически значимых различий между группами не отмечено.

Из всех больных с СПЯ (n=150) были выделены в зависимости от вида лечения 2 группы пациенток: пациентки 1-й группы получали монотерапию метформин (n=33), 2-й – комбинированное лечение (n=81).

Таблица 3

Возраст и ИМТ у пациенток 1-й группы

Показатель	Медиана и 25–75% квантили
Возраст, годы	32 [31; 36]
ИМТ до лечения, кг/м ²	28,4 [23,2; 32,4]
ИМТ на момент обследования, кг/м ²	26,1 [23,1; 30,1]

Таблица 4

Индексы Саго и НОМА в 1-й группе

Индекс	Медиана и 25–75% квантили
Саго:	
до лечения	0,37 [0,19; 0,53]
на момент обследования	0,4 [0,18; 0,48]
НОМА:	
до лечения	2,9 [3,5; 4,0]
на момент обследования	2,3 [3,4; 3,8]

Средний возраст пациенток 1-й группы составил 32 года, средний показатель ИМТ до начала лечения – 28,4 кг/м² (табл. 3).

Для оценки ИР у пациенток 1-й группы были рассчитаны индексы Саго и НОМА. Необходимо отметить, что на фоне применения метформина у больных с СПЯ и ИР через 6 мес снизился уровень ИРИ натощак (с 21,3±2,7 до 6,7±0,9 мкЕд/мл; p=0,001), но значимого изменения гликемии натощак и на 120-й минуте ПГТТ не наблюдалось. Соответственно показатель НОМА снизился с 4,37±1,28 до 1,13±0,14 балла (p=0,001), а индекс Саго повысился с 0,22±0,05 до 0,57±0,11 (p=0,01), но статистически значимых различий этих показателей на момент обследования в 2010–2011 гг. с таковыми до начала терапии не выявлено (табл. 4).

Установление роли ИР и компенсаторной ГИ в формировании синдрома и его прогрессировании предопределило новую стратегию в лечении данного заболевания – снижение или устранение ИР. Под влиянием метформина повышается сродство рецепторов к инсулину и изменяется их расположение, стимулируются рецепторные и пострецепторные стадии передачи сигнала инсулина. Метформин усиливает киназную активность и процессы фосфорилирования инсулиновых рецепторов, в том числе β-субъединицы. Параллельно усиливается воздействие инсулина на транскрипцию, трансляцию и синтез фосфатидилинозитол-3-киназы, ответственной за размещение переносчиков глюкозы к плазматической мембране, что приводит к увеличению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками [1].

Снижения ИР можно достигнуть и снижением массы тела у женщин с ожирением, но это не решает проблему ИР у женщин с СПЯ и нормальным ИМТ. Кроме того, снижение только ИМТ не приводит у большинства больных к восстановлению функции репродуктивной системы.

Патогенетическое влияние метформина заключается в коррекции углеводного обмена. На фоне монотерапии мет-

Таблица 5

Уровень глюкозы в крови натощак у пациенток 1-й группы

Показатель	Медиана и 25–75% квантили
Уровень глюкозы в крови натощак, ммоль/л:	
на момент обследования	4,6 [4,4; 5,1]
катамнез	4,8 [4,7; 5,2]

форминном значимо снижается уровень глюкозы в крови натощак ($p=0,046$) – табл. 5.

Статистически значимых изменений ИРИ натощак в этой группе не выявлено ($p=0,069$).

Как известно, метформин оказывает гиполипидемическое действие как у больных СД2, так и у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, с ожирением или без него, имеющих дислипидемию и артериальную гипертензию [2, 4, 13]. Предполагается прямое действие метформина на липидный обмен, не связанное с влиянием на углеводный обмен. Возможно, под действием метформина снижается активность ключевых ферментов синтеза ХС – гидроксиметил-глутарил-КоА-редуктазы и гидроксиметил-глутарил-КоА-синтазы.

В табл. 6 приведены статистически значимые сводные данные о динамике липидного спектра пациенток, получавших монотерапию метформинном. Отмечено статистически значимое снижение уровня ОХС и повышение содержания ЛПНП.

Применение метформина представляется потенциально эффективным методом преодоления ИР, улучшения гормональных, биохимических параметров и возможного снижения кардиоваскулярного риска при СПЯ. В настоящий момент появился метформин с пролонгированным высвобождением. Новая форма метформина XR (Лонг) позволяет устранить проблемы, связанные с желудочно-кишечной непереносимостью, с одной стороны, и с многократным приемом препарата – с другой. Замедленное высвобождение препарата увеличивает время достижения пиковой концентрации до 7 ч при снижении

Данные о липидном спектре пациенток, получавших монотерапию метформинном

Таблица 6

Показатель	Медиана и 25-75% квартили	p
ОХС, ммоль/л:		
катамнез	6,1 [5,6; 6,5]	0,013
на момент обследования	5,3 [4,8; 6,1]	
Уровень ЛПНП, ммоль/л:		
катамнез	1,6 [1,3; 2,1]	0,013
на момент обследования	2,3 [1,6; 2,9]	

ее максимального уровня [10]. Таким образом, лекарственная форма метформин пролонгированного действия обладает сниженной пиковой концентрацией, но аналогичной с метформинном быстрого высвобождения биодоступностью. Повышение приверженности пациентов лечению, снижение нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта – важные достоинства препарата, однако первостепенное значение для пациенток с СПЯ имеет его влияние на показатели углеводного обмена, выраженность ИР и компенсаторной ГИ. Можно предположить, что новая форма «старого» препарата, учитывая необходимость длительного приема подобных лекарств пациентками с СПЯ, обеспечит более длительную коррекцию составляющих МС в рамках этого заболевания.

С учетом относительной многочисленности статистически значимых показателей в группе комбиниро-



ГЛЮКОФАЖ ЛОНГ

метформин пролонгированного действия

Впервые в России: уникальная форма метформина замедленного высвобождения¹

Однократный приём – эффективный контроль сахарного диабета 2 типа

- ▶ **Удобство применения – 1 раз в сутки^{2,5}**
- ▶ **Лучшая переносимость в сравнении с обычной формой метформина^{3,4}**
- ▶ **Эффективный контроль уровня глюкозы крови в течение суток³**
- ▶ **Оригинальный препарат метформина**



Входит в Перечень ЖНВЛП*

Сокращённая информация по медицинскому применению препарата Глюкофаж® Лонг.
Регистрационный номер: ЛС-002098/10 от 16.03.2010, ЛС-000509 от 01.03.2011. **Торговое название:** Глюкофаж® Лонг. **Международное непатентованное название:** метформин. **Таблетки пролонгированного действия 500, 750 мг.** **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа у взрослых (особенно у больных с ожирением) при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, диабетический кетозидоз, прекома, кома, нарушение функции почек: острые заболевания, протекающие с риском развития нарушения функции почек; декомпенсация, лихорадка, тяжёлые инфекционные заболевания, острые и хронические заболевания, которые могут приводить к развитию тяжёлой гипоксии, серьёзные хирургические операции и травмы, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; применение в течение не менее 48 часов до и после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; беременность, период грудного вскармливания; лактозидоз; соблюдение голодной диеты; возраст до 18 лет. **С осторожностью:** у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу. **Побочное действие:** возможно нарушение вкуса, лактозидоз, желудочно-кишечные нарушения. **Способ применения и дозы:** таблетки проглатывают целиком, не разжёвывая, во время ужина (1 раз в день). Начальная доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. Через каждые 10–15 дней дозу увеличивают до максимальной суточной дозы. Максимальная суточная доза – 3 таблетки Глюкофаж® Лонг по 750 мг 1 раз в день или 4 таблетки по 500 мг 1 раз в день во время ужина. **Полная информация содержится в инструкции по применению.**

1. Патент W099/47128. 2. Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinet 2009; 3. Blonde L, Dalley GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin 2004; 20: 565–72. 4. Fujikura K, Brizzi RL, Pazi J et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and previous results from two double-blind, placebo-controlled studies. Diabetes Obes Metab 2009; 7: 29–38. 5. Инструкция по применению.
*Распоряжение Правительства РФ от 11.11.10 №1928-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2011 г.».
Информация для специалистов здравоохранения. ООО «Никомед Дистрибушн Сентс» 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1.
т.: (495) 933 5211, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru, www.glucofaj.ru. Дата выхода рекламы: февраль 2012 г.

Таблица 7

Исходные количественные показатели (тест Манна-Уитни) во 2-й группе с учетом фенотипов СПЯ

Показатель	Фенотип СПЯ				
	классический		овуляторный		неандрогенный
	неандрогенный	ановуляторный	неандрогенный	ановуляторный	овуляторный
Уровень глюкозы через 2 ч на фоне ПГТТ, ммоль/л	–	0,034	–	0,016	–
Уровень ЛПНП, ммоль/л	0,002	–	0,029	–	–
ИРИ натошак, мкЕд/мл	0,023	–	–	–	–

Таблица 8

Динамика уровней ОХС, ЛПНП, ТГ и ИРИ натошак у пациенток с 1-м фенотипом СПЯ

Показатель	1-й фенотип, классический (ГА + УЗ-поликидоз + АН)
	медиана и 25–75% кватили
ЛПНП, ммоль/л: катамнез на момент обследования	2,1 [1,7; 2,3] 2,7 [2,0; 3,2]
ТГ, ммоль/л: катамнез на момент обследования	2,5 [1,9; 3,2] 2,1 [0,9; 3,1]
ИРИ натошак, мкЕд/мл: катамнез на момент обследования	16,4 [10,2; 21,3] 13,2 [8,6; 17,5]

Таблица 9

Динамика уровней ЛПНП и ТГ у пациенток с СПЯ 2-го фенотипа

Показатель	2-й фенотип – овуляторный (ГА + УЗ-поликидоз)
	медиана и 25–75% кватили
ЛПНП, ммоль/л: катамнез на момент обследования	2,1 [1,6; 2,3] 2,5 [2,0; 3,1]
ТГ, ммоль/л: катамнез на момент обследования	2,9 [2,1; 3,2] 1,6 [0,9; 2,6]

Таблица 10

Динамика уровня ЛПНП у пациенток с СПЯ 3-го фенотипа

Показатель	3-й фенотип – неандрогенный (АН + УЗ-поликидоз)
	медиана и 25–75% кватили
ЛПНП, ммоль/л: катамнез на момент обследования	1,3 [1,1; 1,8] 2,0 [1,4; 2,4]

Таблица 11

Динамика уровня ОХС у пациенток с СПЯ 4-го фенотипа

Показатель	4-й фенотип – ановуляторный (ГА + АН)
	медиана и 25–75% кватили
ОХС, ммоль/л: катамнез на момент обследования	6,2 [5,4; 6,8] 4,5 [4,2; 5,6]

ванного лечения было принято решение сопоставить их с основными фенотипами СПЯ. Сравнение по исходным количественным показателям во 2-й группе представлено в табл. 7.

При классическом фенотипе СПЯ уровни ЛПНП и ИРИ натошак были выше, чем при неандрогенном фенотипе, а уровень глюкозы через 2 ч на фоне ПГТТ выше, чем при ановуляторном фенотипе.

При овуляторном фенотипе уровень ЛПНП был выше, чем при неандрогенном, а уровень глюкозы натошак на фоне ПГТТ выше, чем при ановуляторном.

При статистической обработке результатов по отдельным фенотипам отмечены следующие изменения.

1-й фенотип (классический)

На момент обследования уровни ОХС, ТГ и ИРИ натошак были статистически значимо ниже (соответственно $p=0,007$; $0,031$ и $0,002$), а уровень ЛПНП – выше ($p=0,001$), чем до начала лечения (табл. 8).

2-й фенотип (овуляторный)

На момент обследования уровень ТГ был статистически значимо ниже ($p=0,008$), а уровень ЛПНП – выше ($p=0,019$), чем до лечения (табл. 9).

3-й фенотип (неандрогенный)

На момент обследования уровень ЛПНП оказался выше ($p=0,012$), чем до лечения (табл. 10).

4-й фенотип (ановуляторный)

На момент обследования уровень ОХС был ниже, чем до начала лечения ($p=0,07$) – табл. 11.

Таким образом, выявлено выраженное положительное влияние монотерапии метформином на показатели углеводного обмена, дислипидемии. Однако для воздействия на все основные звенья патогенеза СПЯ целесообразно использовать комбинированную терапию.

Учитывая хронический характер течения СПЯ и выраженность клинической симптоматики, мы проанализировали психологический статус пациенток. Анкетирование по опроснику Спилберга–Ханина² выявил у них высокий уровень тревожности ($p=0,044$), что, возможно, может коррелировать с наличием невротического конфликта, эмоциональными и невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями. По результатам опросника Басса–Дарки³, у пациенток отмечен низкий уровень враждебности и агрессивности ($p=0,04$).

Тревожные расстройства относятся к группе невротических расстройств (неврозов), т.е. к психогенно обусловленным болезненным состояниям, характеризующимся обособленностью и переживанием дистресса, вызванного мыслями, нежелательными и противоречащими осознанным желаниям; тревожные расстройства проявляются как психическими симптомами, что приводит пациентов к психиатрам, так и соматическими (имеющими полисистемный характер), с которыми пациентки обращаются к интернистам (эндокринологам, гинекологам, терапевтам и т.д.). Интерес исследователей сейчас фокусируется преимущественно на изучении патогенеза заболевания и соматически ориентированных методов его коррекции, однако изучением психической сферы пациенток с СПЯ, а также оценкой качества их жизни не следует пренебрегать.

СПЯ носит гетерогенный характер, поэтому сегодня терапия при нем направлена в основном на восстановление фертильности женщины. Выбор консервативной тактики лечения зависит не только от доминирующей симптоматики, индивидуального подхода к пациентке, но и от вероятности повышенного риска развития СД2, артериальной гипертензии, дислипидемии и ИБС, нарушения психологического статуса. Отсутствие алгоритмов ведения пациенток с СПЯ затрудняет их лечение.

Таким образом, с учетом длительности заболевания, его хронического течения, повышенных кардиометаболических рисков при СПЯ нужны полидисциплинарный подход и постоянное наблюдение больных.

²Тест принадлежит к числу методик, исследующих психологический феномен тревожности. Тревожность как черта личности способствует восприятию широкого круга объективно безопасных обстоятельств, как содержащих угрозу, и побуждает реагировать на них состояниями тревоги, выраженность которых не соответствует реальной опасности.

³Дифференцирует проявления агрессии и враждебности.

Литература

1. Курмачева Н.А., Саяпин С.В., Киреев Р.Ф. и др. Опыт применения Сиофора (метформина) у женщин с абдоминальным ожирением и бесплодием // Проблемы репродукции. – 2003; 9 (2): 51–4.

2. Мамедов М.Н., Метельская В.В., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала // Кардиология. – 2000; 2: 83–9.
3. Шостак Н.А., Аничков Д.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома // РМЖ. – 2002; 10 (27, 171): 1255–57.
4. Acbay O., Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? // Fertil. Steril. – 1996; 65: 946–9.
5. Andersen P. et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome // Metabolism. – 1995; 44: 611–7.
6. Argaud D., Roth H., Wiemsperger N. et al. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes // Eur. J. Biochem. – 1993; 213: 1341–8.
7. Barbieri R., Hornstein M. Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism: cause and effect // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 1988; 17: 685–97.
8. Barbieri R., Makris A., Ryan K. Insulin stimulates androgen accumulation in incubation of human ovarian stroma and theca // Obstet. Gynecol. – 1984; 64: 73–80.
9. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man // Clin. Endocrinol. Metab. – 1991; 73: 691–5.
10. Timmins P., Donahue S., Meeker J. et al. Steadystate pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation // Clin. Pharmacokinet. – 2005; 44: 721–9.
11. Markku T., Mauri L., Jari J. et al. Insulin resistance and depression: cross sectional study // BMJ. – 2005; 330 (7481): 17–8.
12. Irent M., Austin S., Rich M. et al. Overweight status of adolescent girls with polycystic ovary syndrome: body mass index as mediator of quality of life // Ambul. Pediatr. – 2005; 5: 107–11.
13. Rasgon N., Rao R., Hwang S. et al. Depression in women with polycystic ovary syndrome Clinical and biochemical correlates // Affect. Disord. – 2003; 74: 299–304.
14. Egges S., Kirchengast S. The polycystic ovary syndrome – a medical condition but also an important psychosocial problem // Coll. Antropol. – 2001; 25: 673–85.
15. Haffner S. Risk constellations in patients with the metabolic syndrome: epidemiology, diagnosis, and the treatment patterns // Am. J. Med. – 2006; 119 (5 Suppl. 1): S3–9.

LONG-TERM RESULTS OF THE CORRECTION OF METABOLIC RISK IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AFTER METFORMIN MONOTHERAPY AND COMBINATION THERAPY

E. Sheremetyeva, Professor E. Andreeva, MD; Professor I. Dedov, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences and the Russian Academy of Sciences Endocrinology Research Center, Moscow

The polycystic ovary syndrome (POS) is a polymorphic disease with an extremely variable clinical picture, which makes its diagnosis difficult. No management algorithms for patients with POS complicate their treatment. The paper gives the authors' data on the long-term results of using metformin as both monotherapy and combination therapy.

Key words: polycystic ovary syndrome, metabolic risks, metformin.