

СПКЯ: ФЕНОТИПЫ, ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В НАЗНАЧЕНИИ КОК



С.И. ЖУК

д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика
ORCID: 0000-0003-1565-8166

А.Б. ГОРДИЧУК

к. мед. н.
ORCID: 0000-0001-8588-7525

Контакты:

Жук Светлана Ивановна
НМАПО им. П.Л. Шупика, кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода
04112, Киев, Дорогожицкая, 9
тел. +38 (067) 430 82 23
e-mail: zhuksvitlana@ukr.net

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – междисциплинарная проблема, которая заслуживает особого внимания гинекологов, эндокринологов, репродуктологов, кардиологов, семейных врачей, дерматологов и косметологов. Это связано с тем, что у женщин, страдающих СПКЯ, выявляются многочисленные метаболические факторы риска, такие как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия и хроническое воспаление. Все эти факторы являются основными звеньями патогенеза атеросклероза, сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и не только.

В связи с этим изменилось отношение и представление о данном состоянии. Возникло понимание, что термин или формулировка «СПКЯ» не отражает всей глубины данного состояния и его последствий, не соответствует реальной клинической картине, не отражает основные звенья патогенеза (при этом заболевании кисты в яичниках не образуются, а нарушается фолликулогенез, накапливаются незрелые фолликулы на стадии антрального) [1]. Сейчас речь уже идет не об изменениях в яичниках (отсутствие регулярной овуляции и наличие большого количества антральных фолликулов), а о фенотипах с разной клинической картиной и прогнозами для здоровья женщины (соматического, репродуктивного), которые были обозначены на Третьем консенсусе Рабочей группы по СПКЯ в 2011 г. в Амстердаме, организованном Европейским обществом репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американским обществом репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) [3]¹. В основе выделения фенотипов лежит сочетание критериев для постановки диагноза СПКЯ, которые были приняты еще в 2003 г. на совместном заседании ESHRE/ASRM в Роттердаме, не утратили своей актуальности и рекомендованы для использования [4].

ПОСТАНОВКА ДИАГНОЗА СПКЯ

Для постановки диагноза СПКЯ необходимы два из трех критериев: хроническая ановуля-

ция, гиперандрогения и поликистозная структура яичников по данным УЗИ [4].

Сочетание критериев определяют 4 различных фенотипа СПКЯ:

I – неполный классический фенотип: гиперандрогения (клиническая и биохимическая) и хроническая ановуляция (H-CA);

II – овуляторная форма: гиперандрогения и поликистоз яичников по данным УЗИ (PCOm), но с овуляторными циклами (H-PCOm);

III – нормаандрогенные формы: хроническая ановуляция и поликистоз яичников без гиперандрогении (CA-PCOm);

IV – полный или классический фенотип: гиперандрогения, хроническая ановуляция и поликистоз яичников (H-CA-PCOm) [5].

Сегодня об СПКЯ все больше говорят, как о системно-метаболическом заболевании, проявления которого распространяются от ИР и дислипидемий до развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезней и СД. У женщин с СПКЯ наблюдаются разные варианты проявления метаболических нарушений в зависимости от фенотипа заболевания, возраста и наследственных факторов. В отличие от хронической ановуляции, метаболические нарушения могут доминировать при синдроме на протяжении всей жизни пациентки, за исключением отсутствующих данных о подростковом периоде [6]. Такие нарушения могут закладываться еще внутриутробно, с эмбрионального периода, что и определяет в дальнейшем метаболический, гормональный и репродуктивный фенотип женщины [7]. При этом гиперандрогения играет центральную роль в развитии СПКЯ и бывает связана с наиболее серьезными нарушениями метаболического профиля [8].

Чем раньше до наступления менопаузы развиваются метаболические нарушения, тем выше вероятность развития серьезных заболеваний со стороны органов и систем. И наоборот, если метаболические нарушения до менопаузы клинически не проявляются, то в пременопаузе и менопаузе не отмечается роста ССЗ и других заболеваний, т. е. менопауза не отягощает течение СПКЯ. Это было

¹ С официальным заявлением Европейского общества эндокринологии (European Society of Endocrinology, ESE) можно ознакомиться в журнале «Репродуктивная Эндокринология» №5(25), октябрь 2015 г., с. 32. – прим. ред.

показано в лонгитюдном когортном исследовании SWAN (Study of Women's Health across the Nation), в котором изучалось влияние менопаузы на кардиометаболический профиль у женщин с высоким уровнем андрогенов и нарушениями менструального цикла в анамнезе². И все же, метаболические расстройства, такие как нарушенная толерантность к глюкозе, СД, дислипидемия и даже артериальная гипертензия у женщин с СПКЯ возникают в более раннем возрасте по сравнению с общей популяцией и несут множество негативных последствий [5].

ОЖИРЕНИЕ КАК СЛЕДСТВИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СПКЯ

Результатом метаболических нарушений при СПКЯ может быть ожире-

ние. В настоящее время нет четкой позиции насчет того, является ли оно осложнением СПКЯ, или же ожирение – это сопутствующее заболевание, возникновение и прогрессирование которого усугубляет течение и прогноз СПКЯ. Многие предлагают рассматривать СПКЯ и ожирение, как ассоциированные (сопутствующие) заболевания [9].

Доказана взаимосвязь жировой ткани с функцией репродуктивной системы, где эта ткань рассматривается, как важный орган, в котором секретируется большое количество биологически активных веществ и гормонов (конверсия тестостерона, синтез эстрогенов, особую роль играют лептин и адипонектин) (рис. 1, 2).

В настоящее время существуют различные классификации ожирения [10].

В основе постановки диагноза «ожирение» чаще всего лежит индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается по формуле соотношения массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Этот показатель был получен статистически и не отражает всех особенностей и последствий ожирения. Например, ИМТ больше 30 может быть у женщин с выраженной мышечной массой без ожирения, а количество инсулина и лептина, циркулирующего в крови, в большей степени коррелирует с количеством жировой ткани и ее распределением [11], чем ИМТ [12].

Гиперсекреция инсулина стимулирует выработку андрогенов тека-клетками яичников, андрогены нарушают нормальное развитие фолликулов, приводя к их множественной атрезии. Кроме того, инсулин подавляет апоптоз, в результате чего атрезиирующиеся фолликулы, которые в иных условиях погибли бы, получают возможность длительно функционировать. Избыток инсулина усиливает выброс лютеинизирующего гормона в ответ на стимуляцию гипофиза гонадолиберином и увеличивает биологическую активность андрогенов посредством снижения синтеза в печени глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) [2].

Лептин – ключевой медиатор между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой. Он представляет собой белок, кодируемый в жировых клетках геном, обуславливающим тучность. Лептин участвует в процессах регуляции веса тела, повышаясь с его увеличением. Снижение веса тела на 10% приводит к снижению концентрации лептина на 53%. Напротив, 10%-ный набор веса увеличивает уровень сывороточного лептина на 300%. Повышенный уровень лептина у таких пациентов объясняется «резистентностью к лептину», которую связывают с нарушением переноса гормона транспортными белками или растворимыми рецепторами лептина, избыток которого приводит к подавлению секреции инсулина, вызывает резистентность скелетных мышц и жировой ткани к его воздействию, подавляет действие инсулина на клетки печени, что приводит к еще большему повышению уровня гликемии.

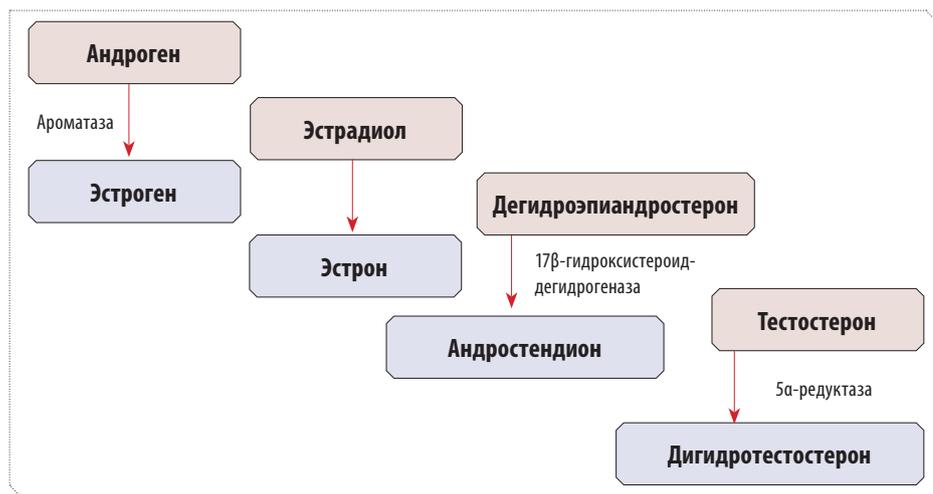


Рисунок 1. Стероидогенез в жировой ткани



Рисунок 2. Эндокринная функция жировых клеток

² В Украине утвержден «Национальный консенсус по ведению пациенток в климактерии» (журнал «Репродуктивная Эндокринология» №1(27), март 2016 г., с. 8.) – прим. ред.

Имеется тесная связь гиперлептинемии и ИР. Исходя из сдерживающего действия лептина на развитие ожирения, полагают, что в норме в ответ на увеличение концентрации инсулина увеличивается и продукция лептина, который по принципу отрицательной обратной связи тормозит дальнейшую продукцию и выброс инсулина. Уровень лептина тесно коррелирует не только с ИМТ, но и с уровнем артериального давления (АД), концентрацией атерогенных липопротеидов и индексом ИР [13]. Лептин – фактор ожирения, ингибитор аппетита (один из регуляторов массы тела, показатель количества общего жира в организме, в основном, подкожного, а не висцерального). Лептин повышает скорость липолиза (распада жиров), увеличивает утилизацию глюкозы и синтез гликогена в мышечной ткани. Одной из функций лептина является предотвращение развития липотоксикоза при переизбытке – состояния, выражающегося в эктопическом отложении жиров в тканях, в норме не депонирующих жир. Таким образом лептин защищает организм от накопления жира в периферических тканях. При нарушении образования лептина или его рецепторов возникает избыточное потребление пищи и, как следствие, – ожирение. Обнаружена также связь концентрации лептина с повышенным тромбообразованием [14]. Снижение уровня лептина из-за резкого похудения приводит к компенсаторному увеличению приема пищи и повторной прибавке веса.

Методы определения наличия ожирения

В настоящее время появляется все больше исследований, проведенных у женщин с СПКЯ, которые не позволяют рассматривать ИМТ в качестве маркера избытка или недостатка жировой ткани (пациентки с отеками, наличие развитой мышечной ткани, например, у спортсменок). Это также связано с тем, что критерии веса и квадрата роста – величины, относящиеся к разным измерительным системам (масса и высота), а результат их соотношения получен статистическими методами, поэтому у некоторых людей они не отражают наличие ожирения [15].

Для определения наличия ожирения можно использовать, например, косвенный расчет процентного содержания жировой ткани с помощью уравнения Deurenberg [16]:

$$\% \text{ жировой массы у женщин} = 1,2 \times (\text{ИМТ}) + 0,23 \times (\text{возраст, полных лет}) - 5,4$$

Это уравнение имеет стандартную погрешность 4% и учитывает приблизительно 80% всей массы жировой ткани в организме. В норме содержание жировой ткани у женщин составляет 25–30% [16].

Однако эта формула также неточна, поэтому необходимо рассматривать не только ИМТ, но и два фенотипа ожирения (андроидный и гиноидный), в основе определения которых лежит соотношение объема талии (ОТ) к объему бедер (ОБ).

Фенотипы ожирения

Актуальность выделения двух форм ожирения обусловлена различным распределением жира, разным гормональным и метаболическим профилем, а самое главное, разными рисками развития различных сопутствующих патологий и их осложнений при разных фенотипах. При эстрогенном (гиноидном, периферическом) ожирении тело имеет форму

«груши» с отложением жира преимущественно на бедрах и ягодицах, при андроидном (висцеральном, центральном) жир преимущественно откладывается вокруг внутренних органов и в сальнике, подкожной жировой клетчатке живота и верхней половине туловища, а тело имеет форму «яблока». Андроидный фенотип ожирения метаболически «агрессивнее» и имеет большее значение в формировании сердечно-сосудистых и тромботических осложнений, он чаще всего встречается при СПКЯ (хотя гиноидный также не исключен). Андроидный тип формируется преимущественно в результате влияния избытка андрогенов и их метаболитов. Именно андрогены и запускают весь каскад реакций дислипидемии и ИР, что имеет особенное значение при СПКЯ при нарушении овуляции. Андрогены стимулируют липопротеинлипазу печени и липолиз, секрецию инсулина. Вначале (пока отсутствует ИР) инсулин сдерживает липолиз, преобладают процессы липогенеза с развитием в условиях гиперандрогении висцерального ожирения. Со временем (при развитии центрального ожирения) увеличенные висцеральные адипоциты усиливают продукцию лептина и фактора некроза опухоли, которые нарушают взаимодействие инсулина с его рецептором и способствуют формированию ИР. С развитием ИР сдерживающее влияние инсулина на процессы липолиза уменьшается, что сопровождается повышением концентрации в крови триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), развивается дислипидемия. Дислипидемия на фоне нарушения обмена углеводов – факторы, объясняющие развитие сердечно-сосудистой патологии с осложненным течением.

Итак, на начальных стадиях СПКЯ клинических проявлений нарушения углеводного и жирового обменов может не быть, поэтому андроидный тип ожирения вначале может проявляться только висцеральным ожирением на фоне нормального ИМТ. Определение висцерального ожирения у женщин с СПКЯ особенно важно, так как ранее это заболевание всегда ассоциировалось только с ожирением, и у женщин с нормальным весом недооценивались метаболические нарушения, связанные с висцеральным ожирением. На сегодняшний день известно, что СПКЯ с метаболическими нарушениями характерен для женщин с нормальным весом и имеет неблагоприятные прогнозы именно из-за несвоевременной помощи при висцеральном ожирении. Некоторые эпидемиологические исследования указывают на то, что у женщин с СПКЯ и нормальным весом выявляются факторы значительного риска ишемических сердечных и цереброваскулярных болезней независимо от ожирения [7]. Именно поэтому важна ранняя диагностика висцерального типа ожирения, что является достаточно сложной задачей на ранних стадиях формирования этого фенотипа. Когда фенотипы сформированы, вполне достаточно определить соотношение ОТ к ОБ. У женщин андроидный (центральный, абдоминальный) тип ожирения определяется при соотношении ОТ/ОБ > 0,8, гиноидный (периферический, глутеофеморальный) – при ОТ/ОБ < 0,8.

Определение наличия ожирения на раннем этапе

На ранних этапах висцеральное ожирение можно определить следующими методами:

- антропометрические методы (ИМТ, ОТ/ОБ, ОТ);
- биоимпедансный анализ (БИА);

- определение уровня лептина в сочетании с другими методами диагностики;
- определение величины кожной складки;
- ультразвуковые методы исследования (не используются, низкая диагностическая ценность);
- МРТ;
- двуэнергетическая рентгеновская абсорциометрия (ДРА) [15].

Все эти методы имеют свои преимущества и недостатки. В последнее время интерес вызывает метод ДРА, который широко используется в клинических исследованиях для определения висцерального ожирения [18]. ДРА – метод лучевой диагностики, основанный на регистрации ослабления рентгеновского излучения при прохождении через ткани тела разной плотности. ДРА так же используется при неинформативности ИМТ (наличие отеков, спортсмены).

Однако необходимость в специальном оборудовании, дороговизна метода, рентгенологическая нагрузка, которая позволяет его использовать только 1 раз в год, недостаточная доказательная база пока ограничивают его использование с целью диагностики висцерального ожирения. ДРА преимущественно применяется для диагностики остеопороза. Поэтому сегодня широко используются другие методы диагностики, не требующие больших временных затрат и дающие быстрый результат – антропометрические методы и БИА.

Соотношение ОТ/ОБ

Из антропометрических методов в первую очередь необходимо обращать внимание на ОТ и соотношение ОТ/ОБ. ОТ отражает степень висцерального ожирения, а коэффициент ОТ/ОБ – степень развития подкожной жировой клетчатки. ОТ измеряется посередине расстояния между нижним ребром и краем гребня подвздошной кости в конце выдоха, согласно критериям ВОЗ и Международной группы по ожирению (International Obesity Task Force, IOTF) (1997). Окружность бедер измеряют по самой выступающей части ягодиц, держа сантиметровую ленту параллельно полу.

ИМТ для диагностики андроидного ожирения неинформативен, имея большее значение для гиноидного типа. Как показали Н. Kvist и соавторы [19], ИМТ коррелирует с общим количеством жировой ткани, а не с висцеральной жировой тканью, поэтому он не используется для оценки висцерального ожирения, особенно на ранних этапах его развития. У детей использование ИМТ еще более затруднительно, так как возникает необходимость внесения поправок на пол и возраст (т. е. использования перцентильных таблиц).

Итак, висцеральное ожирение вероятно при ОТ > 88 см у женщин и > 102 см у мужчин (согласно рекомендациям Третьей группы экспертов по лечению взрослых Национальной образовательной программы по изучению холестерина (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) или, по классификации Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) при ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин.

Однако все антропометрические методы дают ответ о наличии или отсутствии висцерального ожирения без количественной его оценки. Несмотря на то, что они очень просты, они все же имеют большую погрешность

измерений и неинформативны на ранних стадиях формирования висцерального ожирения. Поэтому для оценки количества висцерального жира необходимо применение более точных методов [18].

Метод биоимпедансного анализа

БИА – это электрофизический метод, основанный на измерении электрического сопротивления тканей всего тела и отдельных его частей. По величине сопротивления исходно рассчитывается общее содержание воды в организме, а затем с помощью математических алгоритмов – количество тощей массы. Количество жировой массы получают, вычитая безжировую массу из общей массы тела. Таким образом, на количественную оценку жировой ткани с помощью БИА будет влиять количество воды в организме, которое зависит от пола, возраста, уровня физической активности и водной нагрузки, а также от погрешности при измерении массы тела. Все эти факторы значительно снижают точность данного метода. При сравнении результатов, полученных с помощью БИА, с данными ДРА у взрослых показана хорошая сопоставимость этих методов в определении количества жировой и тощей массы [20]. БИА незначительно увеличивает результаты количества жировой ткани в организме в сравнении с ДРА, но достаточно точно отражает состояние висцерального ожирения, особенно в отсутствие увеличения ИМТ или изменения показателя ОТ/ОБ [21]. Таким образом, БИА и антропометрические методы могут быть полезны в клинической практике для начальной диагностики ожирения и определения типа распределения жира.

И все же, учитывая легкость определения ИМТ, ОТ/ОБ, простоту проведения БИА, измерения толщины жировой складки, для определения висцерального ожирения чаще всего применяют эти методы. Именно наличие висцерального ожирения и определяет последствия метаболических нарушений. Определение ИМТ и соотношения ОТ/ОБ в сочетании с лабораторными маркерами метаболических нарушений (определение дислипидемий и ИР) легли в основу одной из модифицированных ВОЗ классификаций ВОЗ ожирения (табл. 1).

Висцеральное ожирение и СПКЯ

При СПКЯ особенно важно выделять группы пациентов с «метаболически здоровым ожирением», т.е. в тех случаях, когда отсутствует выраженное висцеральное ожирение («метаболически доброкачественное», «метаболически нормальное», «метаболически защищенное», «инсулиночувствительное», «неосложненное» ожирение, «ожирение без факторов сердечно-сосудистого риска») и с «метаболически нездоровым фенотипом» (ИР, высокие риски развития СД и сердечно-сосудистых осложнений) (табл. 1). Термин «метаболически здоровое ожирение» используется исключительно в отношении факторов кардиометаболического риска (табл. 2).

С целью прогноза кардиоваскулярного риска (а не количественного или качественного расчета висцерального ожирения) рассчитывается индекс висцерального ожирения (Visceral Adiposity Index, VAI) (ИВО). ИВО – показатель «функции висцеральной жировой ткани» и чувствитель-

Таблиця 1. Модифікована ВООЗ класифікація ожирення [9]

| Степень ожирення | ИМТ, кг/м ² | ОТ/ОБ | Метаболический фенотип |
|---------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Нормальный вес | < 25 | ≤ 0,9 (муж.) ≤ 0,85 (жен.) | МЗФ* |
| | | > 0,9 (муж.) > 0,85 (жен.) | МНЗФ** |
| Избыточный вес | 25 – 29,9 | ≤ 0,9 (муж.) ≤ 0,85 (жен.) | МЗФ |
| | | > 0,9 (муж.) > 0,85 (жен.) | МНЗФ |
| Ожирение, степень 1 | 30 – 34,9 | ≤ 0,9 (муж.) ≤ 0,85 (жен.) | МЗФ |
| | | > 0,9 (муж.) > 0,85 (жен.) | МНЗФ |
| Ожирение, степень 2 | 35 – 39,9 | ≤ 0,9 (муж.) ≤ 0,85 (жен.) | МЗФ |
| | | > 0,9 (муж.) > 0,85 (жен.) | МНЗФ |
| Ожирение, степень 3 | ≥ 40 | ≤ 0,9 (муж.) ≤ 0,85 (жен.) | МЗФ |
| | | > 0,9 (муж.) > 0,85 (жен.) | МНЗФ |

*МЗФ – метаболічески здоровый фенотип; **МНЗФ – метаболічески нездоровый фенотип

Таблиця 2. Факторы кардиометаболического риска [9]

| | ИМТ в норме (МЗФ) | ИМТ > 25 кг/м ² (МЗФ) | ИМТ в норме (МНЗФ) | ИМТ > 25 кг/м ² (МНЗФ) |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Кардиометаболический риск | | | | |
| ОТ/ОБ | ≤ 0,9 (муж.) ≤ 0,85 (жен.) | ≤ 0,9 (муж.) ≤ 0,85 (жен.) | > 0,9 (муж.) > 0,85 (жен.) | > 0,9 (муж.) > 0,85 (жен.) |
| Мышечная масса | Норма | N | ↓ | ↓↓ |
| Жировая масса | Норма | ↑ Подкожный жир преобладает над висцеральным | ↑↑ | ↑↑↑ Висцеральный жир преобладает над подкожным |
| ИВО | 1 | ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| Индекс ИР НОМА | < 2,52 | < 2,52 | > 2,52 | > 2,52 |
| С-реактивный белок | < 3 мг/л | < 3 мг/л | > 3 мг/л | > 3 мг/л |
| Глюкоза крови натощак | < 5,6 ммоль/л | < 5,6 ммоль/л | ≥ 5,6 ммоль/л | ≥ 5,6 ммоль/л |
| ТГ | < 1,70 ммоль/л | < 1,70 ммоль/л | ≥ 1,70 ммоль/л | ≥ 1,70 ммоль/л |
| ЛПВП | Мужчины > 1,04 ммоль/л Женщины > 1,30 ммоль/л | Мужчины > 1,04 ммоль/л Женщины > 1,30 ммоль/л | Мужчины < 1,04 ммоль/л Женщины < 1,30 ммоль/л | Мужчины < 1,04 ммоль/л Женщины < 1,30 ммоль/л |
| Повышение АД | < 130/85 мм рт. ст. | < 130/85 мм рт. ст. | ≥ 130/85 мм рт. ст. | ≥ 130/85 мм рт. ст. |

ности к инсулину, его увеличение в значительной степени связано с повышением кардиоваскулярного риска [22]. ИВО рассчитывается по следующим формулам:

$$\text{Мужчины: ИВО} = (\text{ОТ}/39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП}).$$

$$\text{Женщины: ИВО} = (\text{ОТ}/36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП}).$$

ИВО = 1 для здоровых пациентов с нормальным ИМТ, распределением жировой массы, уровнями ЛПВП и ТГ.

Повозрастные показатели ИВО, при превышении которых сердечно-сосудистый риск резко возрастает: < 30 лет – 2,52; 30–42 лет – 2,23; 42–52 года – 1,92; 52–66 лет – 1,93; > 66 лет – 2,0.

МЕНЕДЖМЕНТ ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ И СПКЯ

Итак, наличие висцерального ожирения независимо от величины ИМТ в сочетании с ановуляцией является опасным прогностическим критерием при СПКЯ. Это связано с тем, что на ранних этапах СПКЯ висцеральное ожирение остается

недиагностированным, а жировая ткань при этом синдроме имеет аномальную морфологию и функцию, с чем связано развитие метаболіческих нарушений и их осложнений [23, 24].

Менеджмент пациенток с СПКЯ будет определяться его фенотипом и наличием или отсутствием ожирения, так как многие гормональные препараты, которые используются для коррекции гиперандрогении, противопоказаны при ожирении. Поэтому модификация образа жизни и снижение массы тела – это первый этап в терапии СПКЯ перед назначением гормональной терапии. При назначении контрацептивной терапии женщине с СПКЯ врач должен рассмотреть повышенный риск метаболіческих нарушений, сосудистых событий и венозной тромбоэмболии.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) занимают важное место в менеджменте как нарушений менструального цикла, так и проявлений избытка андрогенов. КОК, которые применяются при СПКЯ, должны положительно влиять на углеводный и жировой обмен (без усугубления ИР и дислипид-

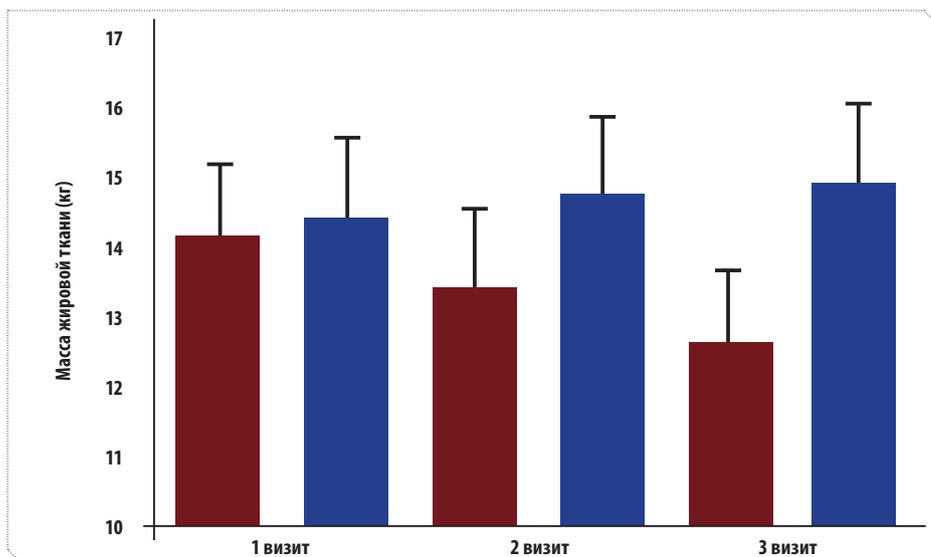


Рисунок 3. Снижение массы жировой ткани на фоне приема КОК Белара® [34]
Средняя (± стандартная ошибка) масса жировой ткани, определенная методом мультичастотного БИА, у здоровых молодых женщин с нормальным менструальным циклом до начала приема препарата (1 визит), во время третьего (2 визит) и шестого (3 визит) цикла приема препарата. Красным цветом обозначены 24 участницы группы приема Белара®, синим – 24 участницы контрольной группы.

демии), иметь низкие тромбориски, обладать положительным эффектом при висцеральном ожирении и антиандрогенным лечебным эффектом. Особый интерес с этих позиций в выборе применения КОК имеет препарат Белара® – современный сбалансированный препарат, который содержит этинилэстрадиол (ЭЭ) 0,03 мг и хлормадинона ацетат (ХМА) 2 мг. Белара® прошла обширную программу клинических и постмаркетинговых исследований, что говорит о богатом клиническом опыте ее применения.

Хлормадинона ацетат представляет собой производное прогестерона с антиандрогенными свойствами (конкурентное ингибирование рецепторов андрогенов и снижение их образования, конкурентное ингибирование фермента 5-α-редуктазы I типа, снижение секреции андрогенов в надпочечниках и яичниках, ингибирование секреции гонадотропинов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов) [25]. Как антиандроген, ХМА в составе Белары снижает кожные проявления андрогенизации [26]. Антиандрогены конкурируют с андрогенами за рецепторы тестостерона в клетках-мишенях, например, в волосяных фолликулах, что снижает частоту встречаемости и/или степень тяжести проявлений андрогенизации, например, себореи, акне, алопеции и гирсутизма [27]. Более того, эстрогеновый компонент в составе Белары (ЭЭ) повышает уро-

вень ГСПГ в плазме крови за счет стимуляции синтеза в печени [28, 29].

Одно из требований к применению КОК при СПКЯ – это отсутствие влияния на увеличение веса. Белара не меняет массу тела при длительном приеме [30–33], на фоне ее применения также отмечается значительное снижение массы жировой ткани, висцерального жира [34], что имеет определенный интерес для женщин с СПКЯ с нормальным или повышенным весом тела и наличием висцерального ожирения (рис. 3).

Таким образом, Белара – КОК без негативного влияния на углеводный и жиро-

вой обмен с антиандрогенным эффектом, что дает возможность назначать ее при отсутствии показаний к гормональной контрацепции (рис. 4, табл. 3) [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение фармакологических препаратов, нормализующих обмен андрогенов, углеводов и жиров, безусловно, имеет определенную пользу и выполняет многие клинические задачи. И все же пациенткам с СПКЯ и ожирением, особенно висцеральным, когда нет значительного изменения ИМТ, всегда хочется объяснить, что многое зависит от них самих, от их отношения к своему состоянию и осознанию всех его последствий.

Необходимо сообщать пациенткам с избыточным весом и ожирением, имеющим факторы риска ССЗ (высокое АД, гиперлипидемия, гипергликемия), о том, что изменения в образе жизни приводят к малой, но устойчивой потере веса от 3 до 5%, что дает клинически значимую пользу для здоровья (чем больше потеря веса, тем больше пользы). Устойчивая потеря веса от 3 до 5% приведет к клинически значимому снижению уровня ТГ, глюкозы крови, гликированного гемоглобина и риска развития СД 2-го типа, уменьшит потребность в лекарственных средствах для контроля АД, глюкозы крови и липидов [9]. Поэтому первоочередная задача врача – донести и разъяснить значимость роли самой женщины в состоянии собственного здоровья.

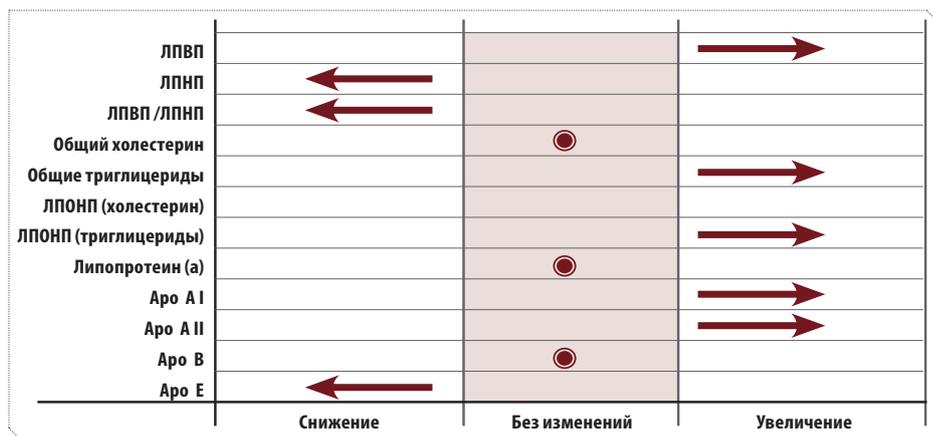


Рисунок 4. Положительное влияние КОК Белара® на липиды крови [35]

Таблица 3. КОК Белара® и обмен липидов (n = 1855) [36]

| Параметр | Средние значения на исходном этапе | Средние значения после 13 цикла |
|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| ЛПНП (мг/дл) | 118,5 | 106,8 |
| ЛПВП (мг/дл) | 61,9 | 69,0 |
| Соотношение ЛПНП/ЛПВП | 2,08 | 1,67 |

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шестакова, И.Г., Рябинкина, Т.С.
СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ. Информационный бюллетень / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
Shestakova, I.G., Ryabinkina, T.S.
PCOS: a new look at the problem. Variety of symptoms, differential diagnosis and treatment of PCOS. Newsletter. Ed. by V.E. Radzinsky. Moscow. Editorial office of the journal StatusPraesens (2015): 24 p.
2. Fauser, B.C., Tarlatzis, B.C., Rebar, R.W., et al.
“Consensus on women’s health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group.” *Fertility and Sterility*, 97(2012): 28–38.
3. National Institute of Health.
Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3–5, 2012. Final Report.
4. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.
“Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).” *Human Reproduction*, 19(2004): 41–7.
5. Conway, G., et al.
“The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology.” *European Journal of Endocrinology* 171(2014): 1–29.
6. Legro, R.S., Arslanian, S.A., Ehrmann, D.A., et al.
“Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(2013): 4565–92.
7. Glintborg, D., et al.
“Ethnic differences in Rotterdam criteria and metabolic risk factors in a multiethnic group of women with PCOS studied in Denmark.” *Clin Endocrinol (Oxf)* 73 (2010): 732–8.
8. Pinola, P., Puukka, K., Piltonen, T.T., et al.
“Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. Exhibit an adverse metabolic profile through life.” *Fertil Steril* 107.3 (2017): 788–95.
9. Российское кардиологическое общество и др.
Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (проект национальных клинических рекомендаций). Санкт-Петербург (2017).
The Russian Cardiology Society, etс.
Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (project of national clinical recommendations). St. Petersburg (2017).
Available from: [http://http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf], last accessed Apr 16, 2018.
10. Oreopoulos A., et al.
“Association between obesity and health-related quality of life in patients with coronary artery disease.” *International Journal of Obesity* 34.9 (2010): 1434–41.
11. Мазаева, Н.А.
Жировая ткань, лептин и нервная анорексия / Н.А. Мазаева // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2008. – №2. – С. 18–28.
Mazaeva, N.A.
“Fatty tissue, leptin and anorexia nervosa.” *Psychiatry and psychopharmacotherapy named after P.B. Gannushkin* 2 (2008): 18–28.
12. Micklesfield, L.K., Goedecke, J.H., Punyanitya, M., et al.
“Dual-energy X-ray performs as well as clinical computed tomography for the measurement of visceral fat.” *Obesity (Silver Spring)* 20.5 (2012): 1109–14.
13. Лептин. Лабораторный справочник «Синэво».
Leptin. Laboratory reference book “Sinevo”.
Available from: [https://spravochnik.synevo.ua/], last accessed Apr 16, 2018.
14. Медицинский портал «Евролаб».
Medical portale “Eurolab”.
Available from: [http://www.eurolab.ua/], last accessed Apr 16, 2018.
15. Чернуха, Г.Е.
Оценка показателей жировой ткани при функциональной гипоталамической аменорее / Г.Е. Чернуха, Г.И. Табеева, Д.В. Гусев, С.Ю. Кузнецов // Акушерство и гинекология. – 2018. – №2.
Chernukha, G.E., Tabeeva, G.I., Gusev, D.V., Kuznetsov, S.Y.
“Evaluation of fat tissue parameters in functional hypothalamic amenorrhea.” *Obstetrics and gynecology* 2 (2018).
16. Gallagher, D., et al.
“Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index.” *The American journal of clinical nutrition* 72.3 (2000): P. 694–701.
17. Malik, V.S., Willett, W.C., Hu, F.B.; Downey Obesity Report (2013).
“Global obesity: trends, risk factors and policy implications.” *Nature Reviews Endocrinology* 9.1 (2013): 13–27.
18. Окорокоев, П.Л.
Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение / П.Л. Окорокоев, О.В. Васюкова, А.В. Воронцов // Проблемы эндокринологии. – 2014. – №3 (60). – С. 53–58.
Okorokov, P.L., Vasyukova, O.V., Vorontsov, A.V.
“Methods for estimating the amount and distribution of adipose tissue in the body and their clinical significance.” *Problems of endocrinology* 60.3 (2014): 53–8.
19. Kvist, H., Chowdhury, B., Grangard, U.
“Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations.” *Am J Clin Nutr* 48 (1988): 1351–61.
20. Malavolti, M., Mussi, C., Poli, M., et al.
“Cross-calibration of eight-polar bioelectrical impedance analysis versus dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of total and appendicular body composition in healthy subjects aged 21–82 years.” *Ann Hum Biol* 30.4 (2003): 380–91.
DOI: 10.1080/0301446031000095211
21. Goran, M.I., Driscoll, P., Johnson, R., et al.
“Cross-calibration of body-composition techniques against dual-energy X-ray absorptiometry in young children.” *Am J Clin Nutr* 63 (1996): 299–305.
22. Yang, F., et al.
“Visceral adiposity index may be a surrogate marker for the assessment of the effects of obesity on arterial stiffness.” *PLoS one* 9.8 (2014): e104365.
23. Villa, J., Pratley, R.
“Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome.” *Current Diabetes Reports* 11 (2011): 179–84.
24. Repaci, A., Gambineri, A., Pasquali, R.
“The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome.” *Molecular and Cellular Endocrinology*, 15 (2011): 30–41.
25. Kuhl, H.
“Chemie und Pharmakologie von Chlormadinonacetat.” In: Loch EG, Schramm G, editors. *Chlormadinonacetat bei Androgenisierungserscheinungen*. Stuttgart New York. Schattauer Verlag (1995): 1–24.
26. Kaiser, E.
“Effect of a new hormonal contraceptive (Neo-Eunomin) in females with androgenization symptoms.” *Geburtshilfe Frauenheilkd* 44.10 (1984): 651–5.
27. Breckwoldt, M., Wieacker, P.
“Hirsutism.” In: Bettendorf, G., Breckwoldt, M., editors. *Reproduktionmedizin*. Stuttgart. Fischer (1989): 483–7.
28. Breckwoldt, M., Zahradnik, H.P., Wieacker, P.
“Hirsutism.” In: Orfanos, C., Happle, R., editors. *Hair and hair diseases*. Berlin. SpringerVerlag (1990): 777–89.
29. Worret, I., Arp, W., Zahradnik, H., et al.
“Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon).” *Dermatology* 203.1 (2001): 38–44.
30. Schramm, G., Steffens, D.
“A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties.” *Contraception* 67.4 (2003): 305–12.
31. Zahradnik, H., Goldberg, J., Andreas, J.
“Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara.” *Contraception* 57.2 (1998): 103–9.
32. Schramm, G., Steffens, D.
“Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03mg (Belara®). Results of a post-marketing surveillance study.” *Clin Drug Invest* 22 (2002): 221–31.
33. Schramm, G., Heckes, B.
“Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study.” *Contraception* 76.2 (2007): 84–90.
34. Uras, R., Orru, M., Etzi, R., et al.
“Evidence that in healthy young women, a six-cycle treatment with oral contraceptive containing 30 meg of ethinylestradiol plus 2 mg of chlormadinone acetate reduces fat mass.” *Contraception* 79.2 (2009): 117–21.
35. Study KF 5025/02.
Effect on haemostasis and metabolic parameters. Data on file. FO-KL354/A.
36. Global analysis of safety for Belara®.
Data on file.

СПКЯ: ФЕНОТИПИ, ВИСЦЕРАЛЬНО ОЖИРЕНИЕ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В НАЗНАЧЕНИИ КОК

С.И. Жук, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика

А.Б. Гордийчук, к. мед. н.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – сложное эндокринологическое заболевание, имеющее несколько фенотипов, что и определяет трудности в его диагностике («диагноз исключений»). Это междисциплинарное заболевание, поскольку последствия данного синдрома могут быть серьезными (бесплодие, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и их осложнения). Причиной этому является тот факт, что СПКЯ протекает с метаболическими нарушениями, проявляющимися в виде нарушений углеводного и жирового обменов.

Определение конкретных фенотипов у женщин с СПКЯ оправдано с точки зрения метаболизма. Метаболические нарушения при СПКЯ могут преобладать на протяжении всей жизни. На начальных этапах эти изменения могут быть незаметны и не диагностированы. СПКЯ часто характеризуется наличием резистентности к инсулину и ассоциируется с гиперинсулинемией у большинства пациенток с избыточным весом, ожирением.

Заболевание может протекать с различными формами ожирения, наиболее важным из которых является висцеральное, поскольку оно может наблюдаться у женщин с СПКЯ и не повышенным индексом массы тела. Поэтому своевременная диагностика ожирения, особенно висцерального, и определяет последствия данного синдрома для здоровья.

Существуют определенные трудности в диагностике висцерального ожирения, но многие из них преодолимы в современных условиях. Женщины с СПКЯ нуждаются в применении комбинированных оральных контрацептивов как с контрацептивной, так и лечебной целью. Поэтому важен правильный выбор препарата в зависимости от клинической ситуации и особенностей перераспределения жировой ткани, при котором не будет значительного отрицательного воздействия на метаболический профиль пациенток с СПКЯ и, возможно, будет наблюдаться положительное влияние на их липидный профиль. В то же время снижение веса может привести к спонтанной овуляции у женщин с СПКЯ и избыточным весом или ожирением, поэтому первым выбором в лечении таких пациенток должны быть диета и изменение образа жизни, в том числе увеличение ежедневной физической активности.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, СПКЯ, ожирение, висцеральное ожирение, комбинированные оральные контрацептивы, КОК, инсулинорезистентность, дислипидемия, Белара.

СПКЯ: ФЕНОТИПИ, ВИСЦЕРАЛЬНЕ ОЖИРІННЯ І ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД У ПРИЗНАЧЕННІ КОК

С.І. Жук, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО ім. П.Л. Шупика

А.Б. Гордійчук, к. мед. н.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – складне ендокринологічне захворювання, яке має кілька фенотипів, що і визначає труднощі в діагностиці («діагноз винятків»). Це міждисциплінарне захворювання, оскільки наслідки даного синдрому можуть бути серйозними (безпліддя, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет та їхні ускладнення). Причиною цього є той факт, що СПКЯ перебігає з метаболічними порушеннями, що виявляються у вигляді порушень вуглеводного і жирового обмінів.

Визначення конкретних фенотипів у жінок із СПКЯ виправдано з точки зору метаболізму. Метаболічні порушення при СПКЯ можуть переважати протягом усього життя. На початкових етапах ці зміни можуть бути непомітні і недіагностовані. СПКЯ часто характеризується наявністю резистентності до інсуліну і асоціюється з гіперінсулінемією у більшості пацієнток із надмірною вагою й ожирінням.

СПКЯ може протікати за різних форм ожиріння, найважливішим із яких є висцеральне, оскільки воно може спостерігатися в жінок із СПКЯ та не підвищеним індексом маси тіла. Тому своєчасна діагностика ожиріння, особливо висцерального, і визначає наслідки для здоров'я.

Існують певні труднощі в діагностиці висцерального ожиріння. Жінки з СПКЯ потребують застосування комбінованих оральних контрацептивів як з контрацептивною, так і лікувальною метою. Тому важливий правильний вибір препарату в залежності від клінічної ситуації і особливостей перерозподілу жирової тканини, за якого він не буде значно негативно впливати на метаболічний профіль пацієнтки з СПКЯ і, можливо, приведе до позитивного впливу на ліпідний профіль. І все ж, зниження ваги може спричинити спонтанну овуляцію в жінок із СПКЯ і надмірною вагою або ожирінням, тому першим вибором в лікуванні таких пацієнток повинні бути дієта і зміна способу життя, в тому числі збільшення щоденної фізичної активності.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, СПКЯ, ожиріння, висцеральне ожиріння, комбіновані оральні контрацептиви, інсулінорезистентність, дисліпідемія, Белара.

PCOS: PHENOTYPES, VISCERAL OBESITY AND A PERSONALIZED APPROACH IN THE PRESCRIPTION OF COC

S.I. Zhuk, MD, professor, head of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine Department, P.L. Shupik NMAPE

A.B. Gordiychuk, PhD

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex of endocrine disease with several phenotypes, which determines the difficulties in its diagnostics ("diagnosis of exceptions"). This is an interdisciplinary disease, as the consequences of this syndrome can be serious (infertility, cardiovascular diseases, diabetes mellitus and their complications). The reason for this is the fact that PCOS occurs with metabolic disorders, manifested as violations of carbohydrate and fat metabolism.

Determination of specific phenotypes of women with PCOS are justified from the point of metabolism. Metabolic disorders in PCOS can prevail throughout life. At the initial stages, these changes may be invisible and not diagnosed. PCOS is often characterized by the presence of insulin resistance and is associated with hyperinsulinemia in most obese patients.

PCOS can occur with various forms of obesity, the most important is visceral obesity. This connected with the fact that visceral obesity may present in women with PCOS with no elevated body mass index. Therefore, timely diagnostics of obesity, especially visceral, determines the health consequences of this syndrome.

There are certain difficulties in the diagnostics of visceral obesity, but many of them are surmountable in modern conditions. Women with PCOS need the use combined oral contraceptives with both contraceptive and curative purposes. Therefore, the choice of the medicine depending on the clinical situation, the peculiarities of redistribution of adipose tissue is important in clinical practice. With the correct choice of COC, there will be no significant adverse effects on the metabolic profile of patients with PCOS and, possibly, a positive effect on their lipid profile will be observed. And yet, weight loss can lead to spontaneous ovulation in women with PCOS and overweight or obese, so the first choice in treatment of such patients should be diet and lifestyle changes, including an increase of daily physical activity.

Keywords: polycystic ovary syndrome, PCOS, obesity, visceral obesity, combined oral contraceptives, insulin resistance, dyslipidemia, Belara.