

УДК 616.379-008.64:616.153.923-131

**О.М. ЖУМАГАЛИ<sup>1</sup>, П.Х. МАЗМАНИДИ<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Медицинский университет Астана, г. Астана<sup>2</sup>Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы**СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И МЕТФОРМИН:  
ЧТО НОВОГО? (обзор литературы)**

Жумагали О.М.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) на сегодня является одной из самых распространенных форм эндокринного бесплодия. СПКЯ характеризуется ановуляцией, гиперандрогенией и инсулинорезистентностью (ИР). Гиперинсулинемия, возникающая в результате ИР, связана с повышенным кардио-васкулярным риском и развитием сахарного диабета. Метформин, способный снизить ИР, не только помогает решению этих важных проблем, но и, как показали исследования последних десятилетий, существенно улучшает течение СПКЯ.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, метформин, поликистоз, бесплодие, инсулинорезистентность.

**С**индром поликистозных яичников (СПКЯ) на сегодня является одной из самых распространенных форм эндокринного бесплодия и по последним данным ВОЗ регистрируется примерно у 116 миллионов женщин во всем мире (2010) [23]. Впервые морфологическую картину склерокистозных изменений в яичниках описали в 1844 г. Chereau и Rokitansky [10], а уже к концу XIX в. при “кистозной дегенерации яичников”, как тогда называли данную патологию, проводили их клиновидную резекцию и даже удаление с целью снижения уровня продуцируемых ими андрогенов [6]. Позднее в 1935 г. чикагские гинекологи Штейн и Левенталь связали поликистоз яичников с аменореей, гирсутизмом и ожирением [10]. И только в 1984 г. под руководством ВОЗ данный симптомокомплекс получил свое окончательное название «синдром поликистозных яичников», но конкретные диагностические критерии выделено не было.

В 1990 году на Международной конференции Американского Национального института здравоохранения (United States National Institutes of Health) были разработаны критерии диагностики этого синдрома, согласно которым данный диагноз выставлялся женщине, если у неё одновременно выявлялись:

1. Клинические признаки гиперандрогенизма и/или повышение количества андрогенов в крови;

2. Овуляторная дисфункция в виде олигоовуляции или ановуляции, при условии исключения заболеваний, таких как идиопатический гирсутизм, гиперкортицизм, гиперпролактинемия, тиреоидная патология, гипоталамическая аменорея, первичная овариальная недостаточность, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, вирилизующие опухоли, акромегалия, гипоталамическая

аменорея, которые также способны вызвать подобные изменения (табл. 1) [5].

В 2003 г. на Международном симпозиуме объединенной рабочей группы Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine) [8] в Роттердаме (Нидерланды) были пересмотрены вышеописанные критерии, и диагноз СПКЯ стало возможным устанавливать после исключения заболеваний, проявляющихся клиническими признаками гиперандрогении (см. выше), при наличии любых двух из трех следующих критериев:

1) овуляторная дисфункция в виде олигоовуляции или ановуляции не менее чем в девяти циклах за последние 12 месяцев [24];

2) клинические и/или биохимические проявления гиперандрогении;

3) наличие признаков поликистозных яичников по данным ультразвукового исследования органов малого таза (уменьшение переднезаднего размера матки при одновременном, в большинстве случаев двухстороннем увеличении размеров и объема яичников (>9 см<sup>3</sup>), яичниково-маточном индексе более 3,5, не менее 25% объема яичников – гиперплазированная строма, по периферии по меньшей мере 10-12 атретичных фолликулов диаметром 2-10 мм, иногда под утолщенной белочной оболочкой).

Благодаря данным критериям, СПКЯ стало возможным устанавливать даже при отсутствии клиники гиперандрогении и/или каких-либо изменений уровня андрогенов крови, но при обязательном наличии овуляторной дисфункции и подтверждающих диагноз данных ультразвуковой диа-

**Контакты:** Жумагали Оразгуль Мукановна, эндокринолог, кафедра внутренних болезней по интернатуре, Медицинский университет Астана, Городской онкологический центр, Роддом №1, Клиника женского здоровья, г. Астана. Тел.: + 7 775 225 52 28, e-mail: orazgulzhumagali@yandex.kz

**Contacts:** Orazgul Mukanovna Zhumagali, endocrinologist, Department of internal medicine for internship Astana Medical University, City Oncology Center, maternity hospital 1, Clinic of female health, Astana c. Ph.: + 7 7752255228, e-mail: orazgulzhumagali@yandex.kz

Таблица 1 – Диагностические находки при проведении дифференциального диагноза СПКЯ (ДПРСОС)

Заболевание	Тестовый критерий	Диагностические уровни
Заболевания щитовидной железы	ТТГ сыворотки крови	ТТГ > верхнего предела нормы – гипотиреоз; ТТГ < нижнего предела (обычно < 0,1 мМЕ/л) гипертиреоз
Гиперпролактинемия	Пролактин сыворотки крови	> Выше верхней границы нормального значения набора
Неклассическая форма ВДКН	Рано утром (до 8 утра) 17-гидроксипрогестерон	200-400 нг/дл в зависимости от набора (в ранней фолликулиновой фазе нормального менструального цикла, т.к. уровень поднимается к овуляции), но кортико-тропин-стимуляционный тест (250 мг) необходим, если уровень снижается до нижней границы нормы (диагностическое повышение 17-ОПГ > 1000 нг/дл)
Беременность	Аменорея + другие признаки и симптомы беременности	Положительный хорионический гонадотропин (сыворотка крови или уремический тест)
Гипоталамическая аменорея	Аменорея; в анамнезе дефицит массы тела; чрезмерные физические нагрузки. Физикальный осмотр, при котором нет признаков избытка андрогенов; возможны мультифолликулярные яичники	ЛГ и ФСГ сыворотки (снижены или низкормальный), эстрадиол (низкий)
Первичная недостаточность яичников	Аменорея в сочетании симптомов дефицита эстрогенов (в том числе «приливами» и урогенитальными расстройствами)	ФСГ сыворотки (повышен), эстрадиол (понижен)
Андроген-секретирующие опухоли	Вирилизация, включая изменение голоса, андрогенную аллопецию по мужскому типу, клиторомегалию; быстрое начало симптомов	Тестостерон и дегидроэпиандростендион сульфат сыворотки заметно повышены. При сонографии яичников или МРТ надпочечников – гиперплазия или опухоль
Синдром Кушинга (гиперкортицизм)	Многие из признаков и симптомов СПКЯ могут проявляться при гиперкортицизме (багровые стрии, ожирение, дорсовисцеральный тип отложения жира, нарушение толерантности к глюкозе)	Определение свободного кортизола в суточной моче (повышенный), кортизол в слюне поздно ночью (повышенный), ночной дексаметазон-супрессирующий тест (неспособность подавить утренний сывороточный кортизол)
Акромегалия	Олигоменорея и кожные изменения (утолщение складки, гирсутизм, гипергидроз) могут перекликаться с СПКЯ. Головные боли, периферическая потеря зрения, увеличение челюсти (макрогнатия), макроглоссия, увеличение размера обуви и перчаток и т.д.	Свободный инсулиновый фактор роста-1 сыворотки (повышен), МРТ гипофиза (гиперплазия или опухоль гипофиза).

гностики. Напомним, что ранее для постановки диагноза требовалось обязательное наличие клинических и/или биохимических проявлений гиперандрогении.

В октябре 2013 года целевая рабочая группа Европейского общества эндокринологов (An Endocrine Society Clinical Practice Guideline) опубликовала новые рекомендации по диагностике и лечению СПКЯ – Diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome (ДПРСОС), которые объединили принятые ранее критерии, выделив их достоинства и недостатки (табл. 2) [5].

СПКЯ сочетает в себе большое количество клинических признаков и симптомов. Их частота указана в таблице 3 [13].

СПКЯ все чаще ассоциируют с такими заболеваниями,

как метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистыми факторами риска [13]. Так в 65-70% случаев при выявлении СПКЯ отмечают наличие метаболических изменений, пусковым механизмом которых является инсулинорезистентность (ИР) и, как ее следствие, гиперинсулинемия [11, 12]. Зачастую подобные состояния сопровождаются ожирением, что еще более усугубляет имеющуюся ИР.

Большим количеством исследований было установлено, что у женщин, склонных к поликистозу яичников [4], гиперинсулинемия и увеличенное количество инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), участвуя в стероидогенезе яичников, стимулируют повышенную выработку андрогенов их стромой, в результате чего опосредованно подавляется

Таблица 2 – Диагностические сильные и слабые стороны основных критериев СПКЯ (DPCOS)

Критерий	Сильные стороны	Ограничивающие факторы
Гиперандрогения	Беспокоит больных, мотивируя их обследоваться. Животные модели, использующие избыток андрогенов, достаточно сходны, но полностью не имитируют человеческие	Измерение выполняется только в крови. Концентрации отличаются во времени суток в различных возрастных группах. Нормативные данные четко не определены, отсутствует стандартизация между лабораториями. Клинически гиперандрогению сложно оценить количественно, также проявления варьируют в этнических группах. Чувствительность тканей не учитывается
Овуляторная дисфункция	Наличие данного критерия беспокоит больных, мотивируя их обследоваться. Бесплодие – общая клиническая жалоба	Норма овуляции плохо определена. Нормальность овуляции меняется в течение жизни женщины. Овуляторную дисфункцию трудно измерить объективно. Ановуляторные циклы могут иметь такой характер кровотечений, которые интерпретируются как нормальные
Сонографические признаки поликистоза	Исторически ассоциирован с СПКЯ. Может быть связан с повышенной чувствительностью яичников к стимуляции	Технически зависим, сложно получить измерение. Отсутствие нормативов по всем фазам менструального цикла и продолжительности жизни (в частности, в подростковом возрасте). Может выявляться при других расстройствах, имитирующих СПКЯ. Трансвагинальное изображение в некоторых случаях неуместно (подростковый возраст или некоторые культуры).

выработка в печени секс-стероидсвязывающих глобулинов (ССГ), дополнительно увеличивая долю свободно циркулирующих в крови половых гормонов. Высказано мнение, что при снижении уровня ССГ усиливается риск развития сахарного диабета 2 типа как у женщин, так и у мужчин [4], что также может служить косвенным признаком наличия метаболического синдрома. Все эти гормональные изменения тормозят овуляцию, приводя к накоплению в яичнике небольших до 10 мм в диаметре фолликулов.

В ряде исследований в гипофизе также были обнаружены рецепторы к инсулину и ИФР-1 [9], которые, взаимодействуя, влияют на выработку гонадотропинов путем нарушения образования нейротрансмиттеров в гипоталамической области с последующим уменьшением влияния эндогенного дофамина и в-эндорфина на ингибирующую систему гонадотропин-рилизинг-гормона [3], это приводит к увеличению уровня ЛГ при низкой либо нормальной концентрации ФСГ, в результате чего изменяется отношение ЛГ/ФСГ до 3:1, что специфично для СПКЯ [2]. Этот факт также способствует нарушению созревания фолликулов и хронической ановуляции. Но часто именно для коррекции измененного гормонального соотношения мужских и женских половых гормонов при СПКЯ применяют исключительно эстроген-гестагенные препараты, которые способствуют уменьшению уровня андрогенов в крови, но при этом на основополагающую причину данного заболевания ИР воздействия не оказывается, что затягивает лечение данной патологии.

Таким образом ИР при СПКЯ проявляется не во всех тканях: одни ткани устойчивы к инсулину, что приводит к нарушениям углеводного обмена, в то время как в яичниках и надпочечниках чувствительность к нему сохраняется, что является причиной гиперандрогении со всеми клиническими и лабораторными изменениями.

Таблица 3 – Частота различных клинических проявлений СПКЯ

Клинические признаки и симптомы	Частота
Олигоменорея	80-90%
Аменорея	30-40%, по другим данным 10-75%
Гиперандрогенизм	70%
Поликистозные яичники	90%
Гирсутизм	50%, 70%
Акне	15-30%
Алопеция	<10%
Бесплодие	40%
Избыточная масса тела/ ожирение*	30-70%

\* В большинстве своем женщины с СПКЯ имеют избыточную массу тела (ИМТ = 25 и <30 кг/м<sup>2</sup>) либо ожирение (ИМТ = 30 кг/м<sup>2</sup>), другая же треть женщин может иметь нормальный вес или даже его нехватку

В свете вышесказанного неотъемлемой частью терапии СПКЯ является борьба с ИР. Во всем мире основным препаратом для подавления ИР является метформин (М) из группы бигуанидов. М традиционно является препаратом выбора при выявлении СД 2. Основное его действие заключается в блокаде глюконеогенеза в печени, усилении чувствительности периферических тканей к инсулину и снижении скорости абсорбции глюкозы в тонком кишечнике.

#### Метформин и СПКЯ

Первые публикации о применении М при СПКЯ стали появляться еще с 1994 г. В исследовании Velazquez E.M. с соавт. (1994) применение М в течении двух месяцев в дозировке 1500 мг/сут привело как к снижению ИР, так и уровня

андрогенов и систолического артериального давления, одновременно способствуя улучшению менструального цикла и наступлению беременности на фоне снижения массы тела [39]. Результаты исследования Г.Е. Чернухи и соавт. (2007) показали, что применение терапии М в течение шести месяцев корригирует гормональные нарушения у больных СПКЯ как с гипер-, так и с нормоинсулинемией. При этом нормализуется функция яичников и восстанавливается фертильность [7].

В исследовании John E. Nestler (2008) показано, что М у женщин без СД способствует нормализации менструального цикла, увеличивает вероятность овуляции и снижает уровень циркулирующих андрогенов [25].

Под нашим наблюдением находились 30 женщин с СПКЯ (средний возраст пациенток –  $31,2 \pm 0,91$  года, средний показатель индекса массы тела (ИМТ) –  $29,8 \pm 0,5$ , средний показатель отношения ОТ/ОБ составлял  $0,95 \pm 0,5$ ). Избыточная масса тела отмечалась у 13 (43%) больных, ожирение – у 10 (33%). Ни у одной из женщин не было нормального менструального цикла, у 100% имелся поликистоз яичников по данным УЗ-диагностики, выраженный гирсутизм – у 19 (63,3%) женщин, у 25 (83%) – отмечалось повышение уровня тестостерона. У 15 пациенток (50%) имелась гиперинсулинемия.

Всем пациенткам проводилась терапия метформин (Метфогамма, Woegwag), который назначался в дозе по 500 мг 3 раза в сутки в течение 6 мес.

После 6-месячного курса лечения менструальный цикл стал регулярным у 21 больной (70%) и у 9 (30%) женщин с овуляцией в каждом цикле. У 5 пациенток (17%) беременность наступила после 3-х месяцев лечения и еще у двоих (7%) – через 6 месяцев терапии.

Так же мы отметили положительное влияние данной терапии на гормональный уровень. Так к концу терапии отмечалось достоверное снижение содержания ЛГ, общего и свободного тестостерона.

При исследовании уровня инсулина в крови натощак после 3 и 6 мес. лечения было отмечено значительное снижение этого показателя. Так, если гиперинсулинемия ранее выявлялась у 15 больных (50%), то после 6 месяцев терапии – лишь у 3 пациенток (10%).

Во время и после лечения отмечалось снижение массы тела у большинства женщин. За весь курс лечения ИМТ снизился на 10% и составлял к концу исследования  $27 \pm 0,5$ , отношение ОТ/ОБ снизилось на 15% и составило  $0,81 \pm 0,5$ .

Таким образом 6-месячный курс терапии Метфогаммой у пациенток с СПКЯ помимо коррекции метаболических нарушений, в виде снижения массы тела и улучшения чувствительности к инсулину, способствует нормализации функции яичников и восстановлению фертильности.

#### Метформин и стимуляция овуляции

В последнее время все чаще изучается влияние М на овуляцию. Lord J.M. с соавт. (2003) провел метаанализ нескольких подобных исследований, показавший, что применение М, как препарата первой линии для индукции овуляции у пациенток с СПКЯ, оправдано [22]. Оказалось, что частота овуляций, стимулированных кломифеном, была намного выше при добавлении к лечению М. Авторы отме-

тили, что подобная терапия может быть эффективна только на фоне общего улучшения образа жизни в виде диеты и физической активности.

Позднее уже в 2009 г. Palomba с соавт. повторили метаанализ четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [28], в котором пришли к выводу, что результаты терапии ановуляторного бесплодия комбинацией М + кломифен цитрат не превосходит монотерапию данными препаратами в отношении овуляции, беременности и уровня рождаемости. Авторы не обнаружили разницы в частоте выкидышей при монотерапии и при комбинированной терапии (М+ кломифен цитрат). Однако они отметили, что комбинированное лечение М и кломифеном более эффективно стимулировало овуляцию и возникновение последующей беременности.

Сравнительно недавно Stefano Palomba с соавт. (2014) провели метаанализ еще 7 рандомизированных исследований, основанных на данных 1023 циклов, в которых изучалось влияние М на репродуктивную систему женщин с СПКЯ на фоне приема гонадотропинов для индукции овуляции [30]. Хотя, по их мнению, все эти исследования отличались низким качеством, т.е. отсутствием последовательности исследований, сокрытия распределения, отсутствием слепящей процедуры и неполных результатов, авторы все же пришли к выводу, что при комбинированной терапии М+гонадотропины увеличиваются живорождение и частота наступления беременности у пациенток с СПКЯ.

#### Метформин и снижение массы тела

В первом исследовании, в котором применили М при СПКЯ, было отмечено значительное снижение веса у пациенток [39]. Однако метаанализ, проведенный Lord J.M. с соавт. (2003), показал отсутствие существенного влияния М как на массу тела, так и на отношение ОТ/ОБ [22]. В 2005 году Harborne с соавт. провели прицельное рандомизированное исследование, в котором изучали влияние М на вес у женщин с СПКЯ на фоне ожирения. Они сообщили о значительном снижении ИМТ у женщин с ожирением вне зависимости от изменения образа жизни [17].

В 2009 г. Nieuwenhuis-Ruifrok A.E. с соавт. был проведен метаанализ 14 рандомизированных исследований, где также изучалось влияние терапии М на массу тела женщин с ожирением по сравнению с диетой и изменением образа жизни. Правда, только в два из проанализированных ими исследований были включены женщины с СПКЯ [26]. По результатам данного метаанализа лечение М дало статистически достоверное снижение ИМТ по сравнению с плацебо. При этом наибольший эффект был зарегистрирован при приеме максимальной дозы М, более 1500 мг/сут, и при большей продолжительности лечения (более 8 недель).

#### Метформин и беременность

Большое внимание в последнее время приковано к изучению целесообразности применения М при беременности, а именно его влиянию на частоту выкидышей и гестационного сахарного диабета (ГСД).

#### Самопроизвольное прерывание беременности

При СПКЯ часто отмечается самопроизвольное прерывание беременности – выкидыш. По данным Regan с соавт.

(1989), риск данной патологии среди женщин, страдающих СПКЯ, возрастает в три раза [19]. По мнению некоторых авторов, это связано с наличием у данных пациенток ожирения [21, 40], но точные причины этой связи по сей день не известны. Palomba с соавт. (2006) выяснили, что под действием М улучшается как маточное, так перифолликулярное кровоснабжение, что теоретически может способствовать нормальному развитию фолликулов и предотвращению выкидыша [29]. Тот факт, что терапия М до конца первого триместра беременности у женщин с СПКЯ приводит к снижению риска спонтанного аборта, подтверждалось неоднократно [35, 37].

#### **Гестационный сахарный диабет**

По данным метаанализа Kjerulf L.E. с соавт. (2011) среди пациенток, страдающих СПКЯ, высока вероятность развития ГСД, гипертензии беременности, преэклампсии и преждевременных родов [20]. ГСД является самым распространенным осложнением беременности. Риск его развития на 30-84% выше у пациенток, уже имевших его во время предыдущих беременностей [1]. ГСД связан с высокими показателями перинатальной смертности и заболеваемости плода [38]. М в последнее время все чаще рассматривается как препарат выбора для предотвращения подобного осложнения беременности при СПКЯ, однако его влияние на ГСД еще не до конца изучено. Существует мнение, что применение М на ранних сроках беременности связано с повышением артериального давления и гипергликемией у детей в возрасте от 8 лет [32]. Его воздействие может снизить уровень фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> [33], дефицит которых способствует замедлению роста и развитию головного мозга плода [14]. По данным Tartarin P с соавт., лечение М во время беременности оказывает губительное действие на развитие фетальных яичек [36].

Norman RJ с соавт. (2004) также высказывают опасения относительно приема М на ранних сроках беременности при СПКЯ, т.к., по их мнению, нет убедительных доказательств его безопасности. Более оправдан, они считают, прием его во втором триместре беременности с целью предотвращения развития ГСД [27].

Представляет интерес сравнительное исследование, проведенное в 2004 году под руководством Glueck CJ, целью которого было изучить влияние терапии М на развитие преэклампсии у 90 пациенток с СПКЯ, забеременевших на фоне приема данного препарата в дозе 1500-2500 мг/сут. Контрольную группу составили 252 здоровые женщины (без СПКЯ в анамнезе) [16]. У пациенток, принимавших М, зарегистрировано 97 беременностей и 100 живорождений без каких-либо врожденных дефектов. Частота развития преэклампсии в группе женщин с СПКЯ (5/97 беременностей, 5,2%), не отличалась (P=0,5) от контрольной группы (9/252, 3,6%). ГСД развился у 7% беременных женщин с предшествующим СПКЯ, которые продолжали принимать М во время беременности по сравнению с 30% среди тех женщин с поликистозом, которые его не принимали. Авторы пришли к выводу, что М не связан с преэклампсией беременности у пациенток с СПКЯ и безопасен как для матери, так и для плода. Это было одним из самых больших по выборке исследований, но при этом оно не было рандомизированным и плацебо-контролируемым.

В метаанализе 13 исследований, проведенных до 2013 г., в которых изучалось влияние М на предотвращение развития ГСД при СПКЯ, Zhuo Z с соавт. показали отсутствие какого-либо значимого эффекта [41]. По их мнению, требуется проведение, дополнительно еще более тщательных мультицентровых плацебо-контролируемых исследований.

Эксперты DPCOS (2013) подтверждают безопасность применения М во время беременности ввиду отсутствия у него серьезного негативного влияния на плод и состояние женщины, отмечая лишь побочные эффекты со стороны ЖКТ матери [5].

#### **ВЫВОДЫ**

СПКЯ – это гетерогенное заболевание, широко распространенное во всем мире. В основе данного синдрома лежит гиперандрогения, причиной которой у многих является инсулинорезистентность, чаще сочетающаяся с ожирением. Развивающаяся впоследствии ИР повышенная секреция инсулина может стимулировать секрецию андрогенов в яичниках, а снижение его выработки, наоборот, способствует уменьшению синтеза тестостерона и увеличению частоты овуляции [15].

Для подавления инсулинорезистентности как при СД2, так и при СПКЯ, во всем мире используется М. Его применение при СПКЯ у пациенток как с гипер-, так и с нормоинсулинемией способствует снижению ИР, массы тела, уровня систолического артериального давления, циркулирующих андрогенов, улучшению менструального цикла, а также восстановлению фертильности. Доказано его положительное влияние на индукцию овуляции как при монотерапии, так и в комбинации с кломифеном. Применение М у женщин с СПКЯ, которые планируют ЭКО, поможет предотвратить риск развития синдрома гиперстимуляции яичников [34].

Целесообразность применения М на ранних сроках беременности с целью профилактики выкидыша пока все еще обсуждается, но уже существующие данные о предотвращении ГСД внушают оптимизм.

#### **Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

*Статья опубликована при поддержке Представительства «Wberwag Pharma GmbH & Co.KG».*

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Гарбузова М.А., Мкртумян А.М.. Осложнения и риски при гестационном сахарном диабете. Справочник поликлинического врача. – М., 2013. – С. 55-59
- 2 Гус А.И., Серов В.Н., Назаренко Т.А. и др. Современные принципы ультразвуковой, клинической и лабораторной диагностики синдрома поликистозных яичников (обзор

- литературы) // Гинекология: журнал для практикующих врачей. – 2002. – Т. 4, №2. – С. 44-47
- 3 Йен С.С., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология. – М., 1998. – С. 16–53
- 4 Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. СПКЯ: клиника, диагностика, лечение // Лечащий врач. – 2005. – №10. – С. 36-40
- 5 Мохорт Т.В., Велесевич Е.И., Юрени Е.В. и др. Синдром поликистозных яичников: что нового? (На основании рекомендаций Европейского общества эндокринологов) // Медицинские новости. – 2014. – №12. – С. 16-21
- 6 Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДПресс-Информ, 2008. – 137 с.
- 7 Чернуха Г.Е., Шевцова В.Л. Сравнительная эффективность применения Сиофора у больных с синдромом поликистозных яичников при гипер- и нормоинсулинемии // «РМЖ». – 2007. – №16. – С. 1221
- 8 Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: Международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии // Consilium Medicum. – 2004. – №12. – С. 89
- 9 Wolfe A., Divall S., Sheng WU. The regulation of reproductive neuroendocrine function by insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) // Front Neuroendocrinol. – 2014. – Vol. 35(4). – P. 558–572
- 10 Azziz R. Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – Vol. 91(3). – P. 781–785
- 11 Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease // J Clin Endocrinol Metab. – 1980. – Vol. 50. – P. 113–116
- 12 De Ugarte C.M., Barolucci A.A., Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment // Fertil Steril. – 2005. – Vol. 83. – P. 1454–1460
- 13 Faubert J., Battista M.C., Baillargeon J.P. Physiology and endocrinology symposium: Insulin action and lipotoxicity in the development of polycystic ovary syndrome: A review // J Anim Sci. – 2016. – Vol. 94(5). – P. 1803-1811
- 14 Finkelstein J.L., Layden A.J., Stover P.J. Vitamin B-12 and perinatal health // Adv Nutr. – 2015. – Vol. 6. – P. 552-563
- 15 Galluzzo A., Amato M., Giordano C. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2008. – Vol. 18(7). – P. 511-518
- 16 Glueck C.J., Bornovoli S., Pranikoff J., Goldenberg N., Dharashivkar S., Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome // Diabet Med. – 2004. – Vol. 21. – P. 829–836
- 17 Harborne L.R., Sattar N., Norman J.E., Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 4593–4598
- 18 Mobeen H., Afzaland N., Kashif M. Polycystic Ovary Syndrome May Be an Autoimmune Disorder // Scientifica (Cairo). – 2016. – Vol. 2016
- 19 Jakubowicz D.J., Iuorno M.J., Jakubowicz S., Roberts K.A., Nestler J.E. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome // J ClinEndocrinolMetab. – 2002. – Vol. 87. – P. 524–529
- 20 Kjerulff L.E., Sanchez-Ramos L., Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis // Am J Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 204(6). – P. 558
- 21 Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D., Carr B.R., Diamond M.P., Carson S.A., et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 551–566
- 22 Lord J.M., Flight I.H., Norman R.J. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome // Cochrane Database SystRev. – 2003. – P. 3
- 23 Mohan G.R. A case of poly cystic ovarian syndrome treated with Homoeopathy, 2010. <http://homoeocuredmohan.blogspot.com/2013/10/a-case-of-poly-cystic-ovarian-syndrome.html>.
- 24 Johnson N.P. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome // Annals of Translational Medicine. – 2014. – Vol. 2(6). – P. 56
- 25 Nestler J.E. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 47–54
- 26 Nieuwenhuis-Ruifrok A.E., Kuchenbecker W.K., Hoek A., Middleton P., Norman R.J. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis // Hum Reprod Update. – 2009. – Vol. 15. – P. 57–68
- 27 Norman R.J., Wang J.X., Hague W. Should we continue or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy? // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 16(3). – P. 245-250
- 28 Palomba S., Pasquali R., Orio F.Jr., Nestler J.E. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis // ClinEndocrinol (Oxf). – 2009. – Vol. 70. – P. 311–321
- 29 Palomba S., Russo T., Orio F.Jr., Falbo A., Manguso F., Cascella T. et al. Uterine effects of metformin administration in anovulatory women with polycystic ovary syndrome // Hum Reprod. – 2006. – Vol. 21. – P. 457–465
- 30 Stefano P., Falbo A., Giovanni La Sala B. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials // Reprod Biol Endocrinol. – 2014. – Vol. 12. – P. 3
- 31 Regan L., Braude P.R., Trembath P.L. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion // BMJ. – 1989. – Vol. 299. – P. 541–545
- 32 Rø T.B., Ludvigsen H.V., Carlsen S.M., Vanky E. Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero // Scand J Clin Lab Invest. – 2012. – Vol. 72. – P. 570-575
- 33 Sahin M., Tutuncu N.B., Ertugrul D., Tanaci N., Guvener N/D. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus // J Diabetes Complications. – 2007. – Vol. 21. – P. 118-123
- 34 Sinai Talaulikar V., Tang T., Yasmin E. Role of Metformin

in in Women's Health: Review of Its Current Place in Clinical Practice and Emerging Indications for Future // *Obstet Gynecol Surv.* – 2016. – Vol. 71(5). – P. 307-317

35 Sohrabvand F., Shariat M., Haghollahi F., Bagheri B. Effect of metformin on miscarriage in pregnant patients with polycystic ovary syndrome // *West Indian Med J.* – 2009. – Vol. 58(5). – P. 433-436

36 Tartarin P., Moison D., Guibert E. et al. Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells // *Hum Reprod.* – 2012. – Vol. 27. – P. 3304-3314

37 Thatcher S.S., Jackson E.M. Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin // *Fertil Steril.* – 2006. – Vol. 85. – P. 1002-1009

38 The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes // *N Engl J Med.* – 2008. – P. 358

39 Velazquez E.M. et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy // *Metabolism.* – 1994. – Vol. 43. – No. 5. – P. 647-654

40 Wang J.X., Davies M., Norman R.J. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 1320-1321

41 Zhuo Z., Wang A., Yu H. Effect of metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *J Diabetes Res.* – 2014. – P. 381231

## REFERENCES

1 Garbuzova MA, Mkrtumyan AM. *Oslozhneniya i riski pri gestacionnom sakharnom diabete. Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Complications and risks in gestational diabetes. The handbook for an outpatient physician]. Moscow; 2013. P. 55-9

2 Gus AI, Serov VN, Nazarenko TA. et al. Modern principles of ultrasound, clinical and laboratory diagnosis of polycystic ovary syndrome (literature review). *Ginekologiya: zhurnal dlya praktikuiushhikh vrachei = Gynecology: journal for practitioners.* 2002;4(2):44-7 (In Russ.)

3 Yen SS, Jaffe RB. *Reproduktivnaya endokrinologiya* [A reproductive endocrinology]. Moscow; 1998. P. 16-53

4 Manusharova RA, Cherkezova EI. Polycystic Ovary Syndrome: clinical features, diagnosis, treatment. *Lechashhii vrach = The consulting physician.* 2005;10:36-40 (In Russ.)

5 Mokhort TV, Vessesovich EI, Yurenova YeV. et al. Polycystic Ovary Syndrome: What's new? (On the basis of the recommendations of the European Society of Endocrinology. *Medicinskie novosti = Medical News.* 2014;12:16-21 (In Russ.)

6 Serov VN, Prilepskaya VN, Ovsyannikova TV. *Ginekologicheskaya endokrinologiya* [Gynecological Endocrinology]. Moscow: MEDpress-Inform, 2008. P. 137

7 Chernukha GYe, Shevtsov VL. Comparative efficacy of Siofor in patients with polycystic ovary syndrome in hyper- and norm-insulinemia. *RMZh = RMJ.* 2007;16:1221 (In Russ.)

8 Shilin DYe. Polycystic Ovary Syndrome: International Diagnostic Consensus (2003) and modern ideology of therapy. *Consilium Medicum.* 2004;12:89 (In Russ.)

9 Wolfe A, Divall S, Sheng Wu. The regulation of reproductive neuroendocrine function by insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(4):558-72

10 Azziz R. Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91(3):781-5

11 Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113-6

12 De Ugarte CM, Barolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005;83:1454-60

13 Faubert J, Battista MC, Baillargeon JP. Physiology and endocrinology symposium: Insulin action and lipotoxicity in the development of polycystic ovary syndrome: A review. *J Anim Sci.* 2016;94(5):1803-11

14 Finkelstein JL, Layden AJ, Stover PJ. Vitamin B-12 and perinatal health. *Adv Nutr.* 2015;6:552-63

15 Galluzzo A, Amato M, Giordano C. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2008;18(7):511-8

16 Glueck CJ, Bornovoli S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharrashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med.* 2004;21:829-36

17 Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4593-8

18 Mobeen H, Afzaland N, Kashif M. Polycystic Ovary Syndrome May Be an Autoimmune Disorder. *Scientifica (Cairo).* 2016;2016

19 Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:524-9

20 Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):558

21 Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356:551-66

22 Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003:3

23 Mohan GR. A case of poly cystic ovarian syndrome treated with Homoeopathy, 2010. Available from: <http://homeocuredrmohan.blogspot.com/2013/10/a-case-of-polycystic-ovarian-syndrome.html>.

24 Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Annals of Translational Medicine.* 2014;2(6):56

25 Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358:47-54

26 Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese:

systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15:57–68

27 Norman RJ, Wang JX, Hague W. Should we continue or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004;16(3):245-50

28 Palomba S, Pasquali R, Orio F Jr, Nestler JE. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:311–21

29 Palomba S, Russo T, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Cascella T. et al. Uterine effects of metformin administration in anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2006;21:457-65

30 Stefano P, Falbo A, Giovanni La Sala B. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:3

31 Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ*. 1989;299:541–5

32 Rø TB, Ludvigsen HV, Carlsen SM, Vanky E. Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72:570-5

33 Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2007;21:118-23

34 Sinai Talaulikar V, Tang T, Yasmin E. Role of Metformin in Women's Health: Review of Its Current Place in Clinical Practice and Emerging Indications for Future. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(5):307-17

35 Sohrabvand F, Shariat M, Haghollahi F, Bagheri B. Effect of metformin on miscarriage in pregnant patients with polycystic ovary syndrome. *West Indian Med J*. 2009;58(5):433-6

36 Tartarin P, Moison D, Guibert E. et al. Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells. *Hum Reprod*. 2012;27:3304-14

37 Thatcher SS, Jackson EM. Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *FertilSteril*. 2006;85:1002–9

38 The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358

39 Velazquez EM. et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*. 1994;43(5):647-54

40 Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ*. 2000;321:1320-1

41 Zhuo Z, Wang A, Yu H. Effect of metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2014:381231

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**О.М. ЖҰМАҒАЛИ, П.Х. МАЗМАНИДИ**

*Астана Медицина Университеті, Астана қ.*

#### **АНАЛЫҚ БЕЗДІҢ КӨПЖЫЛАУЫҚТЫ СИНДРОМЫ ЖӘНЕ МЕТФОРМИН: НЕ ЖАҒАЛЫҚ БАР? (әдебиетке шолу)**

Аналық бездің көпжылауықты синдромы (СПКЯ) бүгінгі күнде эндокринді бедеуліктің кең таралған формаларының бірі болып отыр. СПКЯ ановуляциямен, гиперандрогениямен және инсулинорезистенттілікпен (ИР) сипатталады. ИР салдарынан пайда болатын гиперинсулинемия кардио-васкулярлы тәуекелдіктің жоғары болуына және қант диабетінің дамуына байланысты. Метформин ИР азайту секілді маңызды проблемалардың шешілуіне ықпал етеді, сондай-ақ соңғы жылдары жүргізілген зерттеулер көрсетіп отырғандай, СПКЯ ағымын елеулі жақсартады.

**Негізгі сөздер:** аналық бездің көпжылауықты синдромы, метформин, көпжылауықтық, бедеулік, инсулинорезистенттілік.

#### S U M M A R Y

**O.M. ZHUMAGALI, P.Kh. MAZMANIDI**

*Astana Medical University, Astana c.*

#### **POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND METFORMIN: WHAT'S NEW? (literature review)**

Today, polycystic ovary syndrome (POS) is one of the most popular forms of endocrine sterility. POS is characterized with anovulation, hyperandrogenism and insulin resistance (IR). Hyperinsulinemia, appeared as the result of IR, relates to increased cardio-vascular risk and risk of getting diabetes. Metformin, which can decrease IR, is able to solve these important problems, and as the investigations of last decades show, essentially improves the progress of polycystic ovary syndrome

**Key words:** polycystic ovary syndrome, metformin, cystic disease, sterility, insulin resistance.

Для ссылки: Жумағали О.М., Мазманиди П.Х. Синдром поликистозных яичников и метформин: что нового? (обзор литературы) // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 10 (172). – P. 73-80

Статья поступила в редакцию 19.10.2016 г.

Статья принята в печать 24.10.2016 г.