

<sup>1</sup> Центр планирования семьи филиала № 1 городской поликлиники № 62, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Комплексная терапия нарушений менструального цикла у пациенток раннего репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением

Д.О. Санта-Мария Фернандес<sup>1</sup>, И.В. Кузнецова<sup>2</sup>, Е.П. Гитель<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Долорес Олеговна Санта-Мария Фернандес, doloressmf@gmail.com

*Состояние репродуктивного здоровья у женщин с ожирением является актуальной проблемой. Снижение массы тела и коррекция метаболизма положительно влияют на восстановление овуляторной функции у 40% пациенток, имеющих избыточную массу тела. Однако тактика ведения пациенток с сохраняющейся ановуляцией на фоне метаболической терапии и пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, развившимися на фоне ожирения, до сих пор не определена. Назначение дидрогестерона совместно с метаболической терапией способствует нормализации жирового и углеводного обмена, не препятствуя потере веса. Такой комплексный подход в лечении является патогенетически обоснованным и позволяет адекватно восстановить репродуктивную функцию у этой категории пациенток.*

**Ключевые слова:** ожирение, нарушения менструального цикла, репродуктивный возраст, гиперплазия эндометрия, дидрогестерон

## Введение

Состояние репродуктивного здоровья у женщин с ожирением всегда было и остается актуальной проблемой. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), бесплодие, невынашивание беременности, гиперпластические процессы эндометрия, преэклампсия, гипотрофия плода [1–4] – вот далеко не полный список тех патологических состояний у этой категории пациенток, с которыми сталкиваются клиницисты в повседневной практике.

Частота нарушений менструального цикла у женщин с избыточной массой тела достигает 70% [5]. В последнее время существенно изменились взгляды на патогенез формирования

менструальной дисфункции на фоне ожирения. Проведена серия исследований, доказывающих значение снижения массы тела и коррекции метаболизма в восстановлении овуляторной функции у пациенток репродуктивного возраста, имеющих избыточный вес [5–7, 8–11]. Однако остаются нерешенными многие вопросы. Среди них – тактика ведения больных, у которых терапия, направленная на снижение веса и коррекцию расстройств метаболизма, не привела к восстановлению овуляторной функции, отсутствие ясности в отношении показаний и времени инициации гормонотерапии, а также опасения усугубления расстройств метаболизма на фоне приема гормонов.

Очевидно, что среди гормональных лекарственных средств следует выбирать препараты, в наименьшей мере влияющие на нарушенный у женщин с ожирением углеводный и липидный обмен. Среди таких лекарственных средств заслуживает внимания дидрогестерон, который отличается своей избирательной активностью в отношении прогестероновых рецепторов и минимальным влиянием на гомеостатические параметры.

## Цель исследования

Оценка эффективности дидрогестерона в комплексной терапии нарушений менструального цикла у женщин с избыточной массой тела и ожирением и влияния препарата на показатели углеводного и жирового обмена.

## Материал и методы исследования

В основу работы легли результаты обследования и лечения 52 женщин раннего репродуктивного возраста (средний возраст  $24,69 \pm 2,62$  года) с нарушениями менструального цикла на фоне избыточной массы тела или ожирения.

Пациентки отбирались по следующим критериям:

- возраст 20–29 лет;
- индекс массы тела (вес, кг/рост, м<sup>2</sup>) более 25 кг/м<sup>2</sup>;
- нерегулярный менструальный цикл: олигоменорея (длительность межменструальных пе-



риодов от 36 до 180 дней), аменорея (отсутствие менструации в течение шести и более месяцев), метроррагии (ациклические кровотечения);

- длительность нарушений менструального цикла не менее шести месяцев до момента обращения;
- отсутствие гормональной терапии по меньшей мере в течение трех месяцев до момента обращения.

При отказе от лечения, врожденных наследственных синдромах, ассоциированных с ожирением, эндокринопатиях (гипотиреозе, синдроме или болезни Иценко – Кушинга, гиперпролактинемии, сахарном диабете и др.) пациентки в исследование не включались.

У всех пациенток исходно, во время и после лечения оценивался ряд параметров.

Во-первых, определяли антропометрические показатели: вес, рост, окружность талии и бедер, соотношение «окружность талии/окружность бедер», индекс массы тела.

Во-вторых, анализировали показатели липидного спектра крови: общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности (применялся ферментативный метод, биохимический анализатор Konelab Prime 60/60i, Финляндия). Расчетным методом определяли уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и коэффициент атерогенности.

В-третьих, следили за показателями углеводного обмена: проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) с определением глюкозы в сыворотке крови натощак и через два часа после углеводной нагрузки (применялся глюкозооксидантный метод, биохимический анализатор Konelab Prime 60/60i, Финляндия), иммунореактивного инсулина (использовался иммунохемилюминесцентный метод, автоматическая система IMMULITE 2000, США). Гиперинсулинемией считали повышение уровня инсулина выше 25 мкМЕ/мл натощак и/или выше 28,5 мкМЕ/мл через два часа после нагрузки глюко-

зой. Уровень инсулинорезистентности вычисляли с помощью малой модели оценки гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – HOMA-IR) по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкМЕ/мл) / 22,5. Значение индекса HOMA-IR > 2,7 считали косвенным признаком наличия инсулинорезистентности.

В-четвертых, изучали гормональный спектр крови: лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин, эстрадиол, тестостерон, андростендион (использовался иммунохемилюминесцентный метод, анализатор ADVIA Centaur, США); дигидроэпиандростендиона сульфат, кортизол, глобулин, связывающий половые гормоны, инсулиноподобный фактор роста 1 (автоматическая система IMMULITE 2000, США). Значение соотношения «лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон» > 2,5 считали маркером СПКЯ. Вычисляли также индекс свободных андрогенов и индекс свободных эстрогенов.

В-пятых, ультразвуковые параметры органов малого таза: размеры матки и яичников, структура яичников с подсчетом числа и размеров фолликулов, величина М-эхо и его соответствие дню менструального цикла. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось с помощью ультразвукового сканера Logiq 500 PRO (GE Medical systems, США) с использованием абдоминального и вагинального конвексных датчиков частотой 3,5 и 7,5 МГц соответственно.

По показаниям была выполнена гистероскопия с отдельно-диагностическим выскабливанием стенок полости матки и цервикального канала по общепринятой методике и последующим гистологическим исследованием удаленных тканей.

В первой группе на первом этапе лечения 36 пациенток с нормальным морфологическим состоянием эндометрия по клиническим данным и результатам УЗИ в течение шести месяцев получали терапию, направленную на кор-

рекцию массы тела и метаболизма. Эффект терапии оценивался по восстановлению овуляторной функции. Сохранение ановуляции при восстановлении ритма менструального цикла расценивалось как частичный эффект от проведенного лечения. На второй этап лечения (через шесть месяцев) переходили пациентки с отсутствием эффекта терапии, в связи с чем им назначалось гормональное лечение дидрогестероном с целью регуляции менструального цикла при продолжении терапии первого этапа. Дидрогестерон (Дюфастон®) назначался в циклическом режиме в суточной дозе 20 мг с 14-го по 25-й день менструального цикла. Данный режим был выбран как удовлетворяющий условиям достаточного контроля менструального цикла при минимальной гормональной нагрузке.

Вторая группа из 16 пациенток с нарушениями менструального цикла и простой гиперплазией эндометрия уже на первом этапе лечения получала комплексную терапию препаратами для коррекции массы тела и метаболизма и дидрогестероном, который ввиду наличия гиперпластического процесса эндометрия назначался по стандартной схеме 20 мг с 11-го по 25-й день цикла.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по общепринятой методике с использованием компьютерных статистических программ Microsoft Excel 2003, BIOSTAT ver. 4,03, SPSS ver. 15,0 (США). Для изучаемых параметров определяли среднюю величину и стандартное отклонение. Применяли параметрические методы (дисперсионный анализ и парный критерий Стьюдента) и непараметрические статистические методы (критерий Манна – Уитни, критерий Крускала – Уоллиса, критерий хи-квадрат). Корреляционный анализ методом Пирсона проводили для нормально распределенных признаков, методом Спирмена – для остальных. Достоверными различия между группами считались при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ структуры нарушений менструального цикла показал преобладание у обследованных пациенток олигоменореи (59,6%). Это отвечает данным других исследователей, указывающих на олигоменорею как на наиболее распространенную аномалию менструального цикла у женщин с ожирением [5, 7], на фоне чего при длительно существующей ановуляции развиваются пролиферативные процессы эндометрия [12]. Так, у каждой третьей женщины, обратившейся к нам с жалобами на менструальную дисфункцию, при гистологическом исследовании эндометрия была выявлена простая гиперплазия, причем у 25% она носила рецидивирующий характер.

На момент первичного обследования избыток массы тела наблюдался в восьми (15,4%) случаях. У остальных 44 (84,6%) женщин было зафиксировано ожирение: первая степень – у 21 (40,4%), вторая степень – у 15 (28,8%), третья степень – у восьми (15,4%) пациенток. Оценка антропометрических показателей продемонстрировала, что окружность талии у всех женщин превышала 80 см. Именно этот показатель в настоящее время считают маркером избытка висцерального жира [13], ассоциированного с высоким риском инсулинорезистентности.

При исследовании состояния углеводного обмена в ходе проведения

ПТТГ в 100% случаев была выявлена стимулированная гиперинсулинемия. Тощаковая гиперинсулинемия и инсулинорезистентность наблюдались соответственно у 26,9 и 72,1% женщин.

Анализ структуры нарушений жирового обмена продемонстрировал следующие отклонения: гиперхолестеринемия (48,1%), гипоальфалипидемию (61,5%) и гипертриглицеридемию (25%).

На основании полученных результатов обследования и критериев, предложенных в Национальной образовательной программе США по гипохолестеринемической терапии (National Cholesterol Education Program – NCEP), посвященной выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых (Adult Treatment Panel III [14]), у 58,9% пациенток был диагностирован метаболический синдром. Согласно нашим данным, распространенность метаболического синдрома у женщин с ожирением и менструальной дисфункцией оказалась выше, чем у взрослого населения с ожирением, где этот показатель составляет 49% [15].

Известно, что СПКЯ у пациенток с избыточной массой тела встречается довольно часто [2]. В данном исследовании СПКЯ был выявлен у 23% женщин, изолированное повышение тестостерона и/или андростендиона – у 32,3%. У 19,2% пациенток на фоне повышенного уровня яичниковых андрогенов отмечались признаки гиперкортицизма. Несмотря на то что у остальных пациенток явных отклонений в гормональном профиле не наблюдалось, за счет снижения уровня глобулина, связывающего половые гормоны, уровни свободных андрогенов и эстрогенов были повышены.

## Результаты комплексного лечения пациенток с нарушениями менструальной функции на фоне ожирения без формирования гиперпластических процессов эндометрия

В группе пациенток с ожирением без формирования гиперпластических процессов эндометрия

наблюдались 36 женщин. После проведенного первого этапа лечения у подавляющего большинства нормализовался ритм менструального цикла, при этом у 44,2% из них циклы стали овуляторными. Полученные результаты соответствуют данным, которые приводят и другие исследователи, изучавшие влияние снижения массы тела на восстановление менструальной функции [5, 7].

Нами проанализированы результаты клинко-инструментального обследования после первого этапа лечения пациенток с положительным ответом на терапию и пациенток, у которых овуляторные циклы не восстановились. Было установлено, что отсутствие эффекта от терапии зависело от доли потери массы тела, которая была достоверно ниже у женщин с сохранившейся менструальной дисфункцией по сравнению с пациентками, у которых восстановился нормальный менструальный цикл (7,26 и 10,02% соответственно,  $p = 0,017$ ) (рисунок).

В гормональном профиле у женщин с сохраняющейся ановуляторной дисфункцией после первого этапа лечения, несмотря на снижение выраженности гиперандрогении и гиперэстрогении, достоверно высокими оставались уровень лютеинизирующего гормона ( $p = 0,002$ ) и индекс свободных эстрогенов ( $p = 0,042$ ), при этом уровни пролактина и кортизола оказались ниже ( $p = 0,037$  и  $p = 0,022$  соответственно) по сравнению с таковыми у пациенток с восстановившимися овуляторными циклами.

Полученные данные позволяют предположить, что у пациенток с сохраняющейся ановуляцией на фоне метаболической терапии помимо ожирения в развитии нарушений менструального цикла играют роль такие факторы, как дисфункция центральной нервной системы и генетически обусловленные дефекты стероидогенеза, свойственные СПКЯ. Такого же мнения придерживаются и другие авторы [16, 17].

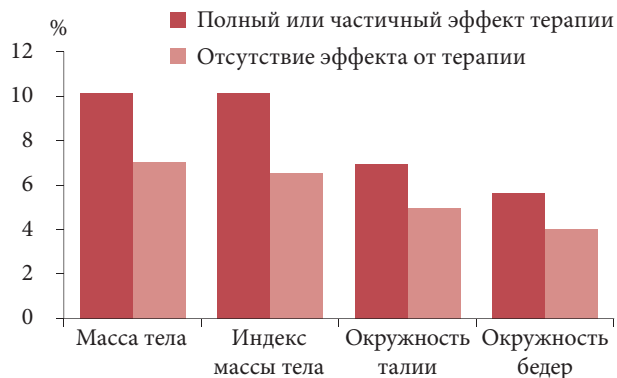


Рисунок. Динамика снижения массы тела и других антропометрических показателей у пациенток с восстановлением менструальной функции и отсутствием эффекта от проведенной терапии



Таблица 1. Динамика метаболических показателей на фоне комплексного лечения нарушений менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением

Показатель	Пациентки без гиперпластических процессов эндометрия (n = 20)			Пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия (n = 16)	
	до лечения	первый этап	второй этап	до лечения	после лечения
Общий холестерин, ммоль/л	4,58 ± 0,47	4,16 ± 0,35*	4,1 ± 0,28*	5,37 ± 1,55	4,26 ± 0,58**
Триглицериды, ммоль/л	0,96 ± 0,52	0,72 ± 0,3	0,79 ± 0,17	1,34 ± 0,51	0,76 ± 0,4**
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,88 ± 0,57	2,19 ± 0,52*	2,08 ± 0,27**	3,59 ± 1,46	2,42 ± 0,51**
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,26 ± 0,28	1,7 ± 0,23**	1,64 ± 0,16**	1,13 ± 0,26	1,49 ± 0,21**
Коэффициент атерогенности	2,84 ± 0,85	1,61 ± 0,35**	1,5 ± 0,23**	3,86 ± 1,23	1,9 ± 0,55**
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,18 ± 0,77	4,66 ± 0,29	4,55 ± 0,23	4,88 ± 0,53	4,59 ± 0,46
Глюкоза через два часа, ммоль/л	6,15 ± 1,01	5,46 ± 1,0	5,0 ± 0,49*	7,18 ± 1,7	5,69 ± 0,85**
Иммунореактивный инсулин натощак, мкМЕ/мл	22,9 ± 15,4	11,01 ± 4,33	9,28 ± 2,91*	28,84 ± 1,7	13,32 ± 6,25**
Иммунореактивный инсулин через два часа, мкМЕ/мл	116 ± 81,13	64,24 ± 48,7	44,9 ± 28,6*	128,3 ± 80,2	76,82 ± 53,7**
Индекс НОМА-IR	4,69 ± 3,2	2,3 ± 0,84*	1,81 ± 0,5**	6,18 ± 6,5	2,67 ± 1,1**

Примечание. По сравнению с показателями до лечения при уровне значимости: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01.

На второй этап лечения перешли 20 пациенток раннего репродуктивного возраста с сохраняющейся ановуляцией на фоне метаболической терапии, которые были заинтересованы в наступлении беременности. Эти пациентки помимо основного лечения стали получать дидрогестерон в суточной дозе 20 мг в циклическом режиме с 14-го по 25-й день менструального цикла.

Выбор в пользу дидрогестерона для коррекции менструального цикла у женщин с ожирением основывался на следующем. Дидрогестерон, будучи производным прогестерона, обладает благоприятным метаболическим профилем в связи с отсутствием у него андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностей, ответственных за усугубление инсулинорезистентности и дислипидемических расстройств на фоне приема прогестагенов, производных 19-норстероидов. Кроме того, еще одно преимущество дидрогестерона – отсутствие антигонадотропного влияния и, как следствие, подавления овуляции при приеме в дозе, обеспечивающей адекватную секреторную трансформацию эндометрия [18]. Это учитывалось при назначении пациенткам с нарушениями менструального цикла и ожирением, в том числе и с гиперпластическими процессами эндометрия,

поскольку все они желали в ближайшем будущем реализовать детородную функцию. По мнению И.Б. Манухина, стабилизация массы тела при назначении прогестагенов в циклическом режиме у пациенток с ожирением происходит за счет разрыва порочного круга негативных метаболических эффектов, развивающихся в отсутствие прогестерона при ановуляции [16].

В нашем исследовании при применении дидрогестерона в сочетании с метаболической терапией наблюдалась дальнейшее снижение массы тела и улучшение всех антропометрических показателей, начавшиеся на первом этапе, и к концу лечения показатель средней потери веса у пациенток составил 14,86 ± 4,6% от исходного.

У женщин раннего репродуктивного возраста после первого этапа также нормализовался липидный обмен: достоверно снизились уровни общего холестерина (p < 0,05), холестерина липопротеинов низкой плотности (p < 0,05), достоверно повысился уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (p < 0,01), наметилась тенденция к снижению уровня триглицеридов (табл. 1). При добавлении к метаболической терапии дидрогестерона на втором этапе ухудшения липидного спектра не наблюдалось, напротив, показатели жирового обмена продолжали улучшаться, что

привело к достоверному снижению атерогенного потенциала сыворотки крови (p < 0,01). Уровень триглицеридов на фоне терапии дидрогестероном оставался стабильным. У пациенток улучшилось состояние углеводного обмена. Интересно, что после первого этапа тенденция к снижению выраженности инсулинорезистентности только наметилась, доказательством чего явилось достоверное снижение индекса НОМА-IR (p < 0,05). Между тем по окончании второго этапа отмечалась компенсация инсулинорезистентности, что выражалось в достоверном снижении уровней тощакового и стимулированного инсулина в ходе проведения ПТТГ. Кроме того, достоверно снижался уровень стимулированной глюкозы, что говорит о нормализации толерантности к углеводам (табл. 1).

В гормональном профиле у всех пациенток на фоне приема дидрогестерона продолжалось снижение уровней яичниковых андрогенов, достоверно повысился уровень глобулина, связывающего половые гормоны, что привело к статистически значимому уменьшению индекса свободных андрогенов (p < 0,01) и индекса свободных эстрогенов (p < 0,05). Однако значимого уменьшения уровня лютеинизирующего гормона при приеме дидрогестерона не наблюдалось, а лишь



наметилась тенденция к его снижению (табл. 2). Таким образом, подтверждается отсутствие антигонадотропного эффекта дидрогестерона. В то же время нормализация метаболических показателей опосредованно, через снижение избыточной андрогенной стимуляции, улучшает профиль секреции гонадотропинов, редуцируя избыток лютеинизирующего гормона.

При динамическом ультразвуковом контроле после проведенного лечения отмечалось снижение среднего объема яичников, а спонтанная овуляция наблюдалась у 40% пациенток.

### Результаты комплексного лечения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, сформировавшимися на фоне ожирения

Известно, что ожирение является независимым фактором риска развития гиперпластических процессов эндометрия и рака эндометрия, которые развиваются на фоне длительно существующей ановуляции у пациенток с избыточной массой тела в условиях инсулинорезистентности и отсутствия или недостаточности антипролифе-

ративного влияния прогестерона на эндометрий [19].

У пациенток второй группы (16 женщин раннего репродуктивного возраста) при проведении морфологического исследования эндометрия, полученного во время гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием, выполненной по экстренным или плановым показаниям, было подтверждено наличие гиперпластических процессов эндометрия (простая гиперплазия эндометрия). Причем у четверти из них она носила рецидивирующий характер. Этим пациенткам в связи с высоким риском развития рецидива гиперпластических процессов эндометрия было решено назначить гормонотерапию дидрогестероном одновременно с метаболической терапией на первом этапе лечения.

После шести месяцев лечения средняя потеря веса составила  $12,05 \pm 3,6\%$ , достоверно улучшились все антропометрические показатели. Как видно из табл. 1, липидный спектр достоверно улучшился по всем показателям, что привело к нормализации атерогенного потенциала сыворотки крови. Нормализация чувствительности к инсулину наблюдалась более

чем у половины пациенток, только в одном случае сохранилась нарушенная толерантность к глюкозе.

За счет достоверного уменьшения после лечения уровней тестостерона ( $p < 0,001$ ) и андростендиона ( $p < 0,001$ ), а также повышения уровня глобулина, связывающего половые гормоны ( $p < 0,001$ ), наблюдалось снижение выраженности как гиперэстрогении, так и гиперандрогении (табл. 2).

При динамическом УЗИ органов малого таза достоверно снизился показатель среднего объема яичников ( $p < 0,01$ ), а средний размер М-эхо достоверно уменьшился и не превышал 8 мм на пятый – седьмой день цикла ни в одном случае ( $p < 0,05$ ). При этом спонтанная овуляция восстановилась у 43,75% пациенток.

### Заключение

Применение дидрогестерона наряду с метаболической терапией с целью коррекции менструального цикла не только не препятствует, но и способствует снижению веса, нормализации липидного и углеводного обмена у женщин, страдающих ожирением, одновременно улучшая прогноз по восстановлению овуляторной функции яичников. У пациенток с гиперпласти-

Таблица 2. Динамика показателей гормонального профиля на фоне комплексного лечения нарушений менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением

Показатель	Пациентки без гиперпластических процессов эндометрия (n = 20)			Пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия (n = 16)	
	до лечения	первый этап	второй этап	до лечения	после лечения
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	$8,67 \pm 4,12$	$8,23 \pm 3,48$	$6,74 \pm 2,21$	$8,58 \pm 6,9$	$7,35 \pm 6,9$
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	$5,56 \pm 1,48$	$6,3 \pm 1,11$	$5,86 \pm 0,76$	$5,7 \pm 1,66$	$6,61 \pm 1,46$
Лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон	$1,59 \pm 0,65$	$1,3 \pm 0,42$	$1,14 \pm 0,3$	$1,62 \pm 1,72$	$1,14 \pm 0,41$
Пролактин, мкМЕ/мл	$243,7 \pm 89,89$	$233,3 \pm 41,16$	$254,9 \pm 63,1$	$285,4 \pm 137,0$	$274,7 \pm 81,46$
Кортизол, нмоль/л	$311,2 \pm 139,3$	$285,1 \pm 105,6$	$271,4 \pm 65,4$	$338,2 \pm 138,0$	$302,9 \pm 81,13$
Эстрадиол, пмоль/л	$171,5 \pm 105,2$	$188,1 \pm 43,05$	$208,0 \pm 36,3$	$224,9 \pm 175,2$	$165,4 \pm 23,12$
Тестостерон, нмоль/л	$2,78 \pm 1,23$	$1,75 \pm 0,72^*$	$1,49 \pm 0,43^{**}$	$2,21 \pm 0,78$	$1,49 \pm 0,39^{**}$
Дегидроэпиандростерон-сульфат, мкмоль/л	$5,48 \pm 1,81$	$5,51 \pm 1,89$	$5,69 \pm 1,67$	$5,85 \pm 1,97$	$5,66 \pm 1,78$
Андростендион, нмоль/л	$13,66 \pm 4,98$	$10,2 \pm 1,76$	$9,1 \pm 1,98^*$	$13,11 \pm 3,46$	$10,17 \pm 1,88^{**}$
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	$21,95 \pm 3,62$	$31,62 \pm 5,74^{**}$	$40,0 \pm 6,51^{**}$	$20,97 \pm 7,62$	$32,51 \pm 10,8^{**}$
Инсулиноподобный фактор роста 1, нг/мл	$166,2 \pm 52,69$	$179,3 \pm 40,44$	$187,2 \pm 49,4$	$173,9 \pm 86,35$	$180,8 \pm 67,14$
Индекс свободных андрогенов	$13,17 \pm 5,67$	$5,73 \pm 2,86^{**}$	$3,81 \pm 1,24^{**}$	$13,38 \pm 11,26$	$6,38 \pm 8,1^{**}$
Индекс свободных эстрогенов	$7,77 \pm 3,78$	$6,08 \pm 1,95$	$5,09 \pm 1,07^*$	$11,52 \pm 7,02$	$6,15 \pm 4,49^*$

Примечание. По сравнению с показателями до лечения при уровне значимости: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .



# Подари свет жизни



На правах рекламы



**дюфастон**<sup>®</sup>  
дидрогестерон  
Созданный светом

**ДЮФАСТОН**<sup>®</sup>, таблетки покрытые оболочкой. **Регистрационный номер:** П N011987/01. **Международное непатентованное название (INN):** дидрогестерон. **Показания к применению:** прогестероновая недостаточность. Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона: эндометриоз; бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью, угрожающий и привычный выкидыш (при недостаточности прогестерона); предменструальный синдром; дисменорея, нерегулярные менструации; вторичная аменорея (в комплексной терапии с эстрогенами); дисфункциональные маточные кровотечения. Заместительная гормональная терапия: для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках ЗГТ у женщин с расстройствами, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при интактной матке. **Противопоказания:** гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата. **С осторожностью:** кожный зуд во время предшествовавшей беременности. Применение во время беременности и лактации: препарат может применяться во время беременности (см. показания к применению). Дидрогестерон выделяется с материнским молоком. Грудное вскармливание во время приема Дюфастона не рекомендуется. **Способ применения и дозы:** применяется внутрь. Эндометриоз: 10 мг 2-3 раза в день с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно. Бесплодие (обусловленное лютеиновой недостаточностью): 10 мг в день с 14-го по 25-й день цикла в течение 6, как минимум, следующих друг за другом циклов. Лечение рекомендуется продолжать в первые месяцы беременности так, как это рекомендовано при привычном abortе. Угрожающий abort: 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Привычный abort: 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы. Предменструальный синдром: 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Дисменорея: 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день цикла. Нерегулярные менструации: 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Аменорея: эстрогенный препарат 1 раз в день с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг Дюфастона 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения): 10 мг 2 раза в день в течение 5 или 7 дней. Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения): 10 мг два раза в день с 11-го по 25-й день цикла. ЗГТ в сочетании с эстрогенами: при непрерывной схеме приема эстрогенов – по 1 таб. дидрогестерона в день в течение 14 дней в рамках 28 дневного цикла. При циклической схеме приема эстрогенов – по 1 таб. дидрогестерона в день в течение последних 12-14 дней приема эстрогенов. **Побочное действие:** возможны головная боль/мигрень, повышенная чувствительность молочных желез, аллергические реакции, такие как кожная сыпь, зуд, крапивница. Редко отмечались незначительные нарушения функции печени, иногда сопровождающиеся слабостью или недомоганием, желтухой и болью в области живота. В редких случаях возможно возникновение прорывных кровотечений, которые можно предотвратить увеличением дозы препарата. В единичных случаях отмечалась гемолитическая анемия. В очень редких случаях – реакции гиперчувствительности, отек Квинке, периферические отеки. **Передозировка:** сообщений о симптомах передозировки не зарегистрировано. При случайном приеме в дозе значительно выше терапевтической рекомендуется промывание желудка. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** индукторы микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, рифампицин) могут ускорять метаболизм дидрогестерона и снижают эффект. **Особые указания:** у некоторых пациентов могут наблюдаться прорывные кровотечения, которые могут быть предотвращены путем увеличения дозы препарата. В случае назначения дидрогестерона в комбинации с эстрогенами (например, для ЗГТ) следует внимательно ознакомиться с противопоказаниями и предупреждениями, связанными с применением эстрогенов. Во время лечения рекомендуется периодически проводить контроль индивидуальной переносимости ЗГТ. Иногда в течение первых месяцев лечения возможно возникновение прорывных кровотечений. Если прорывные кровотечения возникают после некоторого периода приема препарата или продолжают после курса лечения, следует изучить их причину. Пациентов следует тщательно обследовать при наличии в анамнезе прогестерон-зависимой опухоли (например, менингиомы), а также в случае ее прогрессирования во время беременности или в течение предшествовавшей гормональной терапии. Пациентам с генетически обусловленной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом мальабсорбции не следует принимать данный препарат. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Для получения информации перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. ИПМ от 14.02.2012.**

125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»  
Тел.: +7 (495) 258 42 80, Факс: +7 (495) 258 42 81  
[www.abbott-russia.ru](http://www.abbott-russia.ru)  
RUDFS140632 от 11.06.2014

 **Abbott**  
A Promise for Life

ческими процессами эндометрия, сформировавшимися на фоне ожирения, такой комплексный подход к противорецидивной те-

рапии, будучи патогенетически обоснованным, позволяет контролировать пролиферативные процессы в эндометрии, не пре-

пятствуя восстановлению овуляторного цикла, что особенно важно для пациенток, заинтересованных в зачатии. ❀

## Литература

1. Dossus L., Rinaldi S., Becker S. et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study // *Endocr. Relat. Cancer*. 2010. Vol. 17. № 4. P. 1007–1019.
2. Norman R.J., Wu R., Stankiewicz M.T. Polycystic ovary syndrome // *Med. J. Aust.* 2004. Vol. 180. № 3. P. 132–137.
3. Ranrin J., Tennant P.W., Stothart K.J. et al. Maternal body mass index and congenital anomaly risk: a cohort study // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2010. Vol. 34. № 9. P. 1371–1380.
4. Stepan H., Scheithauer S., Dornhöfer N. et al. Obesity as an obstetric risk factor: does it matter in a perinatal center? // *Obesity*. 2006. Vol. 14. № 5. P. 770–773.
5. Тиканова В.В. Дифференцированное лечение больных с нарушениями менструального цикла на фоне ожирения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
6. Карпова Е.А., Пищулин А.А., Андреева Е.Н. Применение бигуанидов при синдроме поликистозных яичников // *Ожирение и метаболизм*. 2004. № 1. С. 30–33.
7. Крапивина Н.А. Оптимизация лечения ожирения у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2005.
8. Clark A.M., Thornley B., Tomlinson L. et al. Weight loss in obese infertile women result in improvement in reproductive outcome for all forms fertility treatment // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. № 6. P. 1502–1505.
9. Douchi T., Kuwahata R., Yamamoto S. et al. Relationship of upper body to menstrual disorders // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2002. Vol. 81. № 2. P. 147–150.
10. Fleming R., Hopkinson Z.E., Wallace M. et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 2. P. 569–574.
11. Jayagopal V., Kilpatrick E.S., Holding S. et al. Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 2. P. 729–733.
12. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
13. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation // *Diabet. Med.* 2006. Vol. 23. № 5. P. 469–480.
14. Executive summary of the Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. 2001. Vol. 285. № 19. P. 2486–2497.
15. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. 2004. № 1. С. 10–16.
16. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Кушлинский Н.Е. Синдром поликистозных яичников. М.: Медицинское информационное агентство, 2004.
17. Taylor A.E., McCourt B., Martin K.A. et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. № 7. P. 2248–2256.
18. Межевитинова Е.А., Довлетханова Э.Р. Возможности применения дидрогестерона у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла // *Гинекология*. 2010. № 3. С. 25–28.
19. Carlson M.J., Thiel K.W., Yang S. et al. Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer // *Discov. Med.* 2012. Vol. 14. № 76. P. 215–222.

## Combined Therapy of Impaired Menstrual Cycle in Women of Early Reproductive Age Having Overweight and Obesity

D.O. Santa-Mariya Fernandes<sup>1</sup>, I.V. Kuznetsova<sup>2</sup>, Ye.P. Gitel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Family Planning Center, Branch No 1 at the Municipal Polyclinic No 62, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Dolores Olegovna Santa-Mariya Fernandes, doloressmf@gmail.com

*State of reproductive health in obese women is considered as a challenging problem. Decrease of the body weight and correction of metabolism positively influence on restoring ovulatory function in 40% of patients with overweight. However, tactics of managing patients with sustained anovulation during metabolic therapy as well as patients with hyperplastic processes in endometrium secondary to obesity has not been determined yet. Administration of dydrogesterone together with metabolic therapy contributed to normalization of fat and carbohydrate turnover, without affecting body weight loss. Such combined therapeutic approach is pathogenetically justified and lets to properly restore reproductive function in such cohort of patients.*

**Key words:** obesity, impaired menstrual cycle, reproductive age, endometrial hyperplasia, dydrogesterone