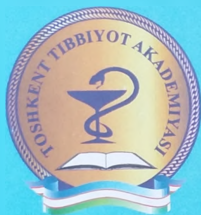


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ



**СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ:
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, РАННЯЯ
ДИАГНОСТИКА, СПОСОБЫ РЕАБИЛИТАЦИИ
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ**

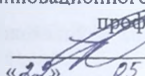
Методические рекомендации

Ташкент – 2018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

«СОГЛАСОВАНО»

Начальник Отдела науки и
инновационного развития, д.м.н.
профессор


Н.Л.Хабиров
2018г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник Главного управления
науки и медицинского образования,
д.м.н. профессор


С.Исмаилов
2018г.



СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ:
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, РАННЯЯ
ДИАГНОСТИКА, СПОСОБЫ РЕАБИЛИТАЦИИ
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

(Методические рекомендации)

«Тасдиқланди»
99 Солиқдан саклан
вазирлик илмий фаоллигини
мувофиқлаштириш Бўлими
22 05 2018г.
8Н-8/143

Тошкент-2018

Составители:

Шукуров Ф.И.- доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ТМА,
к.м.н.

Аюпова Ф.М. – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1
ТМА, д.м.н., профессор

Рецензенты:

Каримова Ф.Д. - заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
ТашИУВ, д.м.н., профессор

Юлдашева Д.Ю. доцент кафедры акушерства и гинекологии №2
ТМА, д.м.н.

Утверждено на заседании Проблемной комиссии по “Охране материнства
и детства” ТМА 15.02 2018г., протокол № 5

Председатель проблемной комиссии д.м.н., профессор Каримов А.Х.

Методические рекомендации утверждены на заседании Ученого Совета
ТМА 23.02 2018г., протокол № 20.

Ученый секретарь _____ Исмаилова Г.А.



Методические рекомендации предназначены для врачей акушеров-гинекологов, магистров, клинических ординаторов, и студентов медицинских ВУЗов

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
АГС – адреногенигальный синдром
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АМГ – антимюллеровый гормон
ASRM – American Society for Reproductive Medicine
ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
Гн-РГ – гонадотропин-рилизинг гормон
ГСПС – глобулин связывающие половые стероиды
ДГА-С – дегидроэпиандростерона сульфат
Е2 – эстрадиол
ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology
НОМА-IR – Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
ИМТ – индекс массы тела
ИПФР – инсулиноподобный фактор роста
КЦ – кломифеницитрат
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛНФ – лютеинизация неовулирующего фолликула
ЛФ – лютеиновая фаза
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
МФЯ – мультифолликулярные яичники
МТГФР – метилтетрагидрофолатредуктаза
Прл – пролактин
СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников
СДО – систоло-диастолическое отношение
СКЯ – склерокистозные яичники
СПКЯ – синдром поликистозных яичников
ССГ – секс-стероид связывающий глобулин
СТГ – соматотропный гормон
СД – сахарный диабет
СССГ – глобулин, связывающий половые стероиды
СЭФР – сосудисто-эндотелиальный фактор роста
ТЭСГ – тестостеронэстрадиол связывающий глобулин
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХГ – хорионический гонадотропин
17-КС – 17-кетостероиды
17-ОПК – 17-оксигидроксипрогестерон

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одно из наиболее изучаемых заболеваний в гинекологии, гинекологической эндокринологии, репродуктологии. На изучение этой патологии направлены многочисленные фундаментальные и клинические исследования.

Тем не менее, до настоящего времени научные работы, симпозиумы и конференции, посвященные этой проблеме, начинаются с вопроса: «Что же такое синдром поликистозных яичников?» и, к сожалению, заканчиваются тем же вопросом. «Загадка» поликистозных яичников до сих пор не раскрыта, а вопросы их этиологии патогенеза, несмотря на широкое обсуждение, далеки от окончательного решения.

Сложившаяся ситуация предопределяет трудности формирования четкой дефиниции патологии и, следовательно, классификации клинических и лабораторных признаков, что, в свою очередь, обуславливает различные подходы как к диагностике, так и к лечению этого заболевания. Недаром многие обзорные публикации на эту тему заканчиваются предложением: «Давайте же все соберемся и, наконец, решим, что же такое синдром поликистозных яичников!» Вместе с тем клиническая практика диктует необходимость оказывать помощь пациенткам, страдающим СПКЯ, и помогать им в решении проблем, основной из которых, без сомнения, является бесплодие. Кроме того, нарушение менструального цикла, избыточный рост волос, акне, избыточный вес являются симптомами, которые имеются в различных сочетаниях у всех больных с СПКЯ и требуют лечения.

Вопросы качества жизни и состояния здоровья женщин с СПКЯ не исследованы в достаточной мере. В последние годы широко обсуждается возможность высокого риска развития у этих пациенток таких заболеваний, как сахарный диабет, кардиоваскулярные нарушения, злокачественные опухоли матки и яичников. Крайне важным является изучение репродуктивной функции детей, рожденных от матерей с СПКЯ.

В настоящей работе мы попытались осветить некоторые важные вопросы, касающиеся этиопатогенетических аспектов, ранней диагностики СПКЯ, и сделали попытку поделиться своим практическим опытом в отношении подходов к лечению бесплодия, обусловленного СПКЯ и способам реабилитации репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – мультифакторная, гетерогенная патология, характеризующаяся гиперандрогенией, хронической ановуляцией увеличением и кистозным изменением яичников, нарушениями менструального цикла, и бесплодием.

Частота СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 8 до 10%, а среди пациенток с эндокринным бесплодием больные с СПКЯ составляют 56,2%. В структуре бесплодного брака данная патология занимает 5–6 место и составляет 20–22%. В когорте пациенток с расстройствами менструации СПКЯ может быть выявлен с частотой 17–46%. при гиперандрогении (гиперандрогенизме)–72-82%, при ановуляторном бесплодии – 55–91% в зависимости от применяемых критериев. СПКЯ остается одной из наиболее актуальных и изучаемых проблем гинекологической эндокринологии, репродуктологии (Рис 1).

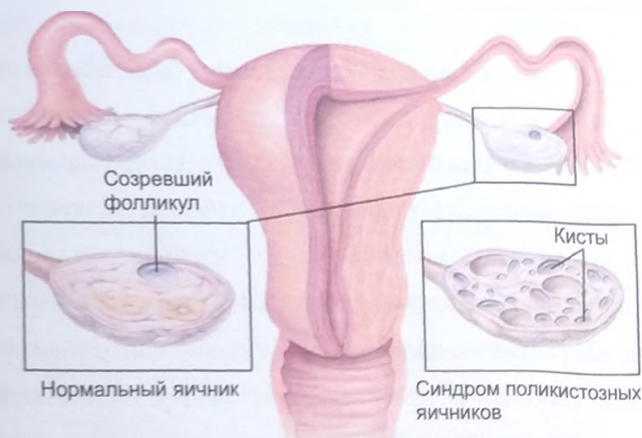


Рис 1. Синдром поликистозных яичников

Классификация СПКЯ

Существует две классических классификаций синдрома поликистозных яичников, которые используются во всем мире.

Согласно первой из них, выделяют СПКЯ:

- **Первичный** (он же синдром Штейна–Левенталя), который развивается вследствие дисфункции самого яичника;
- **Вторичный**, возникающий на фоне болезней надпочечников (чаще всего) или же других органов эндокринной и нервной системы.

Согласно второй, современной классификации можно выделить три **основные формы заболевания:**

-**типичная**, причиной, которой являются нарушения в работе самих яичников, характеризующаяся повышением содержания андрогенов (мужских половых гормонов);

-**центральная форма** (развивается из-за проблем в гипоталамо-гипофизарной системе, что в свою очередь отражается на работе женской половой системы);

-**смешанная форма**, которая сочетает в себе дисфункцию яичников и надпочечников.

Причинами развития данного процесса могут быть заболевания других органов. Можно выделить несколько основных причин появления синдрома. При яичниковой форме СПКЯ гиперандрогения имеет яичниковое происхождение. Надпочечниковая форма включает в себя не только яичниковую, но и в большей степени надпочечниковую гиперандрогению. Центральный вариант СПКЯ выражается андрогенией, сопровождающейся выраженной дисфункцией центральных отделов репродуктивной системы с преобладанием нейрообменно-эндокринных нарушений. Между этими формами СПКЯ во многих случаях трудно и даже невозможно провести четкую границу.

Этиология и патогенез синдрома

Впервые СПКЯ был описан Штейном и Левенталем в 1935 г. как синдром аменореи и увеличенных яичников, который сочетается с гирсутизмом (до 70%) и ожирением (40–60%). Однако в последующем были показаны различные формы клинического, лабораторного и морфологического проявления этого синдрома, затруднившие диагностику и лечение данного состояния. Несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования, механизмы генеза СПКЯ до конца не изучены. Современные представления о патогенезе СПКЯ сводятся к следующему. В силу наследуемых или эпигенетических факторов активизируются патологически изменённые гены (количество «попавших под подозрение» исчисляются сотнями, так что речь идёт о полигенной природе болезни), в результате чего ткань яичников начинает отвечать на воздействие ЛГ и/или инсулина (как избыточно образованного, так и «штатного» по количеству) чрезмерной реакцией, вырабатывая избыток андрогенов. Это и запускает дальнейшую патологическую цепочку эндокринных и метаболических сдвигов.

Генетические и эпигенетические факторы

Врождённая генетическая обусловленность СПКЯ вносит 79% в совокупный риск синдрома, остальные 21% – эпигенетические факторы (влияние окружающей среды и образа жизни). На долю эпи- и онтогенетических факторов («нежелательные» гены оказываются активированы влиянием внешней среды, например, дефицитом фолатов), как уже было сказано, приходится пятая часть всех случаев заболевания. Иногда это происходит ещё внутриутробно (вследствие неблагоприятных экологических факторов, микронутриентного дефицита). У девочек, родившихся от матерей с СПКЯ, от рождения фолликулы больше (по диаметру), чем у сверстниц, при детальном обследовании в препубертатный период у них выявляют умеренные метаболические нарушения. Синдром

манifestирует в период полового созревания, когда в организме возрастает синтез андрогенов.

Дополнительные эпигенетические факторы риска – системная воспалительная реакция и висцеральное ожирение. Наиболее вероятный сценарий этиопатогенеза СПКЯ таков: наследственные или эпигенетические факторы запускают активность «нежелательных» генов, которые повышают чувствительность яичников к инсулину. Яичники отвечают повышением синтеза андрогенов, что приводит к гиперандрогении и предрасполагает к ожирению.

Инсулин и андрогены

Одну из важнейших ролей в патогенезе СПКЯ играет абсолютная, или относительная гиперинсулинемия: периферическая инсулинорезистентность с нормальной чувствительностью яичников либо нормоинсулинемия с повышенной реакцией овариальных рецепторов на этот гормон. Тем не менее, у пациенток с СПКЯ инсулинорезистентность выявляют в 2–3 раза чаще, чем в популяции (40–70%), причём как у женщин с ожирением, так и при нормальной массе тела (Рис 2).

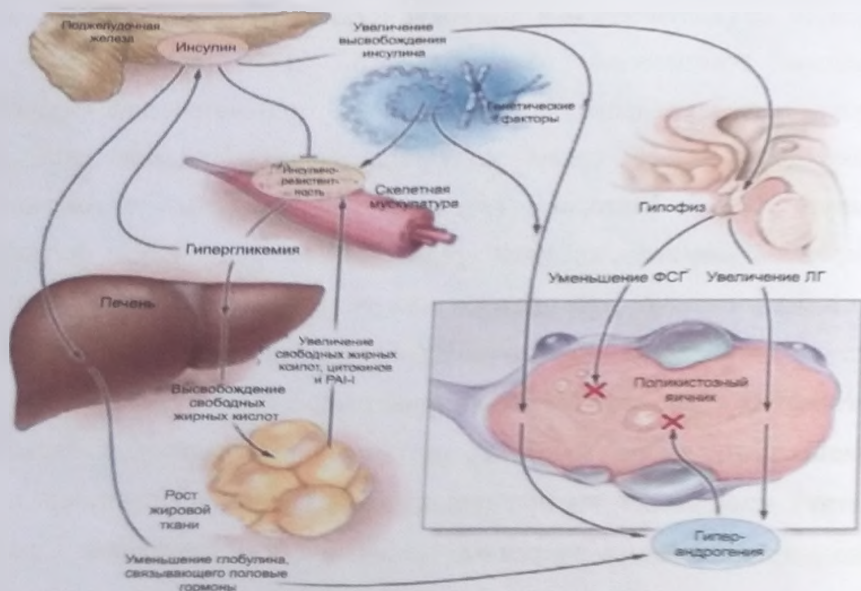


Рис 2. Патофизиологические механизмы развития СПКЯ

Под влиянием инсулина у больных СДКЯ возрастает выработка тестостерона тека-клетками яичников; напротив, в яичниковой ткани здоровых женщин секреция тестостерона остаётся прежней. По всей видимости, существует ген (а возможно даже и комбинация генов), «настраивающих» яичники на повышение чувствительности к инсулину.

Повышению андрогенного синтеза способствуют следующие факторы:

1. Инсулин совместно с ЛГ напрямую действует на сверхчувствительные к нему яичники и ускоряет синтез яичниковых андрогенов.
2. Инсулин угнетает продукцию белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (ИФР), а также снижает уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Соответственно, содержание ИФР растёт (они также стимулируют синтез андрогенов в яичниках), а концентрации ГСПС, который мог бы их инактивировать, недостаточно. Так возникает абсолютная и относительная гиперандрогения.

Таким образом, формируется гиперандрогения функционального яичникового происхождения, которая расшатывает гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, нарушая фолликулогенез и менструальную функцию (Рис 3).



Рис 3. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось

Сбой в работе центральных механизмов

Расстройство менструальной функции (ановуляция и бесплодие) у пациенток с СПКЯ часто бывает следствием сдвига соотношения ЛГ/ФСГ, нарушающего стероидо- и фолликулогенез в яичниках. Соотношение ЛГ/ФСГ при СПКЯ обычно выше 3,0 хотя примерно у 40% пациенток такого лабораторного признака не выявляют. У большинства больных выработка ЛГ хотя и сохраняет импульсный характер, однако амплитуда отдельных выбросов в начале или в середине фолликулярной фазы становится вдвое выше нормы (12,2 vs 6,2 мЕд/мл). Подобная ситуация обусловлена нарушением секреции ЛГ вследствие усиления продукции ГнРГ. Одной из причин нарушения синтеза ГнРГ считают действие эндогенного опиата β -эндорфина: при СПКЯ содержание этого вещества повышено. Непосредственная причина гиперсекреции β -эндорфина не установлена, и есть вероятность, что всю симптоматику синдрома запускает пока неизвестный единый центральный механизм. Дисбаланс секреции этого эндогенного опиата гипоталамических нейротрансмиттеров создаёт предпосылки к гиперпролактинемии, часто сопровождающей СПКЯ и вызывающей расстройство менструальной функции у пациенток. Возникает картина типичного для СПКЯ нарушения баланса гонадотропинов. ЛГ стимулирует продукцию андрогенов яичниками, а относительно низкие уровни ФСГ приводят к недостаточной ароматизации андрогенов фолликулярными клетками, в результате гиперандрогения нарастает. В свою очередь гиперандрогения и гиперинсулинемия угнетают процесс прогестерон обусловленного снижения амплитуды и частоты импульсов ГнРГ.

Фолиевая кислота

Одна из важных областей научного и практического интереса мирового исследовательского сообщества за последнее десятилетие не учитываемая ранее роль фолатов в сохранении здоровья человека, в том числе репродуктивного. Недостаточное содержание активных фолатов в

крови и неминуемо возникающая гипергомоцистеинемия провоцируют эндотелиальную дисфункцию (увеличивая риск сердечно-сосудистых заболеваний), вызывают гибель нейронов, негативно влияют на репродуктивную функцию, мешают зачатию и развитию плода.

Дефект главного фермента фолатного цикла метилтетрагидрофолат-редуктазы (МТГФР) – приводит к развитию гипергомоцистеинемии, а это в свою очередь увеличивает риск СПКЯ в 2 раза.

Патогенез заболевания может быть обусловлен повышением частоты и амплитуды цирchorальной импульсации ГнРГ гипоталамусом. Подобному нарушению синтеза гонадолиберина способствуют стрессы, частые инфекции и интоксикации в пубертатном периоде, приводящие к повышению выработки эндогенных опиатов. Известно, что опиаты нарушают дофаминовую регуляцию секреции ГнРГ. Повышение частоты и амплитуды гонадолиберина, в свою очередь, приводит к возрастанию частоты и амплитуды продукции ЛГ. Гиперсекреция ЛГ гипофизом увеличивает коэффициент ЛГ/ФСГ и нарушает ароматизацию яичниковых андрогенов в эстрогены. Кроме того, при СПКЯ обнаружено повышение уровня гормона роста (ГР), который усиливает продукцию инсулиноподобного фактора роста (ИИФР-1) яичниками. ИИФР-1 повышает связывание ЛГ клетками тека-ткани и стромы, что также способствует увеличению синтеза андрогенов. У некоторых больных снижение дофаминового влияния приводит к гиперпролактинемии, усугубляющей нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В некоторых случаях пусковым фактором патогенеза СПКЯ может послужить избыток надпочечниковых андрогенов в период полового созревания девочки. Воздействие гиперандрогении надпочечникового генеза (дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерона сульфат, 17 α -гидроксипрогестерон) по механизму обратной связи обуславливает дисфункцию гипоталамо-гипофизарной системы, выражающуюся в нарушении циклической секреции гонадотропинов с преобладанием ЛГ.

Так, в патологический процесс включаются яичники: гиперандрогения надпочечникового генеза дополняется яичниковыми андрогенами.

Центральная регуляция

При СПКЯ обычно соотношение ЛГ/ФСГ слегка превышает, однако у некоторых пациенток (20–40%) такого сдвига не отмечают. ЛГ стимулирует выработку андрогенов яичниками, а относительно низкие уровни ФСГ способствуют недостаточной ароматизации андрогенов фолликулярными клетками – нарастает гиперандрогенемия. Гормон лептин, секретируемый адипоцитами, регулятор аппетита и энергетического гомеостаза, запускающий синтез ГнРГ в пубертате, тоже влияет на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. При СПКЯ уровень лептина часто повышен. Существует гипотеза, требующая, однако, дальнейшего подтверждения, что лептин вместе с инсулином действует на рецепторы гипофиза, провоцируя дисбаланс ЛГ/ФСГ. Интересно, что непосредственной причиной усиления выбросов ГнРГ считают влияние эндогенного опиата β -эндорфина, а также адrenокортикотропного гормона (АКТГ). Все они образуются из проопиомеланокортина (ПОМК). Известно, что обычно увеличение концентрации АКТГ сопровождается также и повышением содержания эндорфинов. У женщин с СПКЯ концентрации АКТГ и кортизола в норме, однако уровень β -эндорфина возрастает и повышает выбросы в кровотоки ГнРГ. Не исключено, что всю симптоматику синдрома запускает пока не установленный единый центральный механизм, который и служит причиной гиперсекреции β -эндорфина. Кроме того, эндогенные опиоиды повышают синтез пролактина, что служит причиной частого обнаружения СПКЯ сопутствующей ему гиперпролактинемии. Со специфическими нейроэндокринными изменениями связан дисбаланс менструальной функции у пациенток. Его провоцирует сдвиг соотношения ЛГ/ФСГ, который нарушает стероидо- и фолликулогенез в яичниках. Более того, гиперандрогенемия и гиперинсулинемия угнетают процесс прогестероноусловленного снижения частоты и амплитуды импульсов

ГнРГ. Уровень эстрогенов при всем многообразии патогенетических вариантов СПКЯ остается достаточно высоким за счет усиленной конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани, что является дополнительным фактором, нарушающим циркадный ритм секреции гонадотропинов. При всем разнообразии патогенеза СПКЯ завершающими этапами развития заболевания является усиление синтеза андрогенов в интерстициальной и тека-ткани, отсутствие цикличности в продукции эстрогенов гранулезой, ановуляция, бесплодие.

Механизмы формирования ановуляции при СПКЯ

Фолликулогенез и созревание ооцитов – сложные процессы, зависящие от тесного взаимодействия клеточных и эндокринных механизмов. Известно, что созревание большинства зачаточных половых клеток происходит внутриутробно. Примордиальные зародышевые клетки мигрируют из энтодермы желточного мешочка в половой валик, который позже, на 7-й неделе гестации, превращается в яичники. В них примордиальные зародышевые клетки достигают стадии оогонии и начинают быстро размножаться: их число соответствует пиковым значениям (6–7 млн.) к 20-й неделе беременности. В последующем из-за начала мейоза и атрезии фолликулов количество зародышевых женских клеток значительно уменьшается, и к началу полового созревания остается только около 300000 ооцитов. Начиная с пубертатного периода, под влиянием гонадотропных гормонов гипофиза в яичниках происходят циклические изменения. К этому времени в яичниках остается около 200000 первичных фолликулов. Яичниковый цикл (условно –28 дней) состоит из трех фаз: фолликулиновой (первые 13 дней), фазы овуляции (14-й день) и лютеиновой (последние 14 дней). В то же время процесс фолликулогенеза не ограничивается одним менструальным циклом и в среднем занимает от 85 до 200 дней (Рис 4).



Рис 4. Нарушение фолликулогенеза при СПКЯ.

Диагностика СПКЯ.

При диагностике СПКЯ используются критерии, приведенные в консенсусе Симпозиума рабочей группы ESHRE/ASRM Европейского общества репродукции и эмбриологии человека 2003 г., включающие:

- а) нарушение овуляции (олиго- и ановуляция), маркером служат нарушения менструального цикла по типу олиго- и аменореи;
- б) клинические и лабораторные проявления гиперандрогемии (при отсутствии других заболеваний, имеющих сходную клиническую картину);
- в) выявление с помощью УЗИ признаков поликистозных яичников (при отсутствии других заболеваний, имеющих сходную клиническую картину).

Диагноз СПКЯ выставляется при выявлении двух из трех диагностических критериев. Лабораторные исследования при СПКЯ включают определение уровня следующих гормонов: гонадотропины (ЛГ – повышен, ФСГ – в норме; соотношение ЛГ/ФСГ более 3; отмечаются ациклические пульсы ЛГ); общий тестостерон (обычно в норме), свободный тестостерон (незначительно повышен или в норме); ДГЭА или ДГЭА-сульфат (повышен у 1/3 пациентов, в основном используется для исключения андрогенпродуцирующей опухоли надпочечников); СССГ (на нижней границе нормы или снижен); увеличение индекса свободных андрогенов более 4,5; эстрадиол и эстрон (в норме или повышены), 17-ОП (незначительное повышение; используется для исключения неклассической формы ВДКН), инсулин (для расчета индексов ИР), пролактин

(незначительно повышен, используется для дифференциальной диагностики гиперпролактинемического гонадизма), ТТГ (в норме; используется при дифференциальной диагностике нарушений менструального цикла при гипотиреозе). При регулярных менструальных циклах обследование женщин проводится в раннюю фолликулярную фазу (3–5 день цикла). При аменорее – в случайный день или на 3–5 день после начала прогестаген-индуцированного кровотечения; при наличии доминантного фолликула (более 10 мм) или желтого тела. УЗИ необходимо повторить во время следующего менструального цикла.

Диагностические критерии СПКЯ

Диагноз СПКЯ в международном врачебном сообществе принято ставить по критериям, разработанным в 2003 году Консенсусом европейских экспертов в Роттердаме, когда у пациентки присутствуют хотя бы два пункта из перечисленных при отсутствии прочих причин, которые могут давать похожую клиническую картину:

- избыточная активность или секреция андрогенов (клинические и/или биохимические признаки);
- олиго - или ановуляция;
- поликистозные яичники по данным УЗИ органов малого таза: визуализация не менее 12 фолликулов диаметром 2–9 мм как минимум в одном яичнике и/или объём хотя бы одного яичника более 10 мм³ в отсутствие доминантного фолликула диаметром более 10 мм.

У подростков СПКЯ правомочно диагностировать на основании клинических и биохимических признаков гиперандрогенизма (после дифференциальной диагностики) в сочетании с хронической олигоменореей. Ановуляторных циклов и структурных изменений яичников недостаточно для постановки диагноза у молодых девушек, так как эти симптомы могут быть физиологическими.

Клиническое руководство по диагностике и лечению СПКЯ, опубликованное в 2013 году Американским обществом эндокринологов,

рекомендует отталкиваться от тщательно задокументированного многолетнего анамнеза олигоменореи и гиперандрогенизма в течение репродуктивного периода. Признаки структурных изменений яичников на УЗИ, если они есть, представляют собой дополнительный, вспомогательный критерий

гестационного сахарного диабета у пациенток с СПКЯ вдвое выше популяционного, следует рассмотреть вопрос о скрининге на предмет выявления этого осложнения (глюкозотолерантный тест) на первом визите в I триместре беременности.

У подростков и у женщин в перименопаузе диагностика СПКЯ сопряжена с особыми трудностями: олигоменорея характеризует естественную стадию созревания и увядания репродуктивной функции: в эти периоды также меняются уровень циркулирующих в крови андрогенов и морфологическая картина яичников.

Поскольку существуют данные о том, что СПКЯ может быть обусловлен генетически, у пациенток следует тщательно оценить семейный анамнез, в том числе на предмет метаболических и репродуктивных нарушений у родственников обоего пола. Именно поэтому следует рекомендовать скрининг на СПКЯ пациенткам первой степени родства.

Метаболические нарушения при СПКЯ выявляют с помощью следующих лабораторных методов:

- определение базального уровня инсулина (натощак) иммунореактивным методом;
- исследование концентрации гликозилированного гемоглобина;
- стандартный глюкозотолерантный тест — уровень сахара в крови определяют натощак и через 2 ч после перорального приёма 75 г глюкозы;
- исследование липидного профиля (холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП).

Для унифицированной оценки инсулинорезистентности был разработан показатель HOMA-IR, измеряемый в условных единицах:

НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5

Если показатель НОМА-IR более 2,7, то можно говорить об инсулинорезистентности. Этот показатель чаще всего принимают за пороговый; референсное значение ниже него отмечают у 75% взрослых людей 20–60 лет без сахарного диабета. В зависимости от целей исследования может быть выбрано другое пороговое значение.

Лабораторные тесты обнаруживают увеличение уровня андрогенов в сыворотке крови (общего и свободного тестостерона, андростендиона), увеличения соотношения лютеинизирующего гормона к фолликулостимулирующему гормону ЛГ/ФСГ, снижения секс гормон связывающего глобулина, нарушения соотношения липидных фракций, инсулинрезистентность. Ультразвуковое исследование во многих случаях обнаруживает расширенные яичники с увеличенной стромой и множественными субкапсулярными малыми фолликулами.

Основные принципы диагностики СПКЯ

Клинические критерии:

- Бесплодие;
- Дисменорея;
- Гирсутизм;
- Увеличение ИМТ.

Гормональные:

- Увеличение индекса ЛГ/ФСГ;
- Увеличение уровня андрогенов;
- Сочетание повышения уровня яичниковых (Т) и надпочечниковых (ДЕА, ДЕАС) андрогенов;
- Низкое содержание прогестерона, характерное для фолликулиновой фазы цикла, подтверждающее наличие ановуляции.

УЗИ признаки:

- Уменьшение переднезаднего размера матки при одновременном увеличении размеров объема яичников;
- Утолщение оболочки яичников;
- Множественные подкапсулярные кисты;
- Определение «симптома ожерелья».

Морфологические и морфометрические критерии:

- Увеличение количества примордиальных, зреющих и кистозно-атрезирующихся фолликулов в 2-5 раз;
- Размеры яичников в 2—6 раз больше нормы;
- Отсутствие желтых и белых тел;
- Склероз и утолщение капилляров (97%);
- Утолщение белочной оболочки в 2 и более раз (97%);
- Поверхность яичников гладкая, белесоватая, без следов овуляции;
- На поверхности яичников расположены мелкие древовидно ветвящиеся сосуды;
- На разрезе корковое вещество белое, утолщенное, с множеством кист, диаметр которых обычно не превышает 1 см.

Лапароскопические признаки:

- Увеличение размеров яичников;
- Гладкая, блестящая, плотная или утолщенная оболочка яичников;
- Выраженный сосудистый рисунок;
- Множественные подкапсулярные кисты, которые просвечиваются через оболочку и хорошо видны на разрезе;
- Отсутствие свободной перитонеальной жидкости в позадиматочном пространстве.



Рис 5. Лапароскопические признаки СПКЯ. Увеличенные яичники с плотной гладкой блестящей капсулой и выраженным сосудистым рисунком и гипопластичная (уменьшенная) матка при синдроме поликистозных яичников.

Диагностика СПКЯ основывается на клинических проявлениях заболевания: гипо—олиго, аменорея; бесплодие; ожирение и умеренно выраженный гирсутизм при сохранении женского фенотипа.

Подтверждением диагноза служит результат бимануального исследования, при котором во многих случаях удается обнаружить двустороннее увеличение яичников. Практически у всех больных диагноз СПКЯ можно подтвердить при УЗИ с использованием влагалищного датчика (Рис. 6).

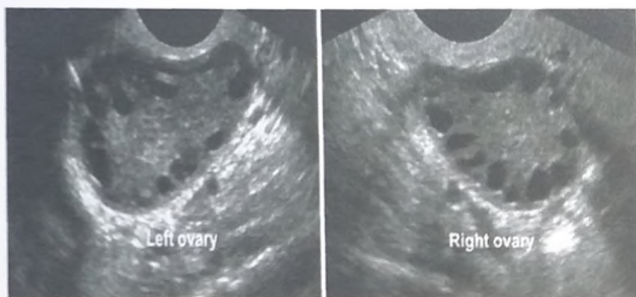


Рис.6. Эхографическое изображение поликистозных яичников

Эхоскопическими критериями СПКЯ являются:

- двустороннее увеличение яичников (объем их превышает 9 см^3 , в среднем $16—20 \text{ см}^3$; размеры 42 см^3 и более);
- наличие на периферии яичников не менее 10 атретических фолликулов диаметром $7—8 \text{ мм}$;

- гиперплазия стромы, составляющей 1/4 объема яичника;
- утолщение капсулы яичника.

Проводя УЗИ, необходимо обращать внимание на состояние матки, главным образом эндометрия. Уровень эстрогенов у женщин с СПКЯ остается достаточно высоким (особенно при наличии у них ожирения). Жировая ткань обеспечивает внегонадный синтез эстрогена из андростендиона. Длительное монотонное влияние эстрогенов может способствовать гиперплазии эндометрия вплоть до развития аденокарциномы. Толщина эндометрия 6–10 мм указывает на адекватную насыщенность организма эстрогенами. При толщине эндометрия, превышающей 10 мм, следует думать о гиперплазии эндометрия.

Гормональное обследование дополняет диагностические мероприятия и уточняет форму СПКЯ:

- определение уровней ЛГ и ФСГ позволяет вычислить соотношение ЛГ/ФСГ: в пользу СПКЯ говорят цифры 2,5 и более;
- умеренное повышение уровней тестостерона и андростендиона при нормальном содержании дегидроэпиандростерона (ДЭА), дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С) и 17 α -гидроксипрогестерона свидетельствуют в пользу яичниковой формы СПКЯ;
- небольшое повышение ДЭА, ДЭА-С и 17 α -ОНП при незначительном повышении тестостерона и андростендиона указывает на смешанную форму СПКЯ;
- в отдельных случаях для уточнения формы СПКЯ используют дексаметазоновую пробу: снижение ДЭА, ДЭА-С и 17 α -ОНП на 50 % доказывает надпочечниковое происхождение андрогенемии;
- умеренное повышение уровня пролактина при наличии характерных для СПКЯ симптомов не противоречит диагнозу, а только подтверждает его. В отдельных случаях окончательный диагноз устанавливается при лапароскопии и гистологическом исследовании биоптатов яичников (Рис 7).

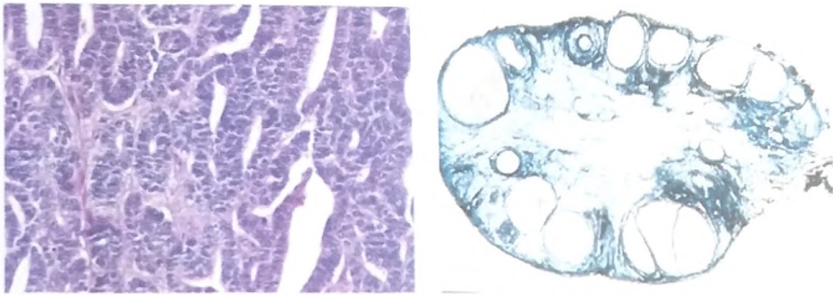


Рис 7. Гистоморфология при СПКЯ.

При гистологическом исследовании множественные кисты в субкортикальном слое яичников, утолщение белочной оболочки с фиброзом подлежащих тканей и большое количество атретических фолликулов с утолщением theca interna.

Оценка овуляции

Как правило, при овуляторной дисфункции у 75–85% пациенток с СПКЯ бывает нарушен менструальный цикл – его продолжительность составляет менее 21 дня или более 35 дней. Если цикл сохранён, то содержание прогестерона в сыворотке крови на 19–24-й дни ниже 3–4 нг/мл свидетельствует об ановуляции. При повторении такого эпизода в двух циклах из трёх можно диагностировать хроническую овуляторную дисфункцию. Заключение об ановуляции при СПКЯ основывают на:

- исключении других причин ановуляции (гиперпролактинемия, гипотиреоз и др.);
- анализе концентрации прогестерона (менее 3 нг/мл и 9,54 нмоль/л) за 8–12 дней до менструального кровотечения и/или наличии жёлтого тела по данным УЗИ – в течение трёх последовательных циклов.

Следует помнить, что в норме у женщин три–четыре цикла в год могут быть ановуляторными. Более того, инсулинорезистентность и ожирение нередко связаны с ановуляцией: во многих случаях у пациенток с СПКЯ и ожирением снижение ИМТ на 5–10% помогает восстановить овуляторность менструального цикла. Овуляцию считают состоявшейся при содержании

прогестерона более 5 нг/мл (10 нмоль/л) и подтверждении при фолликулометрии.

В практике бывают сложные клинические ситуации:

- у женщин, имеющих более 10 менструальных циклов в год, может быть ановуляция;
- у пациенток с восемью и менее циклами в год все они могут быть овуляторными;
- у больных СПКЯ могут быть регулярные менструации.

При любых диагностических сомнениях некоторые авторы рекомендуют анализировать концентрацию прогестерона.

Оценка структуры яичников

Как ни парадоксально, название заболевания – СПКЯ не соответствует реальному патофизиологическому процессу. Суть патологических изменений именно яичников заключается не в кистозном преобразовании овариальной ткани, а в накоплении незрелых антральных фолликулов (незавершенный фолликулогенез), определяемых при УЗИ (Рис 8).



Рис 8. Трансвагинальное УЗИ при СПКЯ

Структуру яичников оценивают по данным трансвагинального УЗИ. Согласно критериям ASRM/ESHRE, для правомочности диагноза СПКЯ в яичнике (хотя бы в одном!) следует выявить 12 фолликулов (и более) диаметром 2–9 мм и/или овариальный объем должен превышать 10 мл.

При использовании высокочастотных датчиков (более 8 МГц) лучше подойдут критерии AE-PCOS Society, указывающие патогномичным признаком наличие 25 фолликулов (и более) размерами 2–10 мм в яичнике и/или объём яичника более 10см³. Важно понимать, что подсчёт фолликулов очень субъективен, и результат зависит от внимательности и опыта диагноста - у разных специалистов могут получиться неодинаковые результаты. Это значит, что определение овариального объёма более надёжно в диагностическом плане, чем число фолликулов. При регулярных менструациях УЗИ назначают в ранней фолликулярной фазе, а при олиго- или аменорее — на 10–12-й дни после менструации (в условно преовуляторный период).

Указанные критерии недостоверны у женщин, использующих КОК, поскольку эти препараты влияют на количество фолликулов в яичниках и овариальный объём. Результаты УЗИ яичников в этом случае можно оценивать только после отмены препарата. Точно так же следует поступать при диагностике СПКЯ у женщин, принимающих метформин.

Лекарства с андрогенными свойствами тоже влияют на структуру яичников, хотя и в меньшей степени.

С клинической точки зрения важно, что у 20–30% женщин европеоидной расы с нормальной овуляцией и без гиперандрогении можно в отсутствие СПКЯ обнаружить поликистозные изменения яичников по данным УЗИ органов малого таза. Кроме того, возраст пациентки тоже следует принимать во внимание: почти половина девушек–подростков (40–50%) имеют яичники, которые можно было бы характеризовать как поликистозные, однако никаких клинических проявлений синдрома нет. Как правило, с возрастом эти изменения проходят. У подростков диагноз должен быть основан на клинических и/или биохимических признаках гиперандрогении (при исключении других её причин) в условиях олигоменореи. Ановуляцию у юных не следует считать диагностическим

критерием, поскольку зачастую это нормальный этап становления репродуктивной функции.

Оценка нарушений углеводного обмена

Пациенткам с СПКЯ необходимо определение содержания глюкозы в крови натощак. Затем в качестве скринингового теста на инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа назначают двухчасовой пероральный глюкозотолерантный тест (с 75 г сухой глюкозы). Если такой возможности нет, определяют коэфициент гликилированного гемоглобина. При верифицированном СПКЯ тест следует повторять не реже чем раз в 1-2 года.

Эуликемический гиперинсулинемический клэмп-тест выступает «золотым стандартом» диагностики инсулинорезистентности. Упрощенная модель клэмп-теста — многократный внутривенный глюкозотолерантный тест. Применение обоих этих методов ограничено их инвазивностью, сложностью и дороговизной.

Непрямую оценку инсулинорезистентности в практике выполняют с помощью индекса HOMA-IR, однако результативность зависит от метода определения концентрации инсулина. Мнение экспертов таково: лучше перорального глюкозотолерантного теста пока ничего нет, следует одновременно определять содержание инсулина и глюкозы. Хотя гиперинсулинемию можно считать лишь косвенным свидетельством инсулинорезистентности, при повышении уровня инсулина более 80-100 мкЕД/мл через 1-2 ч после приема 75 г сухой глюкозы о нарушении восприимчивости рецепторов к гормону можно говорить вполне уверенно.

С целью дифференциальной диагностики у всех пациенток с подозрением на СПКЯ следует провести биохимическое исследование концентрации тиреоидного гормона, пролактина и 17-ОПГ. Гиперпролактинемия нередко может клинически проявляться гипертензией и аменореей. Заболевания щитовидной железы могут служить причиной нарушений менструального цикла. Если супружеская пара обращается по

поводу бесплодия. даже при СПКЯ у женщины, следует исключить также мужской фактор бесплодия и другие причины нарушения репродуктивной функции.

Дифференцировать СПКЯ следует с заболеваниями щитовидной железы, гиперпролактинемией и неклассической врожденной гиперплазией коры надпочечников (в первую очередь вследствие недостаточности 21-гидроксилазы и накопления 17-ОПГ).

Дифференциальную диагностику проводят с поздним нейрообменно-эндокринным синдромом и постпубертатной формой адреногенитального синдрома.

У женщины с аменореей с «подозрительно» разнообразной и выраженной симптоматикой следует предполагать больше потенциальных причин.

К вышеперечисленному списку добавляют беременность, гипоталамическую аменорею, первичную недостаточность яичников, андрогенпродуцирующие опухоли, синдром Кушинга, акромегалию.

Дифференциальная диагностика синдрома поликистозных яичников

Заболевания/состояния	Особенности проявления
Андрогенпродуцирующая опухоль яичника или надпочечника	наличие гиперандрогении; олиго- или аменорея; выраженный гирсутизм; андрогенная алопеция; гипертрофия клитора; при опухоли яичника; увеличение гестостерона при опухоли надпочечников; увеличение ДГЭА-сульфата
Синдром гиперкортицизма	наличие гиперандрогении; олиго- или аменорея; артериальная гипертензия, стрии; дисметаболический тип ожирения «буйловый вид»; увеличение кортизола;

	отрицательная малая дексамета-зоновая проба
Неклассическая форма ВДКН	наличие гиперандрогении; возможно олиго – или аменореи; в семье по женской линии – бесплодие и/или гирсутизм; увеличение 17-ОП при стимуляционном тесте
Преждевременная недостаточность яичников	отсутствие гиперандрогении; наличие олиго– или аменореи; наличие других аутоиммунных заболеваний; высокий уровень ФСГ
Дефицит массы тела	отсутствие гиперандрогении; часто олиго– или аменореи; ИМТ менее 18,5 кг/м ² ; увеличен свободный тестостерон; снижен уровень СССГ
Идиопатический гирсутизм	отсутствие гиперандрогении; отсутствие олиго – или аменореи; семейный анамнез гирсутизма; отсутствие лабораторных проявлений
Врожденный гипертрихоз	отсутствие гиперандрогении; отсутствие олиго– или аменореи; общий избыточный рост волос; возможен семейный анамнез гипертрихоза
Заболевания печени с нарушением синтетической функции	отсутствие или слабо выраженная гиперандрогения; возможно олиго – или аменореи; заболевания печени; увеличен свободный тестостерон; снижен уровень СССГ
Дефицит 5 α -редуктазы	отсутствие гиперандрогении; отсутствие олиго– или аменореи; в пубертатном

	периоде; быстрая дефеминизация; опускание тестикулов в мошонку; кариотип 46/ ХУ; проба с ЧХГ – нормальное содержание тестостерона при резком снижении дигидротестостер -она
Ятрогенные состояния (прием андрогенов, анаболических стероидов, diazoксида, даназола циклоспоринов, гестагенов)	часто гиперандрогения; возможно олиго- или аменореи; клинические и гормональные проявления зависят от применяемого препарата

Клиника СПКЯ

Клиника заболевания обычно совпадает с возрастом менархе.

Ведущими симптомами являются:

- нарушение менструального цикла;
- первичное бесплодие;
- гирсутизм, акне;
- ожирение.

Расстройства менструального цикла проявляются редкими, короткими месячными с переходом в аменорею. Разные формы СПКЯ имеют некоторые особенности нарушений цикла. При яичниковом варианте возраст менархе (12–13 лет) совпадает с популяционным. Олигоменорея возникает рано. Вторичная аменорея наблюдается нечасто. Смешанная яичниково–надпочечниковая форма характеризуется более поздним тменархе (15–18 лет), значительно чаще сопровождается вторичной аменореей. Центральной форме СПКЯ присуще более позднее менархе (16–

20 лет); нарушения менструальной функции имеют характер гипоголименореи с переходом в аменорею; реже наблюдаются ациклические кровотечения. В анамнезе у подобных больных часто имеются указания на перенесенные нейроинфекции, травмы черепа, психические травмы. Ановуляция и, следовательно, первичное бесплодие встречается при яичниковой и яичниково-надпочечниковой формах СПКЯ. Женщины с центральным вариантом СПКЯ могут страдать:

- первичным бесплодием (часто);
- самопроизвольным прерыванием беременности ранних сроков;
- вторичным бесплодием.

Гирсутизм является часто встречающимся симптомом СПКЯ.

Гирсутизм – рост грубых пигментированных волос на андрогензависимых участках кожи: лице, груди, спине и нижней части живота. Около 80% случаев гирсутизма обусловлено СПКЯ. Избыточный рост волос отмечают у 70–90 % женщин. Выраженность гирсутизма определяется 5-редуктазой кожи, переводящей андрогены в более активную форму. Избыточный рост волос наблюдается над верхней губой, на подбородке, по белой линии живота, в околососковых областях, на конечностях (Рис 9).



Рис 9. Гирсутизм в околососковых областях, на подбородке и на конечностях

Признаки гирсутизма у больных с яичниковой формой СПКЯ прогрессируют постепенно, начиная с менархе. При смешанной форме избыточное оволосение может опережать менархе. У большинства больных с центральной формой СПКЯ гирсутизм проявляется через 3–4 года после менархе. В половине случаев андрогения проявляется *acne vulgaris*. Ожирение носит равномерный характер по женскому морфотипу. Превышение массы тела более выражено при центральной форме СПКЯ, меньше – при яичниковом варианте. Масса тела при смешанной форме обычно не выходит за пределы нормы.

**Клинические формы синдрома поликистозных яичников
(Azziz и соавт.,2006)**

Формы синдрома поликистозных яичников	Проявления
Классическая с поликистозом яичников	–поликистоз яичников с гиперандрогенией и ановуляцией –поликистоз яичников и ановуляция
Без поликистоза яичников	– гиперандрогения и ановуляция
Поликистоз яичников без синдрома поликистозных яичников	–изолированный поликистоз яичников (ассимптоматический)

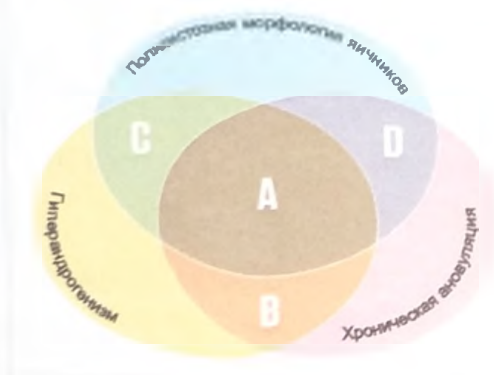


Рис 10. Клинические варианты СПКЯ.

Тип А: гиперандрогения+хроническая ановуляция+поликистозные яичники

Тип В: гиперандрогения+хроническая ановуляция

Тип С: гиперандрогения+ поликистозные яичники

Тип D: хроническая ановуляция+поликистозные яичники

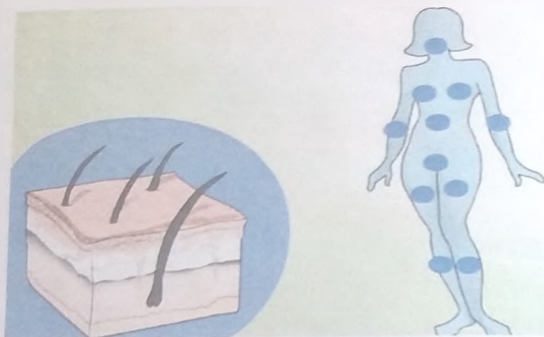
Наиболее распространенные проявления СПКЯ:

- нарушение репродукции (нарушение овуляции, что способствует бесплодию; менструальная дисфункция, проявляющаяся олигоменореей или аменореей; гиперплазия эндометрия, маточные кровотечения);
- метаболические нарушения (висцеральное ожирение; инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, гестационный сахарный диабет, сахарный диабет 2 типа; дислипидемия; нарушения гемостаза в виде гиперкоагуляции);
- кожные проявления – андрогензависимая дерматопатия (также хронический рецидивирующий фолликулит; себорея – гиперфункция сальных желез; гирсутизм (изолированный избыточный рост волос в андрогензависимых зонах) – «волосатый синдром» (HAIR-синдром; HAIR-AN – в сочетании с acantosisnigricans — служит отражением гиперинсулинемии); алопеция – облысение, изменение структуры волос; acantosisnigricans – папиллярно-пигментная дистрофия кожи, проявляющаяся гиперкератозом и гиперпигментацией преимущественно в паховых и подмышечных областях).

Оценка степени гирсутизма по шкале Ferriman-Gallwey

Расположение	Баллы	Проявления
1. Верхняя губа	1	Единичные волосы у внешней границы
	2	Маленькие усики у внешней границы
	3	Усики, распространяющиеся до середины от внешней границы
	4	Усики, достигающие до средней линии
	1	Несколько рассеянных волос

2. Подбородок	2	Рассеянные волосы с небольшими скоплениями
	3-4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое, соответственно
3. Грудь	1	Волосы вокруг сосков
	2	С наличием волос на средней линии
	3	Слияние этих областей с покрытием на $\frac{3}{4}$
	4	Полное покрытие
4. Лопатки	1	Единичные рассеянные волосы
	2	Гораздо большее количество, но рассеянное
	3-4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое, соответственно
5. Поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	С небольшим латеральным распространением
	3-4	Три четверти покрытия или полное покрытие, соответственно
6. Верх живота	1	Единичные волосы на средней линии
	2	Гораздо больше волос, но все еще по средней линии
	3-4	Половинное или полное покрытие, соответственно
7. Низ живота	1	Единичные волосы на средней линии
	2	Полоска волос по средней линии
	3	Лента волос по средней линии
	4	Перевернутый V-образный рост
8. Плечо	1	Редкие волосы, не распространенные более, чем на четверть поверхности конечности
	2	Более, чем 1, но покрытие неполное
	3-4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое, соответственно
9. Предплечье	1-4	соответствует описанию плеча
10. Бедро	1-4	соответствует описанию плеча
11. Голень	1-4	соответствует описанию плеча



Оценка выраженности гирсутизма проводится по балльной системе в 11 андрогензависимых областях с подсчетом «гирсутного числа».

Степень 0 – отсутствие остевых волос на теле.

Гирсутное число от 1 до 7 характеризует нормальное оволосение, от 8 до 12 – оволосение, пограничное между нормальным и избыточным, более 12 – гирсутизм (Рис 11).

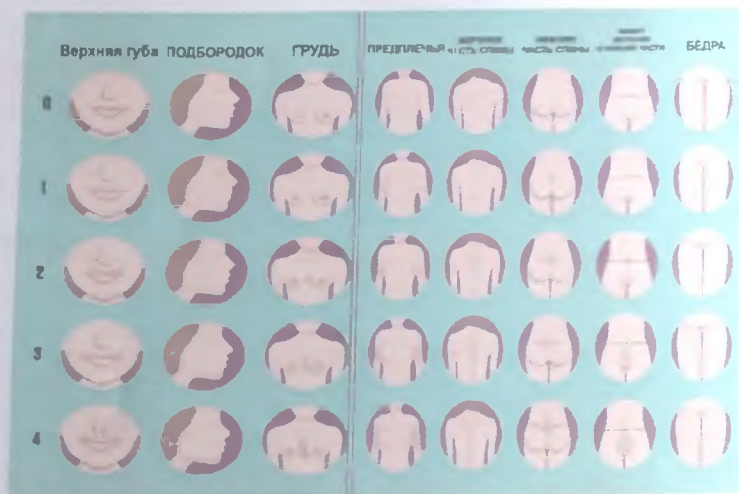


Рис 11. Оценка выраженности гирсутизма по областям тела.

Оценка гиперандрогении

При СПКЯ гирсутизм отмечают у 60–75% пациенток, однако оценка выраженности симптома может оказаться затруднительной. Предложено несколько методов: взвешивание волос, оценка их наружного диаметра, плотности и т.д. Эти техники требуют довольно много времени, дорогостоящие и не получили широкого распространения. Для оценки выраженности гирсутизма можно использовать шкалу Ферримана–Голлвея. Шкала Ферримана–Голлвея (Ferriman–Gallweyscore) позволяет оценить выраженность гирсутизма и контролировать эффективность назначаемого лечения. Методика проста: первоначально определяют выраженность роста волос на верхней губе, подбородке, груди, верхней и нижней части спины и живота, предплечьях, бёдрах и голени.

Всего необходимо оценить рост волос по 5-балльной шкале на восьми участках тела. Максимально возможное количество баллов - 36. Если сумма баллов превышает 8, можно с уверенностью говорить о гирсутизме.

Сумма баллов	Степень тяжести гирсутизма
8—15	Лёгкая
16—25	Умеренная
26—36	Тяжёлая

Система предполагает оценку оволосения восьми анатомических зон по шкале от 0 до 4 баллов. Затем баллы складывают; для женщин европеоидной и негроидной рас гирсутизмом считают сумму баллов 8 и более, у представительниц Юго-Восточной Азии диагностически значим уровень 3 и более. Пациентке рекомендуют не удалять волосы с помощью депиляции или воска за 4 нед до осмотра и не сбрасывать как минимум 5 дней. Акне и алопецию, считают диагностическими критериями только в сочетании с овуляторной дисфункцией или поликистозной морфологией яичников (Рис 12). Угри - результат андрогенной стимуляции сально-волосного комплекса, сопровождающейся повышением жирности кожи.



Рис. 12. Акне и гиперандрогенная алопеция

Что касается лабораторных показателей гиперандрогении, то содержание андрогенов в крови повышено у 60–80% пациенток с СПКЯ, причём это может отражать работу как надпочечников, так и яичников, примерно поровну секретирующих тестостерон и андростендион. Кстати, с возрастом содержание андрогенов в крови снижается.

Диагностическое значение имеет увеличение в сыворотке крови содержания общего тестостерона (65% его связано с ГСПС, 33% - с альбумином) и ГСПС с расчётом индекса свободных андрогенов (ИСА). Дегидроэпиандростеронсульфат (ДЭАС) служит вспомогательным маркером. Два авторитетных общества – по гиперандрогенизму и СПКЯ (The AE-PCOS Society) и Международное эндокринологическое общество (The Endocrine Society) – предлагают определять уровень свободного тестостерона, рассматривая этот показатель как наиболее полезный для обнаружения гиперандрогении при СПКЯ. Он позволяет оценить избыток андрогенов, который возможен даже при нормальных значениях общего тестостерона – если, например, у пациентки угнетена выработка ГСПС в печени, однако существуют определённые трудности его диагностики методом ИФА.

Референсные интервалы концентраций тестостерона должны быть определены в локальных популяционных исследованиях и представлены в каждой лаборатории. Достоверные показатели уровня общего тестостерона

можно получить с помощью жидкостной либо газовой хроматографии (обязательно – с масс-спектрометрией). Хотя равновесный диализ и тандемную масс-спектрометрию считают «золотым стандартом» для оценки концентрации тестостерона, эти методы довольно дороги и представлены не везде. Диагностическую значимость имеет также уровень ГСПС. Малоэффективны методы определения уровня общего тестостерона, основанные на иммуноферментном анализе, а также прямые методы. Среди спорных аспектов диагностики следует учесть тот факт, что не вполне очевидно, когда именно следует определять концентрацию андрогенов в крови. Клинические руководства советуют делать это в раннюю фолликулярную фазу, лучше впервые 3–5 дней цикла, поскольку в норме до выброса ЛГ, происходящего на 7–10-й дни, уровень общего и свободного тестостерона возрастает на 20–30%.

Однако у многих пациенток цикл нарушен, при олиго- или аменорее некоторые клиницисты индуцируют менструально подобное кровотечение с помощью прогестерона. При сохранённом цикле есть и более эффективный путь – сначала на 19–24-й дни менструального цикла оценить уровень прогестерона; если он позволяет заподозрить ановуляцию (менее 3 нг/мл и 9,54 нмоль/л), то на следующий день берут кровь для определения содержания андрогенов. Наконец, у пациенток с СПКЯ спонтанная овуляция способна нормализовать концентрацию андрогенов, тогда как при ановуляторных циклах обнаруживают гиперандрогению.

Инсулинорезистентность при СПКЯ можно заподозрить при физикальном обследовании, установив наличие негроидного акантоза (бурая гиперпигментация с гиперкератозом и папилломатозом в области кожных складок и в местах трения) (Рис 13). СПКЯ может сопровождаться потемнением и бархатистостью некоторых участков кожи на шее, в подмышках, на бедрах и на груди (так называемая, акантоксратодермия). Еще одним признаком проявления СПКЯ являются акрохордоны—это

кожные складки, которые обычно появляются в подмышечных впадинах или на шее.



Рис 13. Acanthosis nigricans—на подмышечных областях и на шее.

Оценка ИМТ и нарушений липидного обмена

У пациенток с СПКЯ уточняют рост и массу тела, после чего вычисляют ИМТ по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2\text{(м)}$$

Избыточную массу тела диагностируют при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м². Ожирение — при превышении указанной границы. Метаболический синдром у женщины можно диагностировать при наличии трёх из пяти критериев по следующему списку (IDF*, 2009).

- Окружность талии 80 см и более.
- Триглицериды (ТГ) 1,7 ммоль/л и выше (150 мг/дл и выше) или в норме — но на фоне медикаментозного лечения.
- Липопротеины высокой плотности (ХС-ЛПВП) менее 1,3 ммоль/л (менее 50 мг/дл).
- Систолическое АД 130 мм рт.ст. и более или диастолическое 85 мм рт.ст. и более — или норма на фоне лечения.
- Глюкоза плазмы натощак 5,6 ммоль/л и выше (100 мг/дл и выше).

Висцеральное ожирение чрезвычайно характерно для СПКЯ (у 30–60% пациенток), нередко этот симптом наблюдают у пациенток с нормальным

или лишь незначительно повышенным ИМТ. Это состояние определить легко: достаточно измерить окружность живота на уровне пупка. В норме у женщин европеоидной расы окружность талии должна быть менее 80 см.

Измерение АД, объёма талии и подсчёт ИМТ необходимо выполнять при каждом визите. Липидный профиль следует определять у всех пациенток с СПКЯ, в том числе при нормальных показателях.

Оценка риска болезней сердца и сосудов

Факторами риска при СПКЯ считают ожирение (особенно абдоминальное), курение, гипертензию, дислипидемию, субклинический атеросклероз, инсулинорезистентность, отягощённый семейный анамнез по заболеваниям сердца и сосудов (в возрасте младше 55 лет – у родственников мужского пола, младше 65 лет – у родственниц женского пола). Высокий риск сердечно – сосудистых осложнений у женщин с СПКЯ и метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, клиническим атеросклерозом и/или болезнями почек, а также с синдромом обструктивного апноэ сна. В постменопаузе смертность пациенток с СПКЯ от болезней сердечно – сосудистой системы выше, чем в контрольной группе.

Прочие взаимосвязанные состояния

У женщин с СПКЯ повышен риск ановуляции и бесплодия, поэтому этим пациенткам показан скрининг на овуляцию циклов даже при физиологическом ритме менструаций. СПКЯ часто лежит в основе осложнений беременности (гестационный диабет, преждевременные роды, преэклампсия); наличие ожирения эти риски усугубляет. Врач должен прекоцепционно оценить ИМТ больной, артериальное давление и провести пероральный глюкозотолерантный тест и оценить фолатный статус. Характерные для СПКЯ ожирение, сахарный диабет, гиперинсулинемия и нарушение кровотока в маточных сосудах могут в 3 раза увеличить риск рака эндометрия.

Опрос пациенток с избыточной массой тела или ожирением на предмет симптомов обструктивного апноэ сна помогает выявить тех, кому показано полисомнографическое исследование. Диагностированное апноэ – показание для направления в специализированное лечебное учреждение.



У некоторых женщин с СПКЯ наблюдаются апноэ во время сна. Апноэ-это состояние, при котором во время сна появляется храп или остановка дыхания. К этому приводит повышенный уровень эстрогенов и тестостерона или ожирение.

У женщин с СПКЯ повышен риск жирового гепатоза и неалкогольного стеатогепатита. Тем не менее рутинный скрининг не показан. Всем пациенткам с СПКЯ рекомендован скрининг на наличие тревожно-депрессивных расстройств.



Женщины с СПКЯ склонны к депрессивным и тревожным состояниям. Эти симптомы могут быть обусловлены гормональным дисбалансом или реакцией на другие симптомы, например, бесплодие.

Лечение СПКЯ

В мире нет лекарственного средства, способного восстановить нормальную структуру поликистозных яичников, поэтому терапия должна учитывать репродуктивные планы пациентки и влиять на основные патологические проявления болезни. Лечебная тактика СПКЯ сводится к нормализации менструального цикла, восстановлению фертильности, минимизации метаболических нарушений, коррекции массы тела и устранению косметических дефектов (андрогензависимой дерматопатии). Выделяют следующие этапы в лечении СПКЯ:

1. Коррекция ожирения и ИР включает рекомендации по здоровому образу жизни (рациональное питание и физическая активность) и использованию инсулиносенситайзеров, предпочтительным из которых является метформин (асформин, сиофор) (1500-2000 мг/сут. в 2-3 приема).
2. Стимуляция овуляции и обеспечение менструальной функции с восстановлением фертильности. При СПКЯ с целью индукции овуляции используются кломифен цитрат и ингибиторы ароматазы. Кломифен цитрат стимулирует рецепторы эстрогенов в гипофизе, увеличивает амплитуды пиков ЛГ и ФСГ не изменяя их частоты (назначается с 5 дня менструального цикла в дозе 50–150 мг/сут. в течение 5 дней, чаще применяется 100 мг/сут. с 5 по 9 день менструального цикла (общая доза за 1 цикл должна быть менее 750 мг). Лечение можно продолжать в течение 6 циклов. При отсутствии эффекта, к лечению добавляют гонадотропины (рекомбинантный ФСГ) или агонисты ГнРГ. Возможно оперативное лечение для лечения ановуляторного бесплодия: лапароскопический овариальный дриллинг, лапароскопическая электрокаутеризация яичников, демедуляция яичников.
3. Медикаментозная антиандрогенная терапия включает назначение комбинированных оральных контрацептивных лекарственных средств. Монотерапия гестагенами при СПКЯ малоэффективна. Назначение оральных контрацептивов основано на обеспечении снижения проявлений

гирсутизма и гиперандрогении и развитии «ребаунд» эффекта, то есть созревании нескольких доминантных фолликулов после отмены курса контрацептивов. Под влиянием ОК яичники временно снижают свою деятельность до минимума – «отдыхают»: в них не происходит созревание фолликулов, снижается выработка гормонов. Одновременно по принципу обратной связи снижается активность гипоталамуса и гипофиза, направленная на синтез гормонов, стимулирующих яичники.

С целью уменьшения проявлений гирсутизма назначается антагонист альдостерона – спиронолактон (100-200 мг/сут. в течение не менее 6 месяцев).

Если преодоление бесплодия, связанного с СПКЯ, не занимает место центральной задачи, то основной целью лечения становится восстановление регулярности менструального цикла – нормализация баланса половых гормонов, включая андрогены, и метаболизма.

В настоящее время в комплексном лечении больных с СПКЯ широко применяются комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Комбинированные гормональные контрацептивы

Гормональные контрацептивы у женщин с СПКЯ нормализуют менструальный цикл и облегчают симптоматику гирсутизма и акне, а иногда даже способствуют регрессии алопеции. Кроме того, использование комбинированных гормональных контрацептивов достоверно снижает риск рака эндометрия.

В целом действие этих препаратов применительно к СПКЯ многофакторное:

- снижение секреции LH;
- подавление синтеза андрогенов в яичниках и надпочечниках;
- снижение уровня свободного тестостерона за счёт увеличения выработки ГСПС в печени.

Тесная связь СПКЯ с инсулино резистентностью объясняет настороженность врачей в отношении возможных неблагоприятных метаболических последствий приёма гормональных контрацептивов.

Не вызывают сомнений критерии, по которым следует выбирать гормональный контрацептив для пациентки с СПКЯ:

- содержит антиандрогенный компонент;
- не усугубляет инсулино резистентность;
- максимально безопасен для гемостаза;
- обладает дополнительными терапевтическими преимуществами.

Одно из подходящих решений – это применение контрацептива, содержащего хлормадинона ацетат – **Белара®**.

Сегодня хлормадинона ацетат – единственный прогестагенный компонент комбинированных контрацептивов с практически абсолютной тромбофилической инертностью. Антиандрогенная активность хлормадинона ацетата надёжно подтверждена не только у пациенток с лёгкими кожными проявлениями гиперандрогенизма (угревая сыпь, себорейный дерматит), но и при более тяжёлой (в том числе с позиций психопатологии) симптоматике, такой как выраженный гирсутизм. Комбинированные средства с хлормадинона ацетатом достоверно сокращают выраженность психопатологических расстройств (депрессии, тревожности, эмоциональной лабильности), поскольку повышают содержание аллопрегнанолона в гиппокампе и не препятствуют эстрогениндуцированному увеличению уровня β -эндорфинов в гипофизе.

Важно отметить, что у хлормадинона ацетата отсутствует минералокортикоидная активность – в связи с этим большинство женщин оценивают его переносимость как «хорошую» и «очень хорошую».

Кроме прочего, комбинированный контрацептив, содержащий этинилэстрадиол и хлормадинона ацетат, успешно снижает в крови уровень матриксных металлопротеиназ, улучшая ситуацию при эндотелиальной дисфункции, а значит, уменьшая риск сердечно-сосудистых осложнений.

При необходимости адекватной контрацепции женщинам с СПКЯ препарат с хлормадинона ацетатом, помимо более чем достаточного противозачаточного эффекта, воздействует на проявления СПКЯ по всем направлениям:

- 1) корригирует гиперандрогенизм;
- 2) нивелирует метаболические нарушения;
- 3) оказывает мощный антидепрессивный эффект.

Не менее важный аргумент в пользу комбинированного гормонального контрацептива с хлормадинона ацетатом – его метаболическая и гемостазиологическая нейтральность.

Антиандрогены

Антиандрогены, такие как ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат, спиронолактон и флутамид, у женщин с СПКЯ используют в основном для лечения гирсутизма. Ципротерона ацетат и хлормадинона ацетат включены в состав гормональных контрацептивов, что позволяет совместить антиандрогенный эффект с контрацептивным.

Спиронолактон – антагонист альдостерона, он конкурентно связывается с андрогеновыми рецепторами и снижает активность 5 α -редуктазы. Сведения о влиянии спиронолактона на метаболизм ограничены. В исследованиях у женщин с СПКЯ введение препарата увеличивает уровень ЛПВП, однако в сочетании с приёмом гормональных контрацептивов повышает концентрацию триглицеридов.

Флутамид (селективный ингибитор андрогеновых рецепторов без гестагенной активности) сокращает превращение тестостерона в более активный дигидротестостерон. Его применение значительно ослабляет симптоматику гиперандрогенизма, и независимо от массы тела женщины у неё в крови сокращается содержание общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Препарат не влияет на инсулинорезистентность и утилизацию тканями глюкозы. Сочетание приёма флутамида с метформином и оральная контрацепция имеет метаболические

преимущества, ещё более снижая уровень ЛПНП и повышая – ЛПВП. Сочетание этого препарата с низкокалорийной диетой у пациенток с СКПЯ значительно улучшает липидный профиль. Метформин– это представитель группы бигуанидов, увеличивающий чувствительность тканей к инсулину. Этот препарат широко используют при сахарном диабете 2-го типа.

Механизм его действия многокомпонентен:

- подавление глюконеогенеза в печени;
- усиление периферического действия инсулина в скелетной мускулатуре;
- снижение всасывания глюкозы из пищеварительного тракта.

Применение метформина улучшает липидный профиль и подавляет выработку андрогенов клетками теки. Тем не менее существуют свидетельства, что не у всех пациенток метформин одинаково эффективен в плане нормализации липидного профиля.

Коррекция метаболических расстройств

Оптимизация образа жизни с включением физических упражнений и диеты помогает пациенткам снизить массу тела, снижает риск заболеваний сердца и сосудов, а также сахарного диабета 2-го типа. Эти меры показаны пациенткам с СКПЯ, страдающим ожирением или избыточной массой тела. Режимный подход способствует нормализации менструальной функции и улучшает показатели углеводного обмена, однако насколько эффективным он окажется у конкретной пациентки — предсказать сложно. Также важно понимать, что снижение массы тела за счёт физических нагрузок и диеты не влияет на гирсутизм. Недавнее руководство Международного эндокринологического общества рекомендует поведенческую и медикаментозную терапию ожирения и избыточного веса в целом для популяции. Фармакотерапия необходима пациентам с ИМТ более 30 или 27 кг/м² при наличии хотя бы одного из следующих осложнений: артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета 2-го типа, облитерирующего атеросклероза.

При ИМТ более 40 кг/м² или более 35 кг/м² при наличии осложнений, связанных с ожирением, рекомендуются методы бариатрической хирургии.

Большинство экспертов не поддерживают рутинную фармакотерапию ожирения и избыточного веса при СПКЯ.

Диета

В последнее время в профессиональной прессе стали появляться публикации о роли факторов диеты в ведении пациенток с СПКЯ. Так, особый акцент авторы делают на витаминах D, B12, фолиевой кислоте и фитотерапевтической поддержке. Ген, кодирующий рецепторы к витамину D, контролирует довольно большую часть генома человека – около 3%, и в области его влияния находятся также ферменты, важные для углеводного и липидного метаболизма и для регуляции артериального давления. У женщин с СПКЯ низкий уровень витамина D связан с ожирением, инсулинорезистентностью и глюкозотолерантностью, нарушением функции β -клеток поджелудочной железы – всё это указывает на возможную роль витамина D в патогенезе заболевания. Дотация витамина D у женщин с СПКЯ улучшала липидный профиль и снижает инсулинорезистентность. Если липиды в организме разрушаются в основном за счёт их перекисного окисления, то белки – чаще всего за счёт гликирования. Глюкоза присоединяется к белкам, образуя такие продукты, как, например, Nε-фруктозил-лизин, затем они медленно деградируют, в результате чего возникают так называемые конечные продукты гликирования, повышающие атерогенный риск. Диета имеет большое значение в регуляции уровня конечных продуктов неферментативного гликозилирования, а современные методы приготовления пищи (фастфуд) резко повышают их количество. Научные работы демонстрируют, что при СПКЯ в гранулёзных клетках яичников количество рецепторов к конечным продуктам гликирования увеличено, а значит, они более восприимчивы к разрушительному действию метаболитов.

Лечение бесплодия, обусловленного СПКЯ

Ановуляторное бесплодие – частый спутник СПКЯ, поэтому у женщин, заинтересованных в беременности, рекомендуют оценивать менструальную и овуляторную функцию. Исключив другие причины бесплодия в паре (трубно–перитонеальный, мужской факторы и др.), следует обеспечить овуляторность цикла. Основные принципы лечения бесплодия при СПКЯ описаны в консенсусе, опубликованном группой экспертов в 2008 году. Один из ключевых его пунктов – лечение ожирения, гиперандрогении, инсулинорезистентности должно предшествовать индукции овуляции. Также предварительно оценивают ИМТ, возраст пациентки и наличие прочих факторов бесплодия. Повышенное содержание свободного тестостерона, высокий ИМТ, аменорея и увеличенный объём яичников – предикторы неудачи. В качестве средства первой линии для индукции овуляции используют кломифена цитрат, возможно использование летрозола.

При неэффективности кломифена цитрата или невозможности его применения проводят стимуляцию овуляции гонадотропинами или лапароскопическую каутеризацию. При СПКЯ предпочтителен так называемый Step-up-режим назначения препарата ФСГ (постепенное увеличение дозировки гонадотропина от 37,5–50 МЕ/сут). Если фолликулы не растут, через неделю дозу ФСГ повышают в 1,5 раза, а при адекватном росте – не меняют. Продолжительность использования гонадотропинов не должна превышать шести циклов, при этом необходимо контролировать овариальный ответ. Как правило, выбор направления лечения зависит от желания или нежелания женщины иметь беременность. Если заинтересованности в беременности нет, то мероприятия ориентируют на восстановление менструального цикла, предупреждение развития гиперплазии эндометрия, снижение гирсутизма.

У женщин с ожирением терапию начинают со снижения массы тела, рекомендуя низкокалорийную диету, увеличение физической нагрузки,

использование массажа. У больных с нарушением толерантности к глюкозе проводят лечение бигуанидами: например, назначают метформин по 500 мг 2 раза в день в течение 6 мес. У ряда больных снижение массы тела может восстановить менструальный цикл и уменьшить гирсутизм. С целью регуляции менструального цикла, профилактики гиперплазии эндометрия и снижения гирсутизма назначают комбинированные оральные контрацептивы (КОК). КОК подавляют секрецию ЛГ и, следовательно, выработку андрогенов в яичниках, индуцированную ЛГ. Эстрогенный компонент ингибирует 5-редуктазу кожи, тем самым препятствует превращению тестостерона в более активный дигидротестостерон. В случаях выраженного гирсутизма используют препараты, гестагенный компонент которых обладает антиандрогенным действием. Такими препаратами являются **Белара**[®]. Применение **Белара**[®] в контрацептивном режиме нормализует соотношение ЛГ/ФСГ, уровень андрогенов в крови, структуру яичников. В некоторых случаях для усиления антиандрогенного эффекта приходится в первые 10 дней приема препарата добавлять 10 мг или 50 мг ципротерона ацетата (андрокур). Для достижения желаемого эффекта все комбинированные оральные контрацептивы следует применять длительное время – в течение 2–3 лет. Антиандрогенным эффектом обладает антагонист альдостерона спиронолактон (верошпирон). Препарат препятствует связыванию андрогенов с периферическими рецепторами и усиливает конверсию андрогенов в эстрогены. Терапевтическую дозу (50–200 мг/сут.) применяют с 5-го по 25-й день цикла в течение полугода. Сходным действием обладает финастерид, применяемый в дозе 5 мг/сут. в течение 6 мес.

В случае резистентности больных к терапии антиандрогенами можно добиться успеха, используя агонисты ГнРГ. Такими препаратами являются диферелин, бусерелин и гозорелин. Агонисты ГнРГ подавляют функцию гипофиза, нормализуют соотношение ЛГ/ФСГ, уменьшают объем яичников и снижают секрецию эстрадиола и тестостерона. Курс лечения

продолжается 6 мес. Бусерелин вводят внутримышечно по 3,75 мг каждые 4 недели или ежедневно эндоназально по 900 мкг (по одному нажатию помпы в каждую ноздрю 3 раза в сутки). Газорелин (золадекс) применяют внутримышечно по 3,6 мг каждые 4 недели.

Для усиления лечебного эффекта эти препараты можно сочетать с комбинированными оральными контрацептивами, содержащими гестагены с антиандрогенным действием (**Белара®**). После окончания курса лечения может восстановиться овуляторный менструальный цикл и продолжиться уменьшение гирсутизма. Включение эстроген-гестагенных средств оказывает еще одно положительное действие. Эти препараты предупреждают развитие остеопении и остеопороза, которые могут возникать как нежелательный побочный эффект при длительном назначении агонистов ГнРГ. При желании пациентки иметь беременность применяют различные методы индукции овуляции. Самым распространенным, безопасным и простым является использование антиэстрогена кломифена цитрата. Кломифена цитрат блокирует рецепторы эстрадиола на уровне гипоталамуса, тем самым прерывается связь между яичниками и аденогипофизом. После отмены препарата происходит выброс ЛГ и ФСГ. Увеличение уровня ФСГ стимулирует созревание фолликула и увеличение синтеза эстрадиола. Высокий уровень эстрадиола служит сигналом для положительной обратной связи и последующего овуляционного выброса ЛГ. Кломифена цитрат применяется в дозе 50—100—150 мг с 5-го по 9-й день менструального цикла. Овуляция наступает через 5—10 дней после окончания приема препарата. Контролем наступления беременности служит измерение базальной температуры и определение в крови хориального гонадотропина на 14—16-й день подъема температуры. Подобная терапия проводится 3—4 цикла подряд. При отсутствии эффекта курс лечения повторяют через 3 мес. У некоторых женщин для индукции овуляции приходится сочетать кломифена цитрат с хорионическим гонадотропином. Назначив кломифен, осуществляют

контроль УЗИ. При достижении доминантным фолликулом степени зрелости (18–20 мм в диаметре), вводят овуляторную дозу 10000 ЕД хорионического гонадотропина (прегнил, профазы). Использование антиэстрогенов в 40–50 % случаев приводит к наступлению беременности. Однако, следует помнить, что в 3–9% случаев может возникать осложнение в виде гиперстимуляции яичников, а у 40 % пациенток существует резистентность к антиэстрогенам. При резистентности к антиэстрогенам овуляцию индуцируют с помощью гонадотропных гормонов. С 5-го дня менструального цикла под контролем УЗИ вводят препарат ФСГ (пурегон, метродин), индивидуально подбирая дозу от 75 до 225 МЕ. Как только диаметр доминантного фолликула достигнет 18–20 мм, вводят овуляторную дозу хорионического гонадотропина – 10000 ЕД профазы или прегнила. Эффект от гонадотропинов можно усилить предварительным применением в течение 3 мес. агонистов ГнРГ. Частота наступления беременности достигает 60%. Существует мнение, что у больных СПКЯ можно восстановить менструальный цикл назначением агонистов дофамина, например, малых доз (2,5–5 мг/сут.) бромокriptина или достинекса. Длительность лечения до 6 месяцев. Результат терапии не зависит от уровня пролактина в крови. Эффект реализуется в области гипоталамуса и сопровождается снижением секреции ЛГ аденогипофизом. Восстановление репродуктивной функции происходит у 40–70% женщин. Если медикаментозная терапия в течение одного года оказывается неэффективной, то рекомендуется прибегать к хирургическому лечению.

В современной гинекологической практике для этой цели используется оперативная лапароскопия. Производится электрическая или лазерная коагуляция яичников, в некоторых случаях – резекция яичников. После оперативного вмешательства в яичниках уменьшается синтез андрогенов и ингибина, вследствие чего увеличивается продукция ФСГ, нормализуется соотношение ЛГ/ФСГ. Восстановление овуляторного менструального цикла происходит у 90 % больных.

Одним из направлений лечения бесплодия ассоциированная с СПКЯ, является применение эндохирургических технологий, частота наступления беременности после которого составляет 30,0%. Высокая результативность эндохирургических технологий в практике женского бесплодия выводит метод на передовые позиции репродуктивной медицины.

Вопросы реабилитации СПКЯ после эндохирургического вмешательства остаются весьма актуальной проблемой в современной гинекологии в связи со сложностью патогенеза данного заболевания. Все виды терапии, направленные на восстановление репродуктивной функции, обычно дают только временный эффект. Через некоторое время после окончания лечения патологический симптомокомплекс проявляется вновь.

Эффективность лапароскопической каутеризации яичников и использования гонадотропинов сопоставимы. С одинаковой результативностью применяют электрокаутеризацию и лазер.

При СПКЯ, чтобы избежать, риска преждевременной овариальной недостаточности, не следует выполнять более четырёх пункций яичника. Если через 12 нед после вмешательства овуляции нет (так бывает у половины пациенток), то рекомендован приём кломифена цитрата. После 6 мес его применения возможно назначение гонадотропинов.

Виды лапароскопических операций при синдроме поликистозных яичников:



Рис 14. Схематическое изображение лапароскопической операции

В зависимости от состояния яичников, основными методами хирургического исцеления бесплодия обусловленного СПКЯ производятся следующие лапароскопические операции:

Клиновидная резекция. Хирург удаляет пораженный участок яичника треугольной формы. После этого у 70–80% женщин наступает беременность.

Демодуляция – удаление средней части яичника. Средняя эффективность операции – 70%.

Прижигание кист электрическим током–электрокаутеризация, лазером.

Клиновидная резекция яичников – это операция, которая делается лапароскопически (через маленькие разрезы на животике) под общим наркозом. Во время клиновидной резекции хирург удаляет участок ткани яичника, который производит излишек гормонов. Понижение лишней выработки гормонов после операции содействует нормализации менструального цикла, наступлению овуляции и делает вероятным пришествие беременности.

Демодуляция (декортикация) яичников, в ходе которой удаляется плотный верхний слой органа путем его срезания игольчатым электродом. После удаления плотного слоя фолликулы смогут нормально расти, созревать и лопаться, выпуская яйцеклетку наружу, а не оставляя ее в фолликулярной полости, стенка которой до лечения из-за высокой плотности не могла разорваться.

Электрокаутеризация яичников– это также лапароскопическая операция, которая осуществляется под общим наркозом. Вовремя электрокаутеризации делают точечное разрушение той части яичника, которая производит излишек гормонов. Каутеризация яичников, в ходе которой на поверхности яичника делают радиальные (круговые) надрезы глубиной 1см. Количество таких надрезов составляет 6 – 8 штук. После каутеризации в местах надрезов вырастает новая здоровая ткань, в которой возможно формирование нормальных фолликулов. Клиновидная резекция

яичников, в ходе которой производится высечение клиновидного кусочка ткани в области одного из полюсов органа.

Эндотермокоагуляция яичника, в ходе которой в ткань органа вводится электрод на глубину 1 см, выжигая электрическим током небольшое отверстие. В общей сложности делают около 15 отверстий на поверхности яичника на расстоянии 10 см друг от друга.

Электродриллинг или ультразвуковой дриллинг яичников, в ходе которых производится удаление множественных кистозных полостей с поверхности яичника путем воздействия электрическим током и ультразвуком (Рис 15).

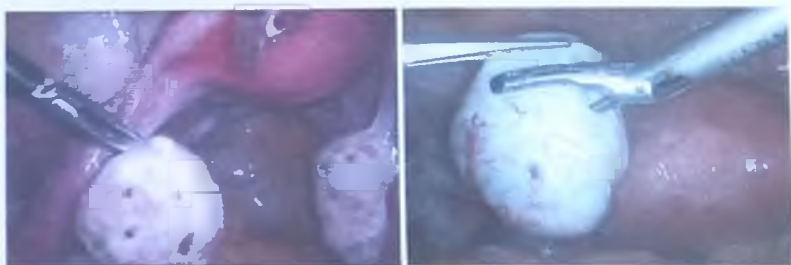


Рис 15. а) Дриллинг яичников б) Ультразвуковой дриллинг яичника.

Выбор конкретного вида лапароскопической операции при синдроме поликистозных яичников осуществляется врачом на основании анализа общего состояния женщины, длительности течения патологии и иных факторов. Однако суть всех лапароскопий яичников при поликистозе сводится к удалению имеющихся множественных кистозно-измененных фолликулов в сочетании с созданием благоприятных условий для последующего нормального развития и вскрытия доминантного фолликула с выходом яйцеклетки и, соответственно, наступлением овуляции (Рис 16).



Рис 16. Нанесение насечек на яичниках

Нами было проведено ретроспективное исследование, во время которого подсчитывали количество женщин, забеременевших после лапароскопии:

- через месяц – 20%;
- через 3-6 месяцев – 20%;
- через 6-8 месяцев – 30%;
- не смогли забеременеть – 30%.

Кроме того, нами была проведена оценка результатов оперативного лечения 100 пациенток с СПКЯ в зависимости от вида оперативного вмешательства (Рис 17). Общее число случаев наступления маточной беременности после клиновидная резекция яичников оказалось в 1,2 раза ниже чем после операции дреллинга яичников и составила 7,5 % и 9,5% %, соответственно.



Рис 17. Частота наступления беременности у больных с СПКЯ в зависимости от вида оперативного вмешательства на яичниках

Даже при успешном проведении лапароскопии результат может быть недолгим. Синдром поликистозных яичников, как правило, вновь рецидивирует и кистозные образования можно увидеть на УЗИ вновь. Иногда могут образовываться спайки, которые будут мешать зачатию.

Таким образом, если у пациентки, перенесшей эндохирургическое лечение СПКЯ, беременность после проведенной процедуры не наступает в кратчайший срок, существенно возрастает риск развития непроходимости маточных труб, вновь возвращающей женщину к диагнозу «бесплодия», но уже другого генеза.

Для снижения риска, используют комплексный подход в лечении — совместную консервативную и оперативную терапию. Но все же стоит не откладывать беременность, если лапароскопия проводилась именно по этой причине. Рекомендуется зачать плод в ближайшие полгода.

Способы реабилитации репродуктивной функции

Не всегда операция завершает восстановление репродуктивной функции. Поэтому и после оперативного лечения СПКЯ требуется дальнейшая нормализация гормональной функции и стимуляция овуляции медикаментозными средствами. То есть после третьего этапа очень часто необходим ещё один курс консервативного лечения.

Все это послужило основанием для совершенствования реабилитации репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения СПКЯ. Для этого нами впервые была проведена оценка эффективности применения низкодозированного монофазного эстроген-гестагенного препарата **Белара**[®] в адьювантной терапии синдрома поликистозных яичников после эндохирургического лечения. Под наблюдением находились 60 женщин, из них 30 женщин (основная группа), оперированных с диагнозом СПКЯ, принимающих в качестве адьювантной терапии в послеоперационном периоде препарат **Белара**[®] и группу сравнения составили 30 пациенток, оперированных с аналогичной патологией, но отказавшихся от применения препарата. Возраст обследованных составил

после гормонального и УЗИ обследования. Гормональное исследование включало определение уровня ЛГ, ФСГ, общего тестостерона (Т), эстрадиола (Е2), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСНГ) в плазме крови на 2–5-й день менструального цикла. Контроль параметров фолликулогенеза осуществлялся под динамическим ультразвуковым наблюдением, обследование проводили на 2–5–8-й день менструального цикла с помощью аппарата «Aloka prosound SSD-3500SX» (Япония). Объем яичников вычисляли на основании трех измерений по формуле: $V = 0,5236 \times L \times W \times H$, где L – длина, W – ширина, H – толщина. Диагностическим критерием ультразвукового исследования для СПКЯ служит увеличение объема яичников более 9 см^3 и наличие периферических гипохогенных структур (фолликулов) диаметром 6–10 мм. В одном срезе должно быть не менее 8 неразвивающихся фолликулов при отсутствии признаков роста доминантного фолликула. В нашей работе впервые нами, в качестве адъювантной терапии для реабилитации репродуктивной функции после эндохирургического лечения использовался препарат **Белара**[®].

Препарат назначали циклически в течение 3-х месяцев после операции. При назначении препарат **Белара**[®] больным с СПКЯ преследовали следующие цели: нормализация синтеза гонадотропинов и уменьшение секреции андрогенов, восстановление менструального цикла, а также лечение бесплодия путем развития rebound – эффекта. Анализ гормональных критериев диагностики СПКЯ показало у всех пациенток основной группы имелись характерные для СПКЯ гормональные нарушения. У больных отмечено повышение ($p < 0,001$) уровня ЛГ, снижение ($p < 0,05$) ФСГ и, как следствие, повышение ($p < 0,001$) коэффициента ЛГ/ФСГ. Средний уровень тестостерона (Т) был значительно выше ($p < 0,01$), а эстрадиола (Е2) меньше ($p < 0,001$), чем в группе сравнения, что сопровождалось повышением коэффициента Т/Е2.

Одновременно с этим средний уровень глобулин, связывающий половой гормон (ГСПГ) оказался значительно ниже ($p < 0,001$), а индекс свободных андрогенов (ИСА) значительно выше ($p < 0,001$) в сравнении с показателями группы сравнения. В результате проведенного лечения **Белара**[®] выявлено снижение уровня ЛГ (с $11,2 \pm 0,4$ до $8,8 \pm 0,3$ МЕ/л; $p < 0,001$), тестостерона (Т) (с $2,9 \pm 0,2$ до $2,1 \pm 0,2$ нмоль/л; $p < 0,01$); повышение содержания ФСГ (с $3,6 \pm 0,2$ до $4,6 \pm 0,2$ МЕ/л; $p < 0,002$) и эстрадиола (Е2) (с $0,21 \pm 0,01$ до $0,29 \pm 0,02$ нмоль/л; $p < 0,001$), ГСПГ (с $33,6 \pm 2,3$ до $40,4 \pm 2,1$ нмоль/л; $p < 0,05$) и, как следствие, значительное ($p < 0,02$) снижение ИСА, что свидетельствует о выраженном антиандрогенном эффекте препарата (таблица 1).

Таблица 1.

Гормональные показатели у больных СПКЯ до и после лечения препаратом **Белара**[®]

Показатель	До лечения	После лечения	$M \pm m$
ФСГ МЕ/л	$3,6 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,2$	$p < 0,01$
ЛГ МЕ/л	$11,2 \pm 0,4$	$8,8 \pm 0,3$	$p < 0,01$
Эстрадиол нмоль/л	$0,21 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,02$	$p < 0,01$
Тестостерон нмоль/л	$2,9 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	$p < 0,01$
ГСПГ нмоль/л	$33,6 \pm 2,3$	$40,4 \pm 2,1$	$p < 0,05$

* – статистически значимые различия с показателями группы сравнения ($p < 0,05$)

Одним из ведущих диагностических критериев при СПКЯ является увеличение содержания андрогенов в периферической крови и, в первую очередь, общего тестостерона (более $2,5$ нмоль/л). По нашим данным, уровень тестостерона у женщин основной группы до и после лечения составил соответственно $2,9 \pm 0,2$ нмоль/л и $2,1 \pm 0,2$ нмоль/л и достоверно ($p < 0,01$) превышал эти показатели у женщин в группе сравнения. Парадоксально, но у женщин с выраженной гиперандрогенией увеличение

содержания общего тестостерона (свисье 2,5 нмоль/л) наблюдалось только в 52,5 % случаев. Кроме того, при проведении УЗИ органов малого таза установлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение объема яичников, количества антральных фолликулов, при этом средний диаметр фолликулов составил $6,2 \pm 0,3$ мм. УЗИ яичников показало существенное сокращение овариального объема (с $13,9 \pm 0,3$ до $10,9 \pm 0,3$ см³; $p < 0,001$) и уменьшение числа антральных фолликулов (с $15,6 \pm 0,3$ до $11,8 \pm 0,4$; $p < 0,001$). (Рис 18)



Рис 18. Данные УЗИ яичников до и после лечения препаратом Белара®

Применение в качестве адъювантной терапии **Белара®** в течение 3 мес приводило к снижению гиперандрогении, уменьшению объема яичников и числа антральных фолликулов. После проведения адъювантной терапии у всех пациенток основной группы наступило клиническое выздоровление. Как правило, все женщины хорошо переносили прием комбинации этинилэстрадиол 30 мкг+хлормадинона ацетат 2 мг на протяжении 3 мес. Ни у одной из них побочных реакций при применении препарата мы не наблюдали, и ни одна женщина не прекратила его прием досрочно. После проведения, указанного адъювантной терапии у всех 90% пациенток основной группы восстановился овуляторный менструальный цикл. Критериями его нормализации считались нормальные параметры менструального цикла и данные ультразвукового сканирования на 20–22-й дни цикла (желтое тело не менее 19 мм, толщина эндометрия не менее 10 мм и адекватная секреторная трансформация эндометрия). Ни у одной из

представительниц основной группы (при наблюдении за ними в течение 1 года) рецидивов заболевания зарегистрировано не было. В то же время через 4–9 месяцев в течение года у 26 (86,4%) из них наступила беременность. Восстановление овуляторного менструального цикла и наступление спонтанной беременности у больных, перенесших эндохирургические операции, после применения препарата **Белара**[®] связано в данном случае со снижением уровня андрогенов. Механизм лечебного действия эстроген–гестагенных контрацептивов обусловлен ингибированием синтеза гонадотропин–рилизинг фактора, следствием чего является подавление циклической секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. У 12 пациенток группы сравнения отказавшихся от применения **Белара**[®], через 6 мес зарегистрировано рецидив СПКЯ, что составило 40%, беременность наступило у 6 что составило 20,0%.

Таким образом, для реабилитации репродуктивной функции и достижения лечебного эффекта после эндохирургической операции СПКЯ необходима адъювантная терапия препаратом **Белара**[®] в циклическом режиме. Проведение адъювантной терапии позволило добиться наступления беременности у 86,4% случаев. Применения низкодозированного монофазного эстроген–гестагенного препарата **Белара**[®] содержащего этинилэстрадиол 30 мкг+хлормадинона ацетат 2 мг в адъювантной терапии после эндохирургического лечения СПКЯ подтверждает его высокую эффективность и приемлемость для реабилитации репродуктивной функции профилактики рецидива СПКЯ, что позволяет рекомендовать его назначение женщинам после эндохирургического лечения

Применение **Белара**[®] в адъювантной терапии СПКЯ после эндохирургического лечения позволяет улучшить результаты лечения и повысить частоту наступления беременностей в 4,3 раза (86,4% случаев) в течение первого года после лапароскопии. Одновременно с

восстановлением фертильности следует проводить мероприятия, направленные на коррекцию метаболических нарушений, гиперпластических процессов и андрогензависимых дерматопатий, ухудшающих качество жизни пациенток при СПКЯ.

Таким образом, лечение больных СПКЯ относится к трудным, но интересным аспектам медицины. Наравне с восстановлением фертильности при выборе методов лечения нужно учитывать необходимость проведения мероприятий, направленных на коррекцию и профилактику развития метаболических нарушений, гиперпластических процессов и андрогензависимых дерматопатий.

Литература

1. Адамян Л.В. Минимально инвазивная хирургия в гинекологической практике // Акуш. и гин. – 2013. – Приложение. – С. 11-17.
2. Агабабов Р. М., Галау С. И. Лапароскопия в диагностике и лечении б ольных с поликистозом яичников. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М.: 2012; 124–125.
3. Кира Е.Ф. Эволюция репродуктивной хирургии в гинекологии // Акушерст. и гинекол. – 2017. – №5. – С. 59–62.
4. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. ~ М.: МЕДпресс-информ, 2015.–208 с.
5. Радзинский В.Е., Духин А.О. Репродуктивное здоровье женщины после хирургического лечения гинекологических заболеваний. М.: Изд-во РУДН, 2013.
6. Соболева ЕЛ. Состояние углеводного обмена при синдроме поликистозных яичников //Пробл. эндокринолог. –2013. –Т.58, №5, – С. 41– 45.
7. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога / А.Л. Унаниян, О.Д. Руднева. М.: Редакция журнала StatusPraescns, 2014. 20 с.
8. Azziz R. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report // Fertil. Steril. 2013. Vol. 91. №2. P. 456–488. [PMID: 18950759.]
9. Bitzer J. Belara – proven benefits in daily practice // Europ. J. ContraceptReprod Health Care. – 2015. – 10 (Suppl. 1). –P. 19-25.
10. Carmina E. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE–ASRM guidelines // Minerva Ginecol. – 2004. –Vol.56, №1. – P. 1–6.
11. Ehrmann D.A. Polycystic ovary syndrome // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. №12. – P. 1223– 1236.
12. 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) [Text] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 19, № 1. –P. 41–47.
13. Joham A.E. et al. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study // J. Womens Health. 2015. Vol. 24. №4. P. 299–307. [PMID: 25654626.]
14. Pal L. Polycystic ovary syndrome. Current and emerging concepts. N.–Y.: SpringerScienceBusinessMedia, 2014. P. 340.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	4
Классификация СПКЯ	6
Этиология и патогенез СПКЯ	7
Генетические и эпигенетические факторы	11
Механизмы формирования ановуляции при СПКЯ	13
Диагностика СПКЯ	14
Диагностические критерии СПКЯ	18
Основные принципы диагностики СПКЯ	17
Оценка овуляции	18
Оценка структуры яичников	21
Оценка нарушений углеводного обмена	24
Дифференциальная диагностика синдрома поликистозных яичников	25
Клиника СПКЯ	26
Клинические формы синдрома поликистозных яичников	26
Оценка гиперандрогении	27
Оценка ИМТ и нарушений липидного обмена	30
Оценка риска болезней сердца и сосудов	31
Лечение СПКЯ	32
Комбинированные гормональные контрацептивы	33
Антиандрогены	34
Коррекция метаболических расстройств	36
Лечение бесплодия обусловленный СПКЯ	37
Виды лапароскопических операций при СПКЯ	38
Способы реабилитации репродуктивной функции	40
Литература	40
Оглавление	40



Геден Рихтер

Издање при содействију Представителства "Геден Рихтер" ОАО
у Републици Узбекистан