Лекции

© СОСНОВА Е.А., 2016

УДК 618.11-006.2.03-031.14-008.6

Соснова Е.А.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, 119991, г. Москва;

Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Соснова Елена Алексеевна — доктор мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; sosnova-elena@inbox.ru

В клинической лекции рассматривается синдром поликистозных яичников (СПКЯ) как полиэндокринное заболевание, сопровождающееся нарушениями функций яичников, поджелудочной железы, коры надпочечников, гипоталамуса и гипофиза. Акцентировано внимание на современном взгляде на СПКЯ как «диагноз исключения». Приведены сведения по основным теориям патогенеза и дифференциальной диагностике СПКЯ от прочих гиперандрогенных состояний. Подробно рассказывается об ультразвуковой семиотике поликистозных яичников. Рассмотрены возможности и перспективы различных видов терапии СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; синдром овариальной дисфункции; УЗИ-критерии; гиперандрогения; инсулинорезистентность; метаболический синдром.

Для цитирования: Соснова Е.А. Синдром поликистозных яичников. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016; 3 (3): 116—129. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129>

Соснова Е.А.

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology, 119991, Moscow, Russian Federation

In the clinical lecture the polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered as the multiple endocrine disease associated with the disturbed function of ovaries, pancreas, adrenal cortex, the hypothalamus and the pituitary gland. The attention is drawn at the modern look at PCOS as a “diagnosis of exclusion”. There is presented information on basic theories of pathogenesis and differential diagnosis of PCOS from other hyperandrogenic conditions. The ultrasound semiotics of polycystic ovaries is reported in details. There are considered opportunities and perspectives of various modalities of therapies of PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome; ovarian dysfunction syndrome; ultrasound criteria; hyperandrogenism; insulin resistance; metabolic syndrome.

For citation: Sosnova E.A. Polycystic ovary syndrome. *Arkhir Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegireva (V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal).* 2016; 3(3): 116—129. (In Russ.). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129>

For correspondence: Elena A. Sosnova, MD, PhD, DSci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 16.09.2016

Accepted 30.09.2016

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — полиэндокринный синдром, возможно, генетически детерминированный, сопровождающийся нарушениями функции яичников (отсутствием или нерегулярностью овуляции, повышенной секрецией андрогенов и эстрогенов), поджелудочной железы (гиперсекреция инсулина), коры надпочечников (гиперсекреция надпочечниковых андрогенов), гипоталамуса и гипофиза.

В отечественной и зарубежной литературе данный синдром фигурирует под следующими названиями:

- синдром Штейна—Левенталья;
- болезнь поликистозных яичников;

- функциональная яичниковая гиперандрогения;
- гиперандрогенная хроническая ановуляция;
- яичниковый дисметаболический синдром;
- синдром поликистоза яичников;
- поликистоз яичников.

Первое упоминание картины заболевания, известного сегодня как СПКЯ, относится к 1721 г. и сделано итальянцем А. Валлиснери. Автор описал молодых замужних крестьянок, страдающих умеренным ожирением и бесплодием и имеющих два больших бугристых блестящих и белесоватых яичника, похожих на яйца голубя.

Морфологические изменения в склерокистозных яичниках подробно описаны А. Chereau, и эти данные опубликованы в Париже в 1844 г. В 1915 г. в России Я.К. Хачкарузов сделал сообщение о значительном (в 2—3 раза) двустороннем увеличении размеров яичников у 5 женщин, прооперированных по поводу подозрения на внематочную беременность. Кроме того, российским исследователем С.К. Лесным еще в 1928 г. впервые в медицинской литературе представлены данные о высокой эффективности оперативного лечения при СПКЯ. Автор сообщил об успешном применении клиновидной резекции яичников у пациенток с олиго- и аменореей. Только спустя 7 лет (в 1935 г.) чикагские гинекологи I.F. Stein и M.L. Leventhal представили Американской ассоциации акушеров-гинекологов описание 7 женщин с гирсутизмом, бесплодием, аменореей или олигоменореей и ожирением, имевших увеличенные яичники поликистозного характера. Именно тогда данное заболевание было выделено в самостоятельную нозологическую форму и получило название синдрома Штейна—Левенталя, по фамилиям авторов.

За последующие 70 лет эпонимическое обозначение синдрома сменилось на клиничко-патогенетическое — синдром поликистозных яичников (СПКЯ), а в 1998 г. в Международной классификации болезней 10-го пересмотра СПКЯ был выделен в отдельную нозологическую форму и отнесен к эндокринным заболеваниям (E28.2 по МКБ-10).

К концу XX в. благодаря крупным независимым исследованиям, выполненным в различных странах, получены достаточно однородные эпидемиологические данные, указывающие на широкую распространенность СПКЯ среди женщин фертильного возраста — порядка 5% (3—10%) в популяции. При этом частота

СПКЯ составляет около 30% среди пациенток гинекологов-эндокринологов, а в структуре эндокринного бесплодия достигает 75%.

Важно отметить, что в настоящее время вместо ранее существовавшего клинического понимания СПКЯ как частой патологии исключительно системы репродукции к началу третьего тысячелетия данное состояние начали рассматривать как глобальную проблему соматического здоровья — эндокринно-метаболического статуса и высокого риска развития сердечно-сосудистой и онкологической патологии.

Вместе с тем за столь длительное время резко обострились существенные различия в клиническом, диагностическом и классификационном толковании СПКЯ среди представителей разных специальностей, научных течений и школ, а также географических частей света. По этой причине и подходы к лечению одной и той же пациентки, предпринимавшиеся на приемах у разных врачей, могли принципиально отличаться, а это делало невозможным достигнуть высокой результативности назначаемой терапии, правильно оценивать и корректно сравнивать ее истинную эффективность. Единственная (до недавнего времени) согласованная попытка сближения точек зрения на диагностику СПКЯ была предпринята в 1990 г. на Международной конференции US NIH (Национального института здоровья; г. Бетесда, США). На основании скорее практического опыта экспертов, чем доказательной базы контролируемых клинических испытаний утверждены следующие диагностические критерии: клинические или биохимические признаки гиперандрогении, хроническая ановуляция и исключение других известных нарушений (табл. 1).

Спустя 15 лет благодаря новым достижениям в изучении патогенеза СПКЯ и совершенствованию диагно-

Таблица 1. *Диагностические критерии СПКЯ и сходных состояний*

Состояния и критерии диагностики СПКЯ
Критерии Первой Международной конференции US NIH (Национального института здоровья США; 1990 г.)
Диагноз СПКЯ может быть установлен при наличии обоих следующих критериев:
<ul style="list-style-type: none">• Нарушения менструального цикла и ановуляция• Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении
и при отсутствии других причин (гиперпролактинемия, тиреоидная патология, поздняя форма аденогенитального синдрома, синдром гиперкортицизма)
Критерии по консенсусу Симпозиума рабочей группы ESHRE/ASRM (Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины, 2003 г.)
Диагноз СПКЯ может быть установлен при наличии любых двух критериев из трех следующих:
<ul style="list-style-type: none">• Нарушения менструального цикла с ановуляцией• Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении• Наличие поликистозных яичников по данным УЗ-исследования
Поликистозные яичники (по данным УЗ-исследования)
Эхографические признаки поликистоза яичников при отсутствии нарушений менструальной функции, клинических и биохимических признаков гиперандрогении
Идиопатический гирсутизм
Избыточное оволосение в андрогензависимых зонах лица, тела, конечностей при отсутствии нарушений менструальной функции и гиперандрогении

стических технологий стало очевидным, что назрела крайняя необходимость жесткой ревизии дефиниций синдрома, критериев установления данного диагноза, а также уточнения роли и места выявления инсулинорезистентности в практике обследования каждой пациентки с проявлениями гиперандрогении и нарушениями менструальной функции. Самым значимым и неоспоримым фактом, послужившим основой для неизбежного пересмотра диагностических критериев, стало общее признание того, что синдром реально включает в себя намного более широкий спектр жалоб, симптомов и лабораторно-инструментальных признаков овариальной дисфункции, чем казалось раньше.

Назревшая проблема была вынесена на рассмотрение специального Международного симпозиума объединенной рабочей группы ESHRE/ASRM (Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины), который состоялся 1—3 мая 2003 г. в Роттердаме (Нидерланды). В работе симпозиума приняли участие 27 ведущих экспертов из 12 стран с четырех континентов.

Согласно заключительному документу Роттердамского консенсуса, *СПКЯ остается диагнозом, требующим исключения других известных нарушений, которые проявляются универсальными клиническими признаками гиперандрогении, а поэтому могут «имитировать» и протекать под маской СПКЯ. При этом сам СПКЯ представляет собой синдром овариальной дисфункции (нерегулярные месячные, стойкая ановуляция, бесплодие), к специфическим проявлениям которой относятся не только гиперандрогения, но и «поликистозная» морфология яичников* (см. табл. 1). Согласно консенсусу, наличие хотя бы двух из трех утвержденных критериев позволяет после исключения иных состояний верифицировать диагноз СПКЯ; тем самым впервые была достигнута договоренность о необходимости придания ультразвуковой оценке размеров и структуры ткани яичников статуса равноправного диагностического критерия.

Таким образом, с одной стороны, в плане обследования СПКЯ остается синдромом (комплексом симптомов), идентификация которого невозможна и недопустима на основании изолированного наличия любого единственного диагностического критерия (отдельно от остальных двух). С другой стороны, простой анализ попарного сочетания современных критериев позволяет сделать принципиальный вывод о необходимости расширенного толкования термина СПКЯ. Это связано с дополнительным включением в его дефиницию новых клинических форм. При отсутствии другой гиперандрогенной патологии диагноз СПКЯ допустимо выставлять не только при классическом течении (полной триаде признаков) заболевания, но и при наличии одного из трех клинико-инструментальных дуэтов (неполные, неклассические формы). В настоящее время к ним отнесены:

- 1) сочетание гиперандрогении с морфологическими признаками овариального поликистоза, но на фоне регулярных по ритму менструаций и ановуляторных по степени зрелости фолликулов (т. е. на фоне «ановуляторных менструальных циклов»);
- 2) сочетание нарушений менструальной функции с ультразвуковыми (УЗ) признаками овариального поликистоза, но при отсутствии гиперандрогении (так называемая безгирсутная форма СПКЯ);
- 3) сочетание нарушений менструального цикла с гиперандрогенией, но в отсутствие явной УЗ-картины поликистоза яичников.

Подобная констатация столь выраженного клинического полиморфизма СПКЯ вполне объяснима. Он отражает не столько реальное многообразие и частоту нетипичных (неполных, стертых) форм патологии, сколько ее клиническую эволюцию (т. е. стадийность развития) у пациенток различных возрастных и национальных групп, имеющих различную генетическую предрасположенность и фенотипическую индивидуальность. На этапе диагностического поиска объединение указанных четырех форм патологии в общий синдром позволяет чаще применять современные терапевтические технологии не только для лечения, но и для профилактики развития СПКЯ у все более широкого круга пациенток. Невзирая на узаконенность Роттердамского определения СПКЯ, нельзя исключить, что результаты, полученные при обследовании пациенток с избытком андрогенов, не всегда могут быть экстраполированы на пациенток без симптомов гиперандрогении.

До настоящего времени не закончен поиск единого фундаментального механизма, позволяющего объяснить истинную природу СПКЯ. Несмотря на значительное количество предложенных теорий развития синдрома, причины и детали механизмов его возникновения полностью не раскрыты (табл. 2).

Рассматривая патогенетические варианты формирования СПКЯ, нельзя не упомянуть исследование V. Insler (1993 г.), согласно которому были предложены две модели формирования данного синдрома. Так, у пациенток с ожирением ГИ вызывает избыточную продукцию андрогенов через рецепторы ИФР-1, которые, действуя в синергизме с ЛГ, вызывают повышение активности цитохрома P450c17 α — основного фермента, контролирующего синтез андрогенов. У пациенток с нормальной массой тела относительное повышение концентрации ГР стимулирует избыточную продукцию ИФР-1. В результате данного взаимодействия синергизм с ЛГ приводит к гиперпродукции андрогенов по тому же механизму, что и у пациенток с ожирением. Повышение концентрации андрогенов вызывает изменения функциональной активности гипоталамических центров, приводя к нарушению секреции гонадотропинов и типичным для СПКЯ изменениям.

В настоящее время ведутся поиски генетических маркеров СПКЯ. Семейное накопление случаев СПКЯ позволяет предположить наличие генов-кандидатов

Таблица 2. Основные теории патогенеза СПКЯ

Теория	Первичный дефект	Природа нарушений	Механизм
<i>Центральная</i>	Повышенная частота и амплитуда секреции ЛГ	<ul style="list-style-type: none"> Первичное нарушение частоты пульс-секреции ГнРГ Сенсibilизация рецепторов к действию ГнРГ под влиянием эндогенных опиоидов Подавление дофаминэргической регуляции высвобождения ЛГ 	Повышение секреции ЛГ, приводящее к гиперандрогении
<i>Периферическая (овариальная или надпочечниковая)</i>	<ol style="list-style-type: none"> Первичный яичниковый или надпочечниковый дефект, приводящий к гиперпродукции андрогенов и ановуляции Дефицит ингибина В 	<ul style="list-style-type: none"> Гипертрофия клеток теки яичников Стероидные и митогенные аномалии клеток гранулезы <p>Локальная стимуляция фолликулогенеза ингибином В, синтезирующимся в клетках гранулезы</p>	<p>Нарушение регуляторной функции фермента P450c17α в яичниках и надпочечниках, аутокринных и паракринных местных дефектов наряду с нарушениями воздействия ФСГ на яичники</p> <p>Ановуляция вследствие дефицита ингибина В</p>
<i>Инсулиновая/ИФР</i>	<p>Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия</p> <p>Повышение уровня свободного ИФР-1 и ИФР-2</p>	<ul style="list-style-type: none"> Пострецепторный дефект действия инсулина Системная и локальная гиперпродукция свободных ИФР 	<ul style="list-style-type: none"> Повышение содержания свободных фракций андрогенов в результате снижения синтеза ГСПС при GI Прямая стимуляция синтеза андрогенов в яичнике Синергизм действия инсулина и ЛГ приводит к стимуляции тека-клеток, ГА и кистозной дегенерации фолликулов, оказывает действие, аналогичное ЛГ, на яичники, стимулируя избыточную продукцию андрогенов в тека-клетках

Примечание. ЛГ — лютеинизирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ГСПС — гормон, связывающий половые стероиды (SHBG); GI — гиперинсулинемия; ГА — гиперандрогения.

данной патологии. Изучение семейно наследуемых случаев СПКЯ важно для понимания широкого фенотипического спектра столь гетерогенной патологии, а также для выявления генов предрасположенности к ней. В литературе описаны случаи возникновения синдрома поликистозных яичников у родных сестер и даже у однояйцовых близнецов, а также у матерей и дочерей. Изучая семейный анамнез больных, страдающих гирсутизмом, D. Ferriman и A.W. Purdie отметили у мужчин в этих семьях раннее облысение, которое является заболеванием, поражающим оба пола при измененной доминантной наследственности, а у женщин — поликистозные яичники, передача которых идет по мужской линии. Исходя из вышеизложенного, СПКЯ можно рассматривать как фенотипическое выражение различных хромосомных конституций, что в свою очередь определяет гетерогенность клинических проявлений синдрома. Кроме того, дерматоглифическое обследование пациенток с СПКЯ и рожденных ими детей подтвердило определенную роль наследственного фактора в возникновении рассматриваемой патологии. Так, характер папиллярного рисунка на пальцах рук обследованных соответствовал женскому, а показатели гребневого ладонного счета и величина угла, образованного соединением проксимального и дистального трирадиусов — мужскому фенотипам; гребневой пальцевой счет отличался от показателей для здоровых мужчин и женщин

более низкими значениями. Кожный же рисунок отцов не отличался от идеального мужского. У девочек, родившихся у пациенток с СПКЯ после проведенного лечения, показатели гребневого ладонного и пальцевого счета не отличались от материнских, тогда как у мальчиков количество ульнарных петель соответствовало мужскому, а количество дуг — женскому фенотипу, а радиальные петли и завиток встречались реже, чем у здоровых мужчин. Полученные данные свидетельствуют о том, что формирование кожного рисунка ладоней у потомства больных с СПКЯ, как и наследование энзимного дефекта в ткани яичников, по-видимому, возникает в результате воздействия аномальных генетических факторов у плодов обоего пола. Результаты описанных наблюдений согласуются с точкой зрения ряда авторов, отмечающих, что СПКЯ может наследоваться не только по женской, но и по мужской линии.

Морфологические изменения яичников при СПКЯ очень типичны.

Макроскопически данные изменения характеризуются одно- или двухсторонним увеличением размеров яичников и утолщением слоя коркового вещества, под которым располагаются множественные мелкие кисты, не превышающие в диаметре 10 мм.

При микроскопии выявляются склероз и утолщение белочной оболочки; кистозная атрезия фолликулов, в которых внутренняя оболочка представлена несколь-

кими слоями нелютеинизированных клеток гранулезы, а в ряде случаев слой гранулезы в атретических фолликулах отсутствует полностью; лютеинизация клеток наружной оболочки (клетки внутренней теки) кистозно-атретических фолликулов; отсутствие или редкое обнаружение желтых и белых тел.

У 80% пациенток с СПКЯ выявляется диффузная гиперплазия интерстициальной ткани коркового вещества яичников (*стромальный гипертекоз*).

Стромальный текоматоз яичников, при котором развивается выраженная гиперплазия интерстициальной ткани яичников с появлением в ней групп гипертрофированных эпителиоидных тека-клеток, формирующих очаги текоматоза различной формы и величины, в настоящее время *выделен в качестве особой морфологической формы СПКЯ*.

Клинические проявления СПКЯ чрезвычайно разнообразны. Клиническая картина в значительной степени варьирует в зависимости от возраста, наличия ожирения и метаболических нарушений. Даже при одной и той же массе тела клиническая симптоматика заболевания весьма индивидуальна. С одной стороны, заболевание может не иметь явных клинических симптомов и проявляться только в виде ановуляторного бесплодия. С другой стороны — симптоматика СПКЯ может быть настолько яркой, что будет «имитировать» картину гормонпродуцирующей опухоли, а пациентки будут предъявлять жалобы, типичные для вирильного синдрома. Существенные трудности клинической диагностики СПКЯ обусловлены низкой диагностической ценностью большинства симптомов, ни один из которых не является исключительной принадлежностью СПКЯ. В то же время, несмотря на вариабельность, именно клиническая картина является его основным диагностическим критерием. Лабораторные и инструментальные методы диагностики имеют при этом второстепенное значение.

Ранее представление о клинических и лабораторных проявлениях СПКЯ складывалось из следующих составляющих:

- *аменорея* или олиго-, опсоменорея — полное отсутствие менструаций или нерегулярные, редкие болезненные менструации, которые могут быть как патологически скудными, так и чрезмерно обильными;
- *бесплодие*, являющееся, как правило, результатом ановуляции;
- *центральное ожирение* — «паукообразное» или «в форме яблока» ожирение по мужскому типу, при котором основная масса жировой ткани концентрируется внизу живота и в брюшной полости;
- *гирсутизм* — избыточный рост волос по мужскому типу;
- *андрогенная алопеция* (существенное облысение или выпадение волос по мужскому типу с залысынами по бокам лба, выше линии лба, на макушке);
- *акне*, жирная кожа, *себорея*;

- *акантоз* (темные пигментные пятна на коже, от светло-бежевого до темно-коричневого или черного);
- *стрии* (растяжки) на коже живота, обычно как последствие быстрой прибавки массы тела;
- *психические нарушения* в виде депрессии, дисфории (раздражительность, нервозность, агрессивность);
- *увеличение объема яичников*;
- *повышенная концентрация* в сыворотке крови *андрогенов*, в особенности свободных фракций тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата;
- *гиперинсулинемия* (повышенный уровень инсулина в крови натощак), нарушение толерантности к глюкозе, признаки инсулинорезистентности тканей при тестировании по методу сахарной кривой.

В настоящее время благодаря рекомендациям консенсуса Симпозиума рабочей группы ESHRE/ASRM (2003 г.) задача клиницистов существенно упростилась. Для вынесения заключения о наличии СПКЯ достаточно наличия любых двух критериев из трех приведенных:

- нарушения менструального цикла с ановуляцией;
- клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении;
- наличие поликистозных яичников по данным УЗИ-исследования.

В то же время, учитывая, что *СПКЯ является диагнозом исключения*, нельзя не остановиться на заболеваниях, протекающих со сходной клинической симптоматикой (табл. 3).

Хотя круг перечисленных состояний достаточно велик, их суммарный вклад в структуру случаев гиперандрогенной ановуляции существенно уступает СПКЯ по распространенности. Тем не менее этиологическое своеобразие этих заболеваний требует дифференцированной патогенетической терапии, во многом отличающейся от таковой при СПКЯ.

В связи с этим принято решение о необходимости рутинного (обязательного) исследования ряда гормональных параметров в сыворотке крови, по нормальным концентрациям которых у пациенток с 2—3 клиническими критериями, подозрительными на наличие СПКЯ, можно исключить иные варианты патологии и окончательно идентифицировать СПКЯ как таковой (см. табл. 3). В их число включены 17-гидроксипрогестерон, тиреотропный гормон, пролактин, кортизол. Кроме того, крайне важной представляется особая клиническая настороженность во избежание опасности диагностической ошибки, связанной с пропуском достаточно редких, но наиболее грозных и потенциально фатальных заболеваний надпочечников или яичников (гиперкортицизм, вирилизирующая опухоль).

С практической точки зрения наиболее простым и надежным *способом установления гиперандрогении* является клиническое выявление ее признаков путем полуколичественной (балльной) оценки гирсутизма (патологического оволосения на андрогензависимых

Таблица 3. **Дифференциальный диагноз СПКЯ от других причин гиперандрогении**

Гиперандрогенные состояния	Основные «маркеры»	Примечания
Идиопатический гирсутизм	Rt + «мужской анамнез» ^а	а — родственники-мужчины с ранним началом облысения (андрогенной алопеции) и/или с семейным типом избыточного оволосения по мужской линии
Неклассический вариант ВДКН	17-оксипрогестерон ^б	б — дискриминационный порог выше 2—3 мкг/л (6,9—10,4 нмоль/л)
Гиперпролактинемический гипогонадизм	ПРЛ	
Первичный гипотиреоз	ТТГ	
Вирилизирующие опухоли	Клиника ^в + «объем» Н/Я ^г	в — вирилизация наружных половых органов и гортани (клиторомегалия, ларингомегалия, барифония); г — при визуализации надпочечников и яичников
Тотальный гиперкортицизм	Клиника ^д + кортизол	д — «кушингоидизация» внешности с перераспределением жира по верхнему типу + стероидные стрии, плетора, геморрагии, остеопороз.

Примечание. ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников; ПРЛ — пролактин; ТТГ — тиреотропный гормон.

участках лица, туловища и конечностей по шкале D. Ferriman и J. Gallwey) с учетом наличия простых угрей (*acne vulgaris*) и/или облысения по мужскому типу (андрогенной алопеции). В этих случаях лабораторная верификация избытка андрогенов в крови (моче) не нужна.

В редких случаях для идентификации «безгирсутной» формы СПКЯ оправданно дополнительное гормональное исследование, направленное на установление повышенного содержания мужских половых гормонов в сыворотке крови (бессимптомной гиперандрогении). В подобной ситуации наиболее информативным является расчетный метод оценки индекса свободного тестостерона как результата деления стократной величины уровня общего тестостерона на уровень глобулина, связывающего половые гормоны. Важно отметить, что при гиперандрогенных состояниях прямое определение содержания свободного тестостерона, как и определение концентрации общего тестостерона и андростендиона в сыворотке крови, в современной практике не рекомендуется.

Измерение концентрации дегидроэпиандростерона-сульфата в сыворотке крови целесообразно лишь в редких случаях, для идентификации асимптоматической гиперандрогении, но только не для дифференциальной диагностики СПКЯ с первично-надпочечниковой патологией (адреногенитальным синдромом).

Изучение ренальной экскреции мочевых метаболитов андрогенов (суммарных 17-кетостероидов и их фракций) вообще не обсуждается ввиду их крайне низкой информативности и неудовлетворительной воспроизводимости.

Несмотря на распространенную точку зрения, определение концентрации в сыворотке крови лютеинизирующего гормона (ЛГ) имеет невысокую диагностическую ценность. Известно, что две трети пациенток с СПКЯ имеют абсолютное повышение содержания ЛГ в циркулирующей крови, что обусловлено избыточной амплитудой и/или учащением его выбросов в системный кровоток. Относительное повышение concentra-

ции ЛГ по сравнению с нормальным низким уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), исходя из так называемого гонадотропного индекса (ЛГ/ФСГ > 2), диагностируется у 95% пациенток с СПКЯ. При этом согласно рекомендациям консенсуса Симпозиума рабочей группы ESHRE/ASRM (2003 г.), проводить оценку данного маркера-индикатора предлагается в качестве *необязательного вторичного критерия* в диагностически не ясных случаях, особенно у худых пациенток с аменореей, а также с исследовательской целью в научных проектах.

Чрезвычайно важная роль в диагностике СПКЯ отводится такому вспомогательному методу диагностики, как ультразвуковое исследование (УЗИ). В настоящее время сонографическая верификация овариального поликистоза выделена в качестве одного из возможных критериев диагноза СПКЯ. В то же время нельзя забывать, что интерпретация данного критерия возможна только в совокупности с клинической оценкой репродуктивного статуса пациентки (менструально-овуляторной дисфункции яичников) и/или клинических (реже — лабораторных) признаков гиперандрогении. По этой причине окончательное заключение о наличии СПКЯ может быть сформулировано только клиницистом, тогда как описание ультразвуковой картины подозрительной морфологии без учета анамнестических и клинико-лабораторных данных не дает права для постановки данного диагноза и тем более для назначения любого лечебного вмешательства.

Учитывая высокую диагностическую ценность УЗИ в диагностике СПКЯ, разработано детализированное руководство для специалистов УЗ-диагностики, основные положения которого приведены в таблице 4.

Для клиницистов, оценивающих данные инструментальные признаки, крайне важно назначать УЗ-исследование малого таза на 3—5-й день менструального цикла (синхронно с гормональным обследованием), а также понимать главное требование, предъявляемое к его протоколу — обязательное измерение в максимальном сечении всех трех линейных размеров каждого

Таблица 4. **Ультразвуковая семиотика поликистозных яичников (ПКЯ): дефиниции Международного консенсуса**

Дефиниции
<p>1. ПКЯ должны иметь хотя бы один из следующих признаков: либо 12 фолликулов и более, имеющих диаметр 2—9 мм, либо увеличение овариального объема ($> 10 \text{ см}^3$). При наличии доминантного фолликула ($> 10 \text{ мм}$) или желтого тела УЗ-исследование необходимо повторить во время следующего менструального цикла.</p> <p>2. Субъективное впечатление о ПКЯ не должно заменять настоящую дефиницию. Нельзя пропускать описание распределения фолликулов, так же как повышения эхогенности стромы и/или объема. Хотя последнее специфично для ПКЯ, в клинической практике измерение овариального объема является хорошим аналогом количественной оценки стромы.</p> <p>3. Только тот яичник, который удовлетворяет настоящему определению или отвечает хотя бы одному из перечисленных выше критериев, определяется как ПКЯ. При наличии доминантного фолликула ($> 10 \text{ мм}$) или желтого тела УЗ-исследование необходимо повторить во время следующего менструального цикла. Наличие патологической кисты или асимметрии яичников, которое может указывать на гомогенную кисту, требует дальнейшего обследования.</p> <p>4. Настоящее определение неприменимо к женщинам, принимающим пероральные контрацептивные препараты, в связи с тем, что размер яичников уменьшается даже при возможном сохранении «поликистозного» вида.</p> <p>5. Женщина, имеющая ПКЯ в отсутствие нарушения овуляции или гиперандрогении (бессимптомные ПКЯ), не должна рассматриваться как имеющая СПКЯ до дальнейшего прояснения ситуации.</p> <p>6. Наряду с особой ролью в диагностике ПКЯ, проведение УЗ-исследования целесообразно для прогнозирования окончательной фертильности у пациенток с СПКЯ (ответная реакция на прием кломифена цитрата, риск синдрома гиперстимуляции яичников, принятие решения о зрелости яйцеклеток <i>in vitro</i>). Установлено, что появление ПКЯ в отсутствие явных признаков СПКЯ возможно у женщин, подвергшихся стимуляции яичников в ходе программ вспомогательных репродуктивных технологий. УЗ-исследование позволяет также проводить скрининг гиперплазии эндометрия.</p> <p>7. Необходимо соблюдать следующие технические рекомендации:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Требуется высококлассное оборудование, которым должен управлять адекватно обученный персонал. • При возможности необходимо отдавать предпочтение трансвагинальному доступу, особенно у тучных пациенток. • Регулярно менструирующие женщины должны обследоваться в раннюю фолликулярную фазу (3—5-й день цикла), а женщины с опсо-/аменореей — в случайный день или на 3—5-й день после начала прогестаген-индуцированного кровотечения. • При наличии доминантного фолликула ($> 10 \text{ мм}$) или желтого тела УЗ-исследование необходимо повторить во время следующего менструального цикла. • Расчет овариального объема необходимо проводить с использованием упрощенной формулы для вытянутого эллипсоида ($0,5 \times \text{длина} \times \text{ширину} \times \text{толщину}$). • Подсчет фолликулов должен проводиться как в продольном, поперечном, так и в переднезаднем сечениях яичников. Размер фолликулов должен выражаться как средний диаметр, измеренный в трех срезах.

Примечание. Применимость трехмерной эхографии, доплерографии и магнитно-резонансной томографии для определения ПКЯ до настоящего времени в достаточной мере не установлена и должна ограничиваться научными исследованиями.

яичника. Только эти результаты позволяют по простой формуле максимально точно устанавливать реальное увеличение их объема.

Говоря о СПКЯ, нельзя обойти молчанием частое сочетание данной патологии с метаболическим синдромом (МС). Ключевым патогенетическим звеном выявляемых при СПКЯ нарушений являются *инсулинорезистентность* (ИР) и *гиперинсулинемия* (ГИ). Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину в среднем на 50% выявляется при СПКЯ как минимум в 2—3 раза чаще, чем в общей популяции. Причем этот феномен носит универсальный характер и присущ данной патологии независимо от наличия и степени выраженности ожирения — как тучным, так и худым пациентам любого возраста. Возраст и величина избытка массы тела определяют только распространенность и интенсивность инсулинорезистентности на уровне печени, жировой и мышечной ткани. Рефрактерность к инсулину этих клеток влечет за собой компенсаторное увеличение продукции гормона поджелудочной железой — гиперинсулинемию, которая запускает массу неблагоприятных дисметаболических нарушений (со стороны углеводного и липидного обмена). Важно отметить, что при этом чувствительность к инсулину в андрогенпродуцирующих структурах яичников и надпочечников не страдает, что приводит к увеличению выработки андрогенов в ответ на компенсаторную гиперинсулинемию и усугублению клинических проявлений гиперандрогении. Таким образом, при рассмотрении СПКЯ *впервые заявлена как патофизиологическая*, так и *клиническая роль инсулинорезистентности*. Учитывая известные сложности в лабораторной идентификации ИР по прямым параметрам продукции инсулина, на современном этапе практическая диагностика нарушений углеводного обмена рекомендована только при наличии дополнительных факторов метаболического риска — пациенткам с СПКЯ, имеющим ожирение и/или отягощенную наследственность по сахарному диабету типа 2.

Вместе с тем следует отметить, что состоявшийся всего лишь через полгода после симпозиума в Роттердаме Первый Всемирный конгресс по инсулинорезистентности (21—22 ноября 2003 г., Лос-Анджелес, США) рассмотрел рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов, согласно которым при СПКЯ независимо от других факторов клинико-анамнестического риска и без проведения гормонального анализа инсулинорезистентность может быть установлена по наличию хотя бы 2 из 4 суррогатных признаков — по повышению уровня триглицеридов, снижению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, артериальной гипертензии, гипергликемии натощак или через 2 ч после углеводной нагрузки (табл. 5).

Исходя из вышеизложенного, можно констатировать, что в целом диагностика СПКЯ стала более доступной, более дешевой, более точной и менее инвазивной. Столь выраженная положительная динамика

Таблица 5. *Современные дефиниции инсулинорезистентности*

Всемирная Организация Здравоохранения: метаболический синдром (1999 г.)	Американский колледж эндокринологии/Американская ассоциация клинических эндокринологов	Международная федерация диабета (IDF)
<p>Диабет, нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе или инсулинорезистентность по НОМА и 2 или более из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none">• окружность талии/окружность бедер > 90 см у мужчин, > 85 см у женщин;• триглицериды сыворотки ≥ 150 мг% (1,74 ммоль/л) или холестерин липопротеидов высокой плотности < 35 мг% (0,9 мМ/л) у мужчин, < 39 мг% (1 мМ/л) у женщин;• скорость альбуминурии > 20 мкг/мин;• артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст. <p>EGIR: синдром инсулинорезистентности (1999 г.) Гиперинсулинемия натощак (выше 75 перцентили нормы) и 2 или более из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none">• гликемия натощак $\geq 6,1$ мМ/л, но диабета нет;• артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст. или лечение по поводу гипертензии;• триглицериды > 172 мг% (2 мМ/л) или холестерин липопротеидов высокой плотности < 40 мг% (1 мМ/л) или лечение по поводу дислипидемии;• окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин. <p>АТР III: метаболический синдром (2001 г.): наличие 3 или более из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none">• окружность талии > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин;• триглицериды сыворотки ≥ 150 мг% (1,74 ммоль/л);• холестерин липопротеидов высокой плотности < 40 мг% (1 ммоль/л) у мужчин, < 50 мг% (1,3 ммоль/л) у женщин;• артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.;• глюкоза в сыворотке крови $\geq 6,1$ мМ/л.	<p>Синдром инсулинорезистентности (2003 г.): наличие 1 или более из следующих факторов:</p> <ul style="list-style-type: none">• наличие кардиоваскулярного заболевания, артериальной гипертензии, СПКЯ, неалкогольного жирового гепатоза или черного акантоза;• в семейном анамнезе наличие сахарного диабета типа 2, артериальной гипертензии или кардиоваскулярной патологии;• в анамнезе наличие гестационного диабета или интолерантности к глюкозе;• небелая раса;• малоподвижный образ жизни;• индекс массы тела > 25 кг/м² и/или окружность талии > 100 см у мужчин, > 87,5 см у женщин;• возраст > 40 лет <p>и 2 или более из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none">• триглицериды > 150 мг% (1,74 ммоль/л);• холестерин липопротеидов высокой плотности < 40 мг% (1 ммоль/л) у мужчин, < 50 мг% (1,3 ммоль/л) у женщин;• артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.;• гипергликемия натощак 6,1—6,9 мМ/л или через 120 мин после нагрузки глюкозой 7,8—11,1 мМ/л (диабет исключен).	<p>Метаболический синдром (2004 г.) — наличие абдоминального ожирения в сочетании с любыми двумя приведенными факторами риска:</p> <ul style="list-style-type: none">• окружность талии > 94 см у мужчин европеоидной расы; > 80 см у женщин с учетом этнических особенностей для других групп;• триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) или специфическое лечение данного нарушения;• ЛПВП < 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл) у мужчин; < 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл) у женщин или специфическое лечение данного нарушения;• артериальное давление систолическое ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое ≥ 85 мм рт. ст., или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии;• глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) или ранее диагностированный СД типа 2*.

Примечание. ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; АТР III — Adult Treatment Panel, third report — Экспертная панель по обнаружению, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых (третий отчет); EGIR — European Group for the Study of Insulin Resistance — Европейская группа по исследованию инсулинорезистентности; НОМА — homeostasis model assessment — модель оценки гомеостаза.

* При гликемии натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) рекомендуется проведение ПГТТ, не являющегося необходимым для установления диагноза МС.

была достигнута благодаря внедрению в алгоритм обследования пациенток с гиперандрогенным бесплодием метода УЗ-исследования малого таза и изъятия из этого арсенала ряда неинформативных гормональных параметров.

В то же время, рассматривая СПКЯ в рамках проявлений МС, необходимо помнить, что пациентки, страдающие данными патологическими состояниями, должны быть отнесены к группе высокого риска по развитию таких осложнений, как:

- гиперплазия эндометрия и рак эндометрия 1-го типа;
- рак молочной железы;
- ожирение;
- инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа;
- артериальная гипертензия;
- тромбозы, тромбоэмболии;
- дислипидемия (нарушение обмена холестерина и триглицеридов с возможным развитием атеросклероза сосудов);
- заболевания сердечно-сосудистой системы, инфаркт миокарда, инсульт.

Для акушеров-гинекологов наиболее грозным осложнением СПКЯ является рак эндометрия. Дело в том, что хроническая ановуляция и сопутствующая ей, как правило, относительная гиперэстрогения исключают развитие секреторной трансформации эндометрия. Данную особенность следует отнести к числу типичных проявлений СПКЯ. Именно чрезмерная стимуляция эндометрия эстрогенами, а также высокая чувствительность эндометрия к эстрогенам на фоне ИР обуславливают высокий риск развития атипичической гиперплазии или рака эндометрия, частота которых среди больных с СПКЯ составляют 10—19,5 и 12—25% соответственно. Кроме того, хорошо известна и общность особенностей патогенеза заболевания при СПКЯ и раке эндометрия. Это нарушения овуляции, жирового и углеводного обмена, гиперплазия как стромы яичников, так и эндометрия.

Риск развития предрака и рака эндометрия существенно возрастает при наличии у больных с СПКЯ таких заболеваний, как гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперкортицизм. Не менее важное значение имеет и длительность существования подобных нарушений. Таким образом, необходимость исследования состояния эндометрия до начала лечения больных с СПКЯ и проведение повторного контроля в ближайшие и отдаленные сроки после его окончания не вызывает никаких сомнений.

Современная идеология терапии СПКЯ

Индивидуальная тактика ведения конкретной пациентки с СПКЯ нередко зависит не только от установленного нозологического варианта патологии, но и от текущей жизненной ситуации в семье, планирующей беременность. В данной связи терапию СПКЯ можно условно разделить на основную, или базовую, и ситуационную. Под базовой терапией следует понимать длительную комплексную реабилитационную программу и планомерную подготовку пациентки с СПКЯ к беременности. Ситуационная терапия предполагает неотложное решение вопроса о восстановлении фертильности по желанию пациентки.

Кроме того, при назначении любого вида терапии следует четко формулировать ее цели, которые заключаются:

- в восстановлении овуляторного менструального цикла и фертильности;
- устранении проявлений андрогензависимой дерматопатии;
- нормализации массы тела и коррекции метаболических нарушений;
- предупреждении поздних осложнений.

В настоящее время арсенал помощи пациенткам с СПКЯ представлен большой фармакотерапевтической группой мощных лекарственных средств, оказывающих специфические и принципиально отличные воздействия на различные патогенетические звенья заболевания. Индивидуальный комплекс мероприятий необходимо разрабатывать с учетом наличия инсулинорезистентности, образа пищевого поведения и вредных привычек. При этом базовая терапия СПКЯ предусматривает два основных сценария лечения в зависимости от ИМТ больных. В соответствии с рекомендациями (1998 г.) Национального Института Здоровья США (The National Institutes of Health — NIH), оптимальными значениями ИМТ следует считать 18,5—24,9 кг/м², приемлемыми 25—27 кг/м², а ИМТ более 30 кг/м² следует трактовать как ожирение.

У пациенток с ожирением лечение следует начинать с *нормализации массы тела*. Именно снижение массы тела приводит к восстановлению или улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину. Снижение массы тела на 5—10% сопровождается уменьшением висцеральной прослойки жира на 30%, что в течение 6 мес приводит к спонтанному восстановлению овуляции у 55—85% больных с СПКЯ.

При отсутствии эффекта от мероприятий, направленных на нормализацию массы тела, к лечению больных с СПКЯ необходимо присоединять лекарственные препараты, направленные на *коррекцию метаболических нарушений (ИР и ГИ)*. Назначение препаратов, увеличивающих чувствительность к инсулину, следует рассматривать как один из методов подготовки к восстановлению фертильности. Именно использование препаратов данной группы позволяет прервать формирование порочного круга «ИР — компенсаторная гиперинсулинемия» (табл. 6).

Следует сразу оговориться, что лекарственные препараты групп метформина и глитазонов хотя и показаны абсолютному большинству пациенток с СПКЯ, но не всем. Совершенно очевидно, что для отбора на терапию инсулинсенситизирующими лекарственными средствами явное преимущество имеют только лица, удовлетворяющие критериям периферической рефрактерности к инсулину.

В группе сенситайзеров инсулина российским врачам наиболее знаком препарат метформин в дозах 500 и 850 мг. Он стал привычным не только для эндокринологов (при терапии сахарного диабета типа 2), но и для гинекологов-эндокринологов. Именно с этого препарата началась история лечения СПКЯ сенситайзерами в нашей стране. Метформин назначают 1—3 раза в

Таблица 6. *Препараты, модифицирующие чувствительность к инсулину, и механизмы их действия*

Препарат	Метформин	Глитазоны	D-chiro-inositol	Акарбоза
Основной механизм действия	Замедление резорбции углеводов в кишечнике; снижение периферической ИР; подавление глюконеогенеза в печени	Снижение периферической ИР; подавление глюконеогенеза в печени	Снижение периферической ИР; подавление глюконеогенеза в печени	Замедление резорбции углеводов в кишечнике
Эффект	Снижение уровня ИРИ; нормализация липидных фракций; снижение агрегации тромбоцитов; улучшение фибринолиза			Снижение уровня глюкозы в крови после приема пищи
Коммерческое название	Сиофор, метфогамма, глюкофаж, глиформин, багомет, дианормет	Резулин, пиоглар, авандия, актос	D-пинитол	Глюкобай

сутки в дозировке, не превышающей 2,25 г. Продолжительность лечения определяется его эффективностью. Через 3—6 мес терапии овуляция восстанавливается у 55% пациенток с СПКЯ, через 6 мес и более — у 77%. При назначении метформина следует помнить о его феномене потенцировать эффекты кломифена.

Из группы глитазонов в настоящее время успешно применяют пиоглитазон и розиглитазон. Пиоглитазон назначают 1 раз в сутки, суточная доза 30 мг. Препараты глитазонов эффективны у больных, резистентных к метформину.

D-chiro-inositol является медиатором действия инсулина на пострецепторном уровне. Препарат назначают в дозировке 1200 мг/сут в течение 6 нед. При данном режиме овуляция достигается у 87% пациенток с СПКЯ и ожирением. В настоящее время интерес к использованию данного препарата снижен.

У пациенток с СПКЯ на фоне нормальной массы тела целесообразно начинать лечение со стимуляции овуляции.

Стимуляцию овуляции целесообразно проводить после исключения трубного и мужского факторов бесплодия. В настоящее время большинство клиницистов на первом этапе индукции овуляции применяют кломифен.

Стимуляцию овуляции кломифеном проводят с 5-го по 9-й день менструального цикла, назначая препарат в дозировке 50 мг в день. При использовании данной схемы повышение уровня гонадотропинов, индуцированное кломифеном, происходит после завершения выбора доминантного фолликула. Более раннее назначение препарата может стимулировать развитие множества фолликулов и увеличивать риск многоплодной беременности. При отсутствии овуляции дозу кломифена можно увеличивать на 50 мг в каждом последующем цикле, достигая суммарной дозы 150 мг в сутки. Отсутствие овуляции при использовании максимальной дозы препарата в течение 3 мес позволяет рассматривать пациентку как резистентную к кломифену. В качестве критериев эффективности стимуляции овуляции могут служить: восстановление регулярных менструальных циклов с гипертермической базальной температурой в течение 10—12 дней второй фазы, уровень прогестерона в сыворотке крови в середине второй фазы цикла

15 нг/мл и более, преовуляторный пик ЛГ, а также УЗИ-признаки овуляции на 13—15-й день цикла — наличие доминантного фолликула не менее 18 мм и толщина эндометрия не менее 8—10 мм. Потенцирование эффекта кломифена может быть вызвано применением препаратов ЛГ или оказывающих синергическое действие препаратов хорионического гонадотропина человека — ХГЧ (профази, прегнил), которые обеспечивают необходимый овуляторный пик ЛГ. Для этого достаточно ввести от 5 до 10 тыс. ЕД ХГЧ или рекомбинантного ЛГ в дозе 15—30 тыс. ЕД. После введения препаратов овуляция происходит через 36—48 ч. Важно помнить, что раннее назначение ХГЧ может приводить к преждевременной лютеинизации незрелого фолликула, а позднее — к лютеолитическому эффекту. При лечении кломифеном следует также помнить о наличии у препарата антиэстрогенных эффектов.

Частота индукции овуляции при лечении кломифеном составляет 60—65%, а наступления беременности — 35—40%.

При резистентности к кломифену назначают *гонадотропные препараты* — прямые стимуляторы овуляции (пергонал, хумегон). Важно отметить, что гонадотропины используются в качестве препаратов второго ряда при неэффективности кломифена. Для стимуляции овуляции больным с СПКЯ, как правило, назначают схемы монотерапии гонадотропинами с введением триггеров овуляции. Основным осложнением применения гонадотропинов у пациенток с СПКЯ является синдром гиперстимуляции яичников, что ставит врача перед выбором между эффективностью и безопасностью. При стимуляции овуляции гонадотропинами частота наступления беременности повышается до 60%.

Альтернативой медикаментозным методам стимуляции овуляции может служить *клиновидная резекция яичников*. Данный хирургический метод стимуляции овуляции являлся наиболее распространенным до появления кломифена. Эффективность хирургического вмешательства при СПКЯ была установлена эмпирически, однако на протяжении более 30 лет оставалась единственным методом лечения данного контингента больных. Операция проводилась лапаротомическим доступом и заключалась в удалении до 75% овариальной ткани. Причины эффективности и восстановления

нормальной функции яичников при резком уменьшении фолликулярного пула до настоящего времени не объяснены. По-видимому, патофизиологические механизмы клиновидной резекции яичников в стимуляции овуляции могут быть обусловлены уменьшением объема стероидпродуцирующей стромы.

Оперативное лечение лапаротомическим доступом сопровождается развитием спаечного процесса у 40—80% больных, что значительно снижает частоту наступления беременностей в данной группе. Так, если овуляция восстанавливается у 90% пациенток, то беременность наступает не более чем у 60%.

В последние годы интерес к хирургическому лечению СПКЯ снова возрос в связи с широким внедрением в практику эндоскопических методов. Использование лапароскопии не только позволяет минимизировать инвазивное вмешательство, но и значительно снижает риск образования спаек. Важными преимуществами лапароскопической резекции являются отсутствие риска гиперстимуляции, наступления многоплодной беременности и возможность ликвидации часто сопутствующего перитонеального фактора бесплодия.

Помимо клиновидной резекции, при лапароскопии можно производить каутеризацию яичников при помощи различных видов энергии (термо-, электро-, лазерной), которая основана на разрушении стромы точечным электродом. В каждом яичнике производится от 15 до 25 отверстий-насечек на глубину 7—10 мм. Помимо каутеризации яичников существует метод демедуляции, суть которого заключается в удалении преимущественно стромальной ткани яичника с последующей коагуляцией зоны оперативного вмешательства. Преимуществом данного метода является сохранение фолликулярного аппарата яичников. Разработан малотравматичный метод трансвагинальной вапоризации яичников под контролем УЗИ. Важно отметить, что все вышеупомянутые методы хирургического вмешательства у больных с СПКЯ имеют практически одинаковую результативность. Частота восстановления овуляции составляет 78,8%, а наступления беременности — 58,5%.

При сопоставлении эффективности хирургического и медикаментозного лечения СПКЯ были получены обескураживающие результаты. Так, установлено, что назначение сенситайзеров инсулина, в частности метформина, более эффективно при восстановлении фертильности, чем лапароскопическая каутеризация яичников, особенно при резистентности к кломифену у пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела. Кроме того, эффективность лапароскопической каутеризации яичников с целью индукции овуляции сопоставима с таковой при назначении гонадотропинов.

Несмотря на высокую частоту восстановления овуляции и наступления беременности на фоне медикаментозного и хирургического лечения СПКЯ, большинство клиницистов отмечают рецидив клинической симптоматики синдрома в течение 5 лет после достижения желаемого результата.

Проведение *профилактических мероприятий*, направленных на предупреждение *рецидива СПКЯ*, приобретает особую важность в свете высокого риска развития у пациенток данной группы гиперпластических процессов эндометрия. С этой целью наиболее целесообразно назначать монофазные комбинированные оральные контрацептивы (КОК), такие как марвелон, фемоден, диане-35, мерсилон, ярина. При плохой переносимости КОК, часто наблюдающейся у пациенток с избыточной массой тела, можно рекомендовать прием гестагенов во вторую фазу менструального цикла. К препаратам выбора следует отнести дюфастон (20 мг с 16 по 25-й день цикла), медроксипрогестерона ацетат (МПА) (по 10—20 мг с 16 по 25-й день цикла), оксипрогестерона капронат (17-ОПК) (12,5% масляный раствор в/м на 16 и 21-й день цикла по 125—250 мг).

Назначение КОК или гестагенов с целью регуляции менструального цикла, уменьшения гирсутизма и профилактики гиперпластических процессов эндометрия должно быть также рекомендовано пациенткам с СПКЯ, не планирующим беременность.

Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин с СПКЯ

При выявлении гиперплазии эндометрия, подтвержденной гистологически, в качестве *первого этапа* терапии целесообразно использовать эстроген-гестагенные и гестагенные препараты. У пациенток с ожирением более предпочтительно назначение чистых гестагенов. Гормонотерапия гиперпластических процессов эндометрия предусматривает центральный и местный механизмы действия препарата. Центральный механизм заключается в подавлении гонадотропной функции гипофиза, что приводит к торможению фолликулогенеза в яичниках и снижению в результате этого эндогенного синтеза стероидов. Местное действие гормонального препарата сводится к развитию гипопластических процессов в эндометрии. Из эстроген-гестагенных препаратов применяют монофазные оральные контрацептивы (бисекурин, марвелон, фемоден, мерсилон), которые назначают по 1 таблетке в день с 5 по 25-й день менструального цикла в течение 6 мес. Из препаратов группы гестагенов наиболее широко используют норколут (5—10 мг в день) или медроксипрогестерона ацетат (20 мг в день) в режиме с 16 по 26-й день менструального цикла. При рецидивирующих гиперпластических процессах эндометрия, аденоматозе показана терапия гестагенами в непрерывном режиме (провера по 250 мг 2—3 раза в неделю) в течение 6 мес с проведением контрольного диагностического выскабливания стенок полости матки через 3 и 6 мес от начала лечения. Перспективным в лечении аденоматоза у пациенток с СПКЯ репродуктивного возраста, в частности не выполнивших генеративную функцию, является назначение аналогов гонадолиберина (золадекс, декапептил) в течение 6 мес.

Вторым этапом в лечении гиперпластических процессов является восстановление овуляторных мен-

струальных циклов, что часто наблюдается после отмены гормонотерапии (ребаунд-эффект). С целью восстановления овуляции можно также назначать кломифен по общепринятой схеме.

Чрезвычайно важной составляющей терапии гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с СПКЯ является коррекция метаболических нарушений (гиперинсулинемии, гипергликемии, дислипидемии), что достигается назначением редукционной диеты и медикаментозных препаратов.

Не менее значимой проблемой пациенток с СПКЯ является **андрогензависимая дермопатия**, включающая гирсутизм и акне. Целью лечения андрогензависимой дермопатии является стойкое снижение уровня андрогенов или предупреждение их воздействия на периферические ткани. В настоящее время отсутствуют четкие лабораторные критерии, позволяющие количественно оценивать результативность терапии. Методы оценки остаются качественными и потому субъективными.

Лечение гирсутизма является наиболее трудной задачей, которая предусматривает блокирование действия андрогенов на периферии различными путями.

Механизм антиандрогенного действия препаратов может быть обусловлен:

- подавлением продукции андрогенов;
- увеличением связывания с транспортными белками плазмы;
- подавлением периферической конверсии предшественников андрогенов в активные формы;
- конкурентным связыванием с рецепторами андрогенов и блокированием клеточного ответа.

Терапия андрогензависимой дермопатии включает назначение фармакологических и косметических препаратов. Для получения стойкого эффекта при лечении гирсутизма необходим длительный промежуток времени — не менее 6 мес. Максимальные результаты могут быть достигнуты через 9—12 мес терапии. При лечении акне максимальный эффект достигается раньше — через 2 мес от начала терапии.

Для лечения гирсутизма используют следующие препараты:

- пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол и норгестимат, норгестрел, норэтиндрон), а также этинилэстрадиол, дроспиренон, ципротерона ацетат;
- антиандрогены (ципротерона ацетат, спиронолактон, флутамид, финастерид);
- агонисты ГнРГ;
- кетоназол;
- топические препараты, замедляющие рост волос (эфлорнитина гидрохлорид);
- сенситайзеры к инсулину (метформин, глитазоны).

Подавление продукции андрогенов может быть достигнуто назначением **комбинированных оральных контрацептивов (КОК)**. Препараты данной группы широко используют при лечении гирсутизма и акне,

особенно при умеренной выраженности симптоматики. Механизм действия КОК основан на подавлении синтеза ЛГ эстрогенным компонентом препаратов (этинилэстрадиол), а также повышении уровня ГСПС. Увеличение концентрации ГСПС, соответственно, снижает фракцию биодоступного тестостерона (Т), и ее связывание с рецепторами андрогенов. Эстрогены также оказывают положительное влияние на функцию сальных желез. КОК зарегистрированы FDA в качестве средств для лечения гирсутизма. Ключевым моментом в выборе КОК является выбор прогестина. Большинство прогестинов подавляют синтез ГСПС вследствие андрогенного потенциала. Однако влияние эстрогенного компонента значительно более выражено, и прогестины модулируют его только частично. Максимальной андрогенной активностью обладают норгестрел и левоноргестрел. Дидрогестерон и дезогестрел практически не обладают андрогенной активностью. Для лечения андрогенной дермопатии наиболее эффективны КОК, содержащие дезогестрел, гестоден, норгестимат.

В настоящее время появился новый прогестин дроспиренон, являющийся производным спиронолактона и обладающий антиминокортикоидной активностью. Дроспиренон увеличивает продукцию ГСПС в 3 раза, а наличие антиминокортикоидного эффекта помогает контролировать массу тела. Данная особенность препарата чрезвычайно актуальна для пациенток с СПКЯ.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) (Золадекс, Люкрин-депо, Буселерин, Декапептил) также могут быть эффективны в лечении гирсутизма при СПКЯ, особенно при высоком уровне ЛГ. Механизм их действия основан на блокаде гонадотропной функции гипофиза и, следовательно, ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в тека-клетках яичников. Недостатком является появление характерных для климактерического синдрома жалоб в связи с резким снижением функции яичников. Эти препараты для лечения гирсутизма используются редко.

К **блокаторам рецепторов** андрогенов следует отнести спиронолактон и ципротерона ацетат. **Спиронолактон** (верошпирон) — антагонист альдостерона, структура которого напоминает прогестин. Спиронолактон является самым распространенным препаратом для лечения гирсутизма в США. Препарат обладает антиандрогенным эффектом, блокируя периферические рецепторы и синтез андрогенов в надпочечниках и яичниках, снижая активность цитохрома P450c17; подавляет активность фермента 5 α -редуктазы, способствует снижению массы тела. Прием спиронолактона в дозе 100 мг в сутки достаточно эффективен при легком и умеренном гирсутизме. При ожирении и выраженном гирсутизме показано увеличение дозы препарата (до 200—300 мг/сут). К побочным действиям препарата следует отнести слабый диуретический эффект (в первые 5 дн лечения), вялость, сонливость. Длительность лечения от 6 до 24 мес и более.

Ципротерона ацетат — один из первых антиандрогенов. По химической структуре он представляет собой прогестаген и является производным медроксипрогестерона ацетата (МПА). Механизм действия данного препарата основан на блокаде рецепторов андрогенов в ткани-мишени и подавлении гонадотропной секреции. Антиандрогеном также является препарат Диане-35 (2 мг ципротерона ацетата плюс 35 мкг этинилэстрадиола), обладающий еще и контрацептивным эффектом. Усиление антиандрогенного эффекта Диане-35 можно получить при дополнительном назначении Андрокюра (25—50 мг с 5 по 15-й день цикла). Длительность лечения от 6 мес до 2 лет и более. Препарат переносится хорошо, из побочных эффектов иногда в начале приема отмечаются вялость, отеки, масталгия, прибавка в весе и снижение либидо (полового чувства).

Флутамид — нестероидный препарат исключительно антиандрогенного действия. По основным свойствам изначально предлагался для лечения рака простаты. Механизм действия флутамида в основном основан на торможении роста волос путем блокады рецепторов и незначительного подавления синтеза тестостерона. Побочного действия не отмечено. Препарат назначают по 250—500 мг в день в течение 6 мес и более. Уже через 3 мес отмечается выраженный клинический эффект без изменения уровня андрогенов в крови. Препарат не обладает контрацептивными свойствами и может сочетаться с приемом КОК.

Финастерид — специфический ингибитор фермента 5 α -редуктазы, под влиянием которого происходит образование активного дигидротестостерона. Основное назначение препарата — лечение доброкачественной гиперплазии простаты. В России флутамид и финастерид для лечения гирсутизма применяются редко.

Кетоконазол (низорал) — производное имидазола. Препарат нарушает функционирование цитохрома P450 и тем самым угнетает синтез андрогенов в надпочечниках и яичниках. Установлено, что прием препарата снижает рост волос на 34,6%, а по эффективности превосходит ципротерона ацетат в 2 раза. Кетоконазол назначают в дозировке 200—400 мг/сут в течение не менее 6 мес.

Наряду с системным лечением проявлений андрогенной дерматии можно рекомендовать **местные факторы воздействия**, к которым относятся **модификация роста волос и механический контроль**.

Модификация роста волос достигается при использовании *эфлорнитина гидрохлорида (ваники)*. Данный препарат необратимо подавляет активность фермента декарбоксилазы в коже. Результат достигается благодаря подавлению клеточного роста и синтеза полиаминов в фазе анагена, или роста. Первоначально препарат был заявлен для лечения африканского трипанозомоза (сонной болезни), но при клинических испытаниях обнаружено его влияние на рост волос. Впоследствии эфлорнитина гидрохлорид получил регистрацию как препарат для лечения гирсутизма и торговое название

«*Ваника*». В настоящее время это единственный препарат с доказанной эффективностью, замедляющий рост волос. Препарат выпускается в виде 13,9% крема, наносится на лицо 2 раза в день. Результатом является подавление роста волос, а не эпиляция. Эффект наблюдается через 6—8 нед применения и не зависит от причин гирсутизма или гипертрихоза. Эфлорнитина гидрохлорид действует локально, практически не поступает в кровоток, выводится почками в неизменном виде. После прекращения применения прежняя интенсивность роста волос восстанавливается через 2 мес.

Механический контроль над ростом волос осуществляется путем *депиляции и бритья*, а также различных видов *эпиляции*. Следует отметить, что депиляция и бритье не оказывают ожидаемого эффекта даже при длительном курсе процедур (12 и более). Электроэпиляция приводит к длительному эффекту у 15—50% женщин. У пациенток с СПКЯ наиболее эффективна лазерная эпиляция. При данной процедуре волосные фолликулы переходят в фазу телогена, продолжающуюся до 2 лет.

Лечение метаболических нарушений

Если в прошлом основной целью лечения больных с СПКЯ было устранение ановуляции, уменьшение акне и гирсутизма, то в настоящее время изменение представлений о механизмах, лежащих в основе синдрома, а также частое сочетание СПКЯ с нарушениями обмена липидов и глюкозы привели к изменению тактики лечения этих больных.

Поскольку большинство пациенток с СПКЯ страдают ожирением, играющим важную роль в механизме развития ИР, трудно переоценить значение **снижения массы тела** в лечении данного синдрома. Изменение питания с увеличением двигательной активности, направленные на создание энергетического дефицита, являются основой лечения ожирения. Для снижения массы тела назначают **питание с умеренным дефицитом энергетической ценности**. Расчет калорийности суточного рациона для каждой пациентки проводится индивидуально по специальным формулам, предложенным ВОЗ, с учетом пола, возраста и уровня физической активности. Для снижения массы тела и создания отрицательного энергетического баланса полученную величину энергетической ценности суточного рациона уменьшают на 20% (500—600 ккал). Во избежание появления болезненного чувства голода и ухудшения психического состояния женщины первоначальное уменьшение энергетической ценности не должно превышать 800 ккал. Уменьшение энергоемкости рациона проводят постепенно в течение 4—6 нед до достижения индивидуальной нормы. Нижний порог ограничения энергетической ценности суточного рациона составляет 1200 ккал.

Физические нагрузки являются важнейшей составляющей в лечении ожирения. Они оказывают благотворное влияние на физическое здоровье, стимулируют

ют окисление жира, способствуют уменьшению массы висцеральной жировой ткани, улучшению чувствительности к инсулину, показателей липидного обмена, снижению АД, предохраняют потерю тощей массы тела. Наиболее доступным и эффективным видом физической нагрузки является ходьба по 30—40 мин в день, 4—5 раз в неделю. Ходьба увеличивает расход энергии на 60—200 ккал/ч.

В тех случаях, когда мероприятия по снижению энергетической ценности рациона питания и увеличению физической активности не позволяют достичь желаемого результата, назначают **медикаментозную терапию** такими препаратами, как сибутрамин и орлистат.

Сибутрамин (меридиа) является препаратом *центрального действия*. Его фармакологический эффект заключается в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС. В результате данного двойного механизма действия сибутрамин оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса: усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи, включая промежуточные приемы пищи; снимает пищевую зависимость, т. е. способствует нормализации пищевого поведения. Сибутрамин также увеличивает расход энергии за счет усиленного термогенеза, уменьшает снижение скорости метаболизма, происходящее на фоне похудения, помогая тем самым поддерживать достигнутый результат.

Оптимальными суточными дозами сибутрамина, которые вызывают клинически значимое снижение массы тела при хорошей переносимости и безопасности, являются 10 и 15 мг. Использование препарата в течение года приводит к снижению массы тела на 5% и более от исходной у 82% больных.

Орлистат (ксеникал) относится к *препаратам периферического действия*, не оказывает системного влияния; его терапевтическое воздействие ограничено пределами желудочно-кишечного тракта. Орлистат является специфическим, длительно действующим ингибитором желудочно-кишечных липаз. Препарат ковалентно связывается с активным центром фермента, инактивируя его. Он препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% жира, поступающего с пищей, что создает дефицит энергии, приводящий к потере массы тела. Выявлен дозозависимый эффект действия препарата. Оптимальные результаты получены на дозе 360 мг/сут. Орлистат принимают

3 раза в день по 120 мг во время еды или в течение 1 часа после нее.

Таким образом, лечение пациенток с СПКЯ должно проводиться с учетом различных проявлений заболевания. Ожидаемая эффективность будет достигнута лишь в том случае, если терапия будет включать мероприятия, направленные не только на нормализацию функции яичников, но и на компенсацию и/или профилактику метаболических нарушений.

Таким образом, учитывая, что СПКЯ является полиэндокринной многофакторной патологией, терапия данного состояния должна быть комплексной и направленной на все звенья патогенеза синдрома.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): Клинические рекомендации (протокол лечения): Письмо МЗ РФ от 10.06.2015 г. № 15—4/10/2—2814.
2. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2008.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2007.
4. Шестакова И.Г., Рябинкина Т.С. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ: Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens; 2015.
5. Карр Б., Блаквелл Р., Азиз Р. (ред.). Руководство по репродуктивной медицине. Пер. с англ. под общей ред. И.В. Кузнецовой. М.: Практика; 2015.

REFERENCES

1. Polycystic Ovarian Syndrome in Reproductive Age (Modern Approaches to Diagnosis and Treatment): Clinical Recommendations (Treatment Protocol). [Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproductivnom vozraste (sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu): Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya)]: Letter of the RF Ministry of Health of 06.10.2015 № 15—4 / 10 / 2—2814. (in Russian)
2. Nazarenko T.A. Polycystic Ovary Syndrome: Current approaches to diagnosis and treatment of infertility. [Sindrom polikistoznykh yaichnikov: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu besplodiyu]. Moscow: MEDpress-inform; 2005. (in Russian)
3. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. (Eds). Polycystic Ovary Syndrome: A Guide for Physicians. [Sindrom polikistoznykh yaichnikov: Rukovodstvo dlya vrachey]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2007. (in Russian)
4. Shestakova I.G., Ryabinkina T.S. PCOS: a New Look at the Problem. The Variety of Symptoms, Differential Diagnosis and Treatment of PCOS: Newsletter. [SPKYA: novyy vzglyad na problemu. Mnoogoobrazie simptomov, differentsial'naya diagnostika i lecheniye SPKYA: Informatsionnyy byulleten']. Ed. V.E. Radzinsky. Moscow: StatusPraesens; 2015. (in Russian)
5. Carr B., Blaquell R., Aziz R. Manual on Reproductive Medicine [Rukovodstvo po reproductivnoy Meditsine]. Transl. from English under the gen. ed. I.V. Kuznetsova. Moscow: Praktika; 2015. (in Russian)

Поступила 16.09.2016

Принята к печати 30.09.2016