

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ И ВОССТАНОВЛЕНИЮ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Проф. Н. И. КОЗУБ, М. П. СОКОЛ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Рассмотрена проблема синдрома поликистозных яичников. Выбор метода лечения данной патологии зависит от формы заболевания и наличия сопутствующего трубного бесплодия, эндометриоза гениталий, гиперпролактинемии. Изложены принципы консервативного лечения, подходы и эффективность оперативного вмешательства.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, лечение, эндометриоз.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — это функциональный гонадотропинзависимый гиперандрогенизм яичников. Он возникает, когда первичный дефект обуславливает повышение одного из факторов риска развития поликистозных яичников: соотношение концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови, соотношение внутрияичниковой концентрации андрогенов и эстрогенов, фолликулярная атрезия. Каждое изменение может вызвать клинический СПКЯ [1].

В структуре гинекологических заболеваний частота СПКЯ варьирует в пределах 10,8–16,0% среди пациенток репродуктивного возраста. Как одна из причин бесплодия СПКЯ выявляется у 20–22% больных, а у женщин с эндокринным бесплодием — у 50–60% пациенток.

Больные с СПКЯ имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку у них выявлено повышение атерогенных фракций липопротеидов высокой плотности и снижение уровня антиатерогенных фракций липопротеидов низкой плотности. Наличие ожирения усугубляет выраженность и частоту этих нарушений [2, 3]. У 21% пациенток с СПКЯ наблюдается депрессия, а у 34% — в легкой степени депрессивные состояния [4].

Этиологические факторы, которые вызывают развитие СПКЯ, можно подразделить на первичные нарушения ритма выделения гонадотропин-релизинг гормона (Гн-Рг); генетически детерминированные (точечные мутации инсулиновых рецепторов, которые вызывают резистентность к инсулину, нарушение функционирования гена СУР-11); пренатальные (возникновение СПКЯ после тяжелого гестоза); психогенные (возникновение СПКЯ при психотических состояниях); стресс-обусловленные (повышение синтеза β-эндорфина, нарушение секреции Гн-Рг, лютеинизирующего гормона (ЛГ)) [1].

В 82% случаев женского бесплодия имеет место сочетание СПКЯ с трубно-перитонеальным

бесплодием и эндометриозом [5]. Хронические воспалительные заболевания выявляются у 26,1% пациенток, а спаечный процесс — у 32,7% больных с СПКЯ [6]. Изменения в маточных трубах склеротического характера диагностируются на фоне хронического сальпингита у 15% пациенток с СПКЯ [7].

На Роттердамском консенсусе в 2003 г. Европейская ассоциация репродукции человека ESHRE и Американская ассоциация репродуктивной медицины ASRM приняли следующие *критерии диагностики СПКЯ*: олигоменорея и/или ановуляция; гиперандрогения (клинические и/или биохимические проявления); поликистозные яичники по данным УЗИ.

Наличие двух или трех проявлений подтверждает диагноз СПКЯ при исключении других причин его формирования [1, 3, 8].

Частота СПКЯ на фоне гиперпролактинемии составляет 17–43%. Пролактин стимулирует выделение андрогенов в надпочечниках [1, 9].

Выделяют первичные и вторичные поликистозные яичники и условно три формы СПКЯ: синдром Штейна — Левенталя, сочетанную форму, развивающуюся на фоне яичниковой и надпочечниковой гиперандрогении, а также центральную форму. Кроме того, предлагается выделять формы с инсулинорезистентностью (ИР), с ожирением и без него [1, 10, 11]. В качестве теста, свидетельствующего о наличии ИР, предложен индекс НОМА, рассчитываемый по формуле

$$\text{инсулин сыворотки крови натошак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натошак (моль/л)} / 22,5$$

Если полученные показатели выше 2,5–2,77, это говорит об ИР [12]. Индекс Саго — достаточно достоверный критерий наличия ИР — рассчитывается следующим образом:

$$\frac{\text{глюкоза в крови натошак (ммоль/л)}}{\text{иммунореактивный инсулин натошак (мкЕд/мл)}}$$

Индекс Саго ниже 0,33 также показывает наличие ИР [12].

Клиническими признаками СПКЯ является нарушение менструального цикла — в 75–86% случаев, среди которых олигоменорея составляет 67,3–71,4%, аменорея — 26,5–28,9%; гирсутизм — 65–69%; ожирение — 48–61%; бесплодие — 71–76% [1, 13, 14].

На протяжении жизни у больных с СПКЯ в 10 раз повышается риск развития сахарного диабета 2-го типа, в 7 раз — артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, более чем в 2 раза — риск развития онкологических заболеваний яичников; в 3 раза — гиперпластических заболеваний эндометрия, которые достигают 14–91% [15–17].

Лечение пациенток с СПКЯ направлено на нормализацию веса и коррекцию метаболических нарушений; восстановление овуляторных менструальных циклов, генеративной функции; лечение гиперпластических процессов в эндометрии, гирсутизма [1, 18].

Для лечения СПКЯ используют консервативные и оперативные методы, а также их сочетание. Выбор метода лечения зависит от формы заболевания, сочетания его с другими факторами, которые влияют на восстановление фертильности, а именно: наличие трубного бесплодия, эндометриоза гениталий, гиперпролактинемии и др. [1].

Лечение СПКЯ проводится поэтапно. На первом этапе пациенткам с нарушением метаболических процессов назначают диетотерапию (1500–2200 ккал/сут) и адекватную физическую нагрузку. Больные принимают оральные контрацептивы, которые содействуют снижению чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы, повышают эффективность следующего этапа лечения [19].

Инсулинорезистентным пациенткам, кроме оральных контрацептивов, назначается метформин в дозе 1000–1500 мг, что повышает чувствительность тканей к инсулину [20, 21].

Первый этап стимуляции овуляции при СПКЯ включает применение кломифена, овуляция при котором отмечается у 75–80% больных, наступление беременности — у 45–50% [22].

Численность кломифенрезистентных больных составляет 20–25%. Патогенез нечувствительности к кломифенцитрату (КЦ) у пациенток с СПКЯ и дефицитом веса связан с низкой концентрацией инсулиноподобного глобулинсвязывающего фактора роста (IGFBP-1) [1]. В этом случае могут назначаться ингибиторы ароматазы (аримидекс, летрозол).

Ингибиторы ароматазы, в отличие от КЦ, не истощают рецепторы эстрадиола и не обладают периферическим антиэстрогенным эффектом, в первую очередь, на эндометрий. Частота овуляции после их применения составляет 70,0–83,3%, беременность наступает у 18–25% пациенток при назначении аримидекса в дозе 1–2 мг, летрозола — по 2,5–5,0 мг в сутки с 3-го по 7-й день менструального цикла [23, 24].

Терапия человеческими менопаузальными/рекомбинантными гонадотропинами (чМГ) проводится со 2–3-х суток менструального цикла по 50–100 МЕ ежедневно или через сутки до достижения уровня 17β-эстрадиола плазмы 400–600 нг/мл. Далее вводится человеческий хорионический гонадотропин в дозе 5000–10 000 МЕ при визуализации одного-двух фолликулов в диаметре 18–22 мм. Цикл стимуляции прекращается, если при УЗИ яичников выявляются множественные фолликулы без доминантного фолликула и/или уровень сывороточного эстрадиола более 2000 нг/мл. Стимуляция овуляции чистым ФСГ показана пациенткам с кломифенрезистентной ановуляцией, повышенным уровнем андрогенов, ожирением, высоким коэффициентом ЛГ/ФСГ. Использование для лечения пациенток с СПКЯ агониста Гн-Рг (Zoladex), снижающего продукцию ЛГ, андрогенов, уменьшает объем яичника и совместно с чМГ позволяет добиться наступления беременности у 47,1–60,0% больных [1].

Наличие у пациенток с СПКЯ сопутствующего трубно-перитонеального бесплодия и неэффективность стимуляции овуляции на протяжении 12 мес являются показаниями для проведения лапароскопического лечения или направления пациенток на ЭКО [25].

Эффективность лапароскопического лечения СПКЯ без сопутствующей патологии с применением лучевой аргонной коагуляции, биполярного дреллинга, генератора ЕК-300Г1 составляет 56,0–58,8%. Спаечный процесс различной степени выраженности наблюдается у 36,6–50,0% пациенток с СПКЯ, у которых его не было до оперативного лечения, и у 80,3% больных, у которых до операции выявлялся спаечный процесс на яичниках и в ходе лапароскопического вмешательства проводился адгезиолизис [1, 26–28].

Наличие у пациенток сопутствующего спаечного процесса и патологии маточных труб снижает эффективность восстановления репродуктивной функции в послеоперационном периоде до 19,5% [29]. В этом периоде больным с центральной формой СПКЯ пролонгируется терапия метаболических нарушений и в некоторых случаях назначается препарат криоцелл-криocerebrum, что способствует наступлению беременности у 46,1% пациенток с кломифенрезистентной центральной формой СПКЯ [10]. Кроме того, у 9,6% пациенток после хирургического лечения происходит выраженная редукция фолликулярного резерва, а у 30,8% в послеоперационном периоде возникают симптомы ослабления андрогенсекретирующей функции яичников. Выявление у больных в послеоперационном периоде уровня тестостерона менее 1 нмоль/л и ингибина менее 40 пг/мл ассоциируется с 3–5-кратным повышением риска бесплодия в послеоперационном периоде [30, 31]. В связи с этим у 40–70% пациенток с СПКЯ после хирургического вмешательства на яичниках бесплодие не излечивается, тем самым они

нуждаются в проведении ЭКО [32, 33]. Использование у больных с СПКЯ «мягких» схем стимуляции суперовуляции с применением более низких доз рекомбинантного ФСГ позволяет существенно снизить риск возникновения синдрома гиперстимуляции яичников [34].

Таким образом, из представленного обзора литературных источников видно, что у 82,0%

пациенток СПКЯ сочетается с трубно-перитонеальным бесплодием и эндометриозом, и, как следствие, эффективность их лечения снижается с 60,0 до 19,5%. Разработка новейших методик лечения пациенток с сочетанной гинекологической патологией, в том числе с интраоперационным применением противоспаечных барьеров, является актуальной проблемой современной гинекологии.

Литература

1. Синдром полікістозних яєчників / В. І. Грищенко, М. І. Козуб, В. М. Лоскутов, О. О. Романова // Доброякісні пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників. Розд. 4: Синдром полікістозних яєчників: навч. посіб. для лікарів-інтернів і слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти; за ред. М. І. Козуба, В. І. Грищенка.— Харків: Оберіг, 2009.— Р. 4.— С. 221–285.
2. Блинова И. В. Особенности функционального состояния эндотелия у женщин с синдромом поликистозных яичников / И. В. Блинова // Кардиология.— 2008.— Т. 48, № 2.— С. 57–61.
3. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Т. В. Чеботникова [и др.] // Проблемы эндокринологии.— 2010.— № 4.— С. 3–8.
4. Синдром поликистозных яичников: психологические проблемы, психологические расстройства, качество жизни пациенток / Е. Н. Андреева, Е. А. Карпова, Д. А. Деркач, Е. В. Шереметьева // XXIII Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний».— М., 2010.— С. 247.
5. Достижения эндоскопической хирургии в диагностике и терапии женского бесплодия / Т. А. Кравчук, В. Я. Наумова, Е. М. Виноходова [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний.— М., 2010.— С. 200–201.
6. Радзинский В. Е. Неудачи репродуктивной хирургии: новый взгляд на старую проблему / В. Е. Радзинский, А. О. Духин, И. А. Алеев // Проблема репродукции.— М.: МедиаСфера, 2008.— С. 173–174.
7. Дубчак А. Е. Отдаленные последствия реконструктивно-пластических операций у женщин с бесплодием / А. Е. Дубчак, А. В. Милевский, Т. Д. Задорожная // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний.— М., 2007.— С. 296–297.
8. Homburg R. Polycystic ovary syndrome / R. Homburg // Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynecol.— 2008.— Vol. 22 (2).— P. 261–274.
9. Выбор метода индукции овуляции у пациенток с I типом поликистозных яичников / И. Б. Манухин, М. А. Геворкян, Л. Б. Студеная [и др.] // Рос. вест. акушера-гинеколога.— 2008.— Т. 8, № 3.— С. 84–86.
10. Лоскутов В. М. Особливості патогенезу і лікування центральної форми синдрому полікістозних яєчників із використанням лапароскопії і церебральної нейротканіни плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. М. Лоскутов.— Харків, 2005.— 20 с.
11. Федоренко И. И. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных и спектроскопических данных при различных формах синдрома поликистозных яичников: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И. И. Федоренко.— М., 2007.— 20 с.
12. Инсулинорезистентность и ее коррекция у больных с синдромом поликистозных яичников / А. Н. Рыбалка, Ю. К. Памфилов, В. А. Заболотнов [и др.] // Здоровье женщины.— 2009.— № 4 (40).— С. 125–127.
13. Бабкина Т. М. Склерокистоз яичников / Т. М. Бабкина, К. М. Дельва, В. В. Черепанов // Променева діагностика, променева терапія.— 2009.— № 3–4.— С. 47–50.
14. Синдром поликистозных яичников как причина эндокринного бесплодия / В. И. Грищенко, И. В. Загребельная, С. С. Абузайд [и др.] // Медицинские аспекты здоровья женщины.— 2010.— № 1.— С. 5–13.
15. Особенности проявлений синдрома поликистозных яичников у больных с полиморфизмом в гене инсулина INS VNTR / Е. Н. Андреева, А. Ф. Веснина, Т. В. Семичева [и др.] // Проблемы репродукции.— 2008.— Т. 14, № 1.— С. 52–60.
16. Чернуха Г. Е. Синдром поликистозных яичников как фактор риска формирования эндотелиальной дисфункции / Г. Е. Чернуха, И. В. Блинова, Т. В. Балахонова // Проблемы репродукции.— 2008.— Т. 14, № 2.— С. 40–44.
17. Дифференцированный подход к лечению гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с синдромом поликистозных яичников / З. Р. Раджабова, И. Б. Манухин, М. А. Геворкян [и др.] // Проблемы репродукции.— 2008.— Т. 14, № 5.— С. 35–39.
18. Sathyapalan T. Investigating hirsutism / T. Sathyapalan, S. L. Atkin // BMJ.— 2009.— Vol. 338.— P. 912.
19. Симрок В. В. Клинические аспекты гормонотерапии при синдроме поликистозных яичников / В. В. Симрок, Е. С. Рубан, Т. Е. Архипова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского.— 2006.— Т. 142, ч. 2.— С. 187–188.
20. Выбор метода индукции овуляции у пациенток с I типом поликистозных яичников / И. Б. Манухин [и др.] // Рос. вест. акушера-гинеколога.— 2008.— Т. 8, № 3.— С. 84–86.
21. Принципы терапии эндокринных и метаболических нарушений у больных репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников /

- А. В. Кирмасова, Т. А. Назаренко, Э. Р. Дуриян, Т. Н. Чечунова // Рос. вест. акушера-гинеколога.— 2010.— № 6.— С. 63–67.
22. Индукция овуляции у больных синдромом поликистозных яичников / А. Н. Рыбалка, Ю. К. Памфилов, В. А. Заболотнов [и др.] // Мед. аспекты здоровья женщины.— 2009.— № 8.— С. 12–20.
23. *Квашенко В. П.* Сравнительная характеристика индукции овуляции анастрозолом и клостилбегитом у женщин с бесплодием на фоне СПКЯ / В. П. Квашенко, И. Н. Сапожак // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского.— 2009.— Т. 145, ч. 2.— С. 148–149.
24. *Морчиладзе А. З.* Применение ингибитора ароматазы летрозола для индукции овуляции у женщин с СПКЯ / А. З. Морчиладзе // Журн. акушерских и женских болезней.— 2011.— Т. LX, вып. 2.— С. 52–56.
25. Оптимизация лечения больных с синдромом поликистозных яичников / Н. Мишиева, Т. Назаренко, Э. Дуриян, А. Абубакиров // Врач.— 2008.— № 5.— С. 17–21.
26. Хирургическое лечение ановуляции / Д. А. Деркач [и др.] // Проблемы репродукции.— 2009.— Т. 15, № 2.— С. 67–72.
27. *Ганжий И. Ю.* Новые технологии в хирургическом лечении доброкачественных опухолей яичников при синдроме поликистозных яичников с использованием генератора биологической сварки тканей / И. Ю. Ганжий // Харківська хірургічна школа.— 2011.— № 3.— С. 118–121.
28. *Кулаков В. И.* Частота рецидивирования послеоперационных спаек / В. И. Кулаков, Л. В. Адамян, О. А. Мынбаев // Послеоперационные спайки. Глава 9: Образование спаек после реконструктивных операций на яичниках.— М.: Медицина, 1998.— С. 238–251.
29. *Козуб М. И.* Лапароскопические методики в комплексе лечения больных с поликистозом яичников — при синдроме Штейна — Левенталя и при преобладании надпочечникового компонента: автореф. дис. ... докт. мед. наук / М. И. Козуб.— Харьков, 1999.— 34 с.
30. *Краснопольский В. И.* Состояние фолликулярного резерва и андрогенсекретирующей функции яичника после хирургического лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников / В. И. Краснопольский, С. Л. Горский, Д. И. Кабанова // Рос. вест. акушера-гинеколога.— 2009.— Т. 9, № 5.— С. 26–29.
31. Вплив різних методів оперативного втручання на оваріальний резерв яєчників / В. В. Сімрок, Д. В. Сімрок-Старчева, А. В. Бахтізін, М. В. Міщенко // Таврический медико-биологический вестник.— 2011.— Т. 14, № 3, ч. 1 (55).— С. 229–230.
32. *Краснопольская К. В.* Характер изменений андрогенсекретирующей функции яичников после хирургического лечения синдрома поликистозных яичников и его влияние на эффективность последующего экстракорпорального оплодотворения / К. В. Краснопольская, Е. С. Булычева, С. Л. Горский // Акушерство и гинекология.— 2009.— № 1.— С. 49–52.
33. *Hart R.* PCOD and infertility / R. Hart // Panminerva Med.— 2008.— Vol. 50 (4).— P. 305–314.
34. *Гошовская С. В.* Сравнительная характеристика «мягкого» и классического «короткого» протоколов индукции овуляции с использованием aГН-РГ в программах ЭКО + ИКСИ / С. В. Гошовская, Э. Р. Ткаченко // Проблемы репродукции. Технологии XXI века в гинекологии. — М.: Изд-во «Медиа-Сфера», 2008.— С. 166.

ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ І ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЗА СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

М. І. КОЗУБ, М. П. СОКІЛ

Розглянуто проблему синдрому полікістозних яєчників. Вибір методу лікування цієї патології залежить від форми захворювання й наявності супутнього трубного безпліддя, ендометріозу геніталій, гіперпролактинемії. Викладено принципи консервативного лікування, підходи та ефективність оперативного втручання.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, безпліддя, лікування, ендометріоз.

ETIOPATHOGENETIC APPROACHES TO DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND RESTORATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION AT POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

N. I. KOZUB, M. P. SOKOL

The question of polycystic ovary syndrome is featured. The choice of method of treatment for this pathology depends of the form of the disease and presence of accompanying tubal infertility, genital endometriosis, hyperprolactinemia. The principles of conservative treatment, approaches, and efficacy of surgery are discussed.

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, treatment, endometriosis.

Поступила 22.10.2012