

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: клиника, диагностика, лечение

Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой одну из наиболее распространенных форм эндокринопатий, которая приводит к гиперандрогении и ановуляторному бесплодию (R. A. Lobo, 2000; R. Pasquali et al., 2000). Частота встречаемости

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой одну из наиболее распространенных форм эндокринопатий, которая приводит к гиперандрогении и ановуляторному бесплодию (R. A. Lobo, 2000; R. Pasquali et al., 2000). Частота встречаемости СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 5 до 10%, развивается СПКЯ в период менархе или вскоре после него. Симптомокомплекс (ожирение, гирсутизм, аменорея и большие яичники) впервые был описан 70 лет назад, впоследствии он получил название синдрома Штейна–Левентала, по фамилиям авторов. За последние годы эпонимическое обозначение синдрома сменилось на клинко-патогенетическое — синдром поликистозных яичников. При этом если раньше эта патология считалась достаточно редкой, то в настоящее время ее принято относить к разряду чрезвычайно распространенных и поэтому социально-значимых эндокринных болезней. Несмотря на высокую частоту данных заболеваний и многолетнюю историю их изучения, проблемы этиологии, патогенеза, лечения синдрома до конца не разрешены.

В последние годы появилось большое число исследований, посвященных инсулинорезистентности и СПКЯ. Регуляция стероидогенеза в яичниках происходит при участии инсулиноподобных факторов роста, что явилось основанием для определения концепции роли инсулинорезистентности в патогенезе СПКЯ. Инсулинорезистентность представляет собой важную черту СПКЯ, причем в большинстве случаев этот синдром характеризуется гиперинсулинемической инсулинорезистентностью. Многочисленные исследования, проведенные у женщин с СПКЯ и избыточной массой тела или без нее, позволили установить, что у подавляющего большинства из них присутствуют гиперинсулинемия и инсулинорезистентность (M. Geffner, 1986; A. A. Dunaif, 2000). Причем установлено, что проявления инсулинорезистентности сохраняются у женщин с СПКЯ после удаления обоих яичников или подавления секреции андрогенов аналогами гонадотропинрилизинг-гормона (ГнРГ). У женщин с точечными мутациями в гене инсулинового рецептора, с которыми связано развитие гиперинсулинемической инсулинорезистентности, выявляют СПКЯ (J. Moller, 1988). Приведенные данные дают возможность заключить, что при СПКЯ инсулинорезистентность является причиной заболевания, а гиперандрогения — следствием этого нарушения, а также что гиперинсулинемия может играть ведущую роль в патогенезе СПКЯ. Большинство исследователей связывают гиперинсулинемию при СПКЯ с инсулинорезистентностью (G. M. Reaven et al. 1999; R. L. Rosenfield et al., 2001). В то же время не исключается возможность развития дисфункции β -клеток, что может сопровождаться гиперинсулинемией. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину обнаруживается при СПКЯ в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции.

У 2/3 больных с СПКЯ выявляется повышение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) в крови за счет избыточной секреции и/или учащения выброса этого гормона в системный кровоток.

У 95% женщин с СПКЯ отмечается относительное повышение содержания ЛГ по отношению к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), что сопровождается повышением индекса соотношения ЛГ/ФСГ ≥ 2 .

Многочисленные исследования, посвященные изучению влияния инсулина на уровни андрогенов, позволили установить, что в яичниках человека обнаружены рецепторы к инсулину, что, по-видимому, дает основание для предположения об участии инсулина в регуляции их функции. Проведенные *in vitro* исследования показали, что инсулин может прямо стимулировать продукцию андрогенов и так же, как и инсулиноподобный фактор роста-1, усиливать стимулированный ЛГ биосинтез андрогенов в тека-клетках яичников (J. Saga, 1990). Предполагается, что инсулин увеличивает продукцию андрогенов в яичниках путем стимуляции овариального цитохрома P450c17, который, являясь бифункциональным ферментом, обладает 17-гидроксилазной и 17-, 20-лиазной активностью, играет ключевую роль в биосинтезе овариальных андрогенов. Инсулин влияет на состояние гиперандрогении не только напрямую, воздействуя на метаболизм яичниковых андрогенов, но и опосредованно, регулируя уровень циркулирующего сексстероидсвязывающего глобулина (ССГ). Регуляция циркулирующих ССГ инсулином является важным дополнительным механизмом, посредством которого инсулин влияет на состояние гиперандрогении. Снижение концентрации ССГ является фактором риска развития сахарного диабета 2 типа как у женщин, так и у мужчин. Вышеизложенное дает основание предположить, что снижение уровня ССГ в крови может свидетельствовать о субклинической или ранней стадии легкой инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии даже у относительно здоровых женщин.

Одним из основных симптомов СПКЯ является ановуляция. В свете последних данных предполагается, что именно гиперинсулинемия обуславливает овуляторные нарушения у больных с СПКЯ. Инсулин оказывает стимулирующее влияние на стероидогенез в гранулезных клетках как нормальных, так и поликистозно измененных яичников и обладает либо синергическим, либо стимулирующим взаимодействием с ЛГ. Гиперинсулинемия влияет на преждевременную блокаду роста фолликулов, приводя к хронической ановуляции у женщин с СПКЯ, а взаимодействие инсулина с ЛГ является ключевым параметром этого процесса. Инсулин также может способствовать усилению ЛГ-индуцированной секреции андрогенов тека-клетками, чем и объясняется наличие клинически выраженной гиперандрогении у больных с ожирением и СПКЯ. Показано, что у больных с ожирением и СПКЯ имеется обратная корреляционная зависимость между инсулинорезистентностью и уровнем ЛГ, что также, возможно, свидетельствует о взаимосвязи этих двух факторов. В то же время современные методы антиандрогенного лечения эстроген-гестагенными препаратами, позволяющие уменьшить уровень андрогенов в крови, приводят лишь к частичному снижению инсулинорезистентности.

Возможно, у женщин с СПКЯ существует ген или комбинация генов, которые делают яичники женщин с СПКЯ более чувствительными к инсулину. Эти данные согласуются с результатами исследований *in vitro*, в ходе которых под влиянием инсулина секреция тестостерона тека-клетками яичников женщин с СПКЯ возрастала, а у здоровых женщин не изменялась (R. L. Barbieri, 1986). Кроме того, СПКЯ часто встречается у членов одной и той же семьи, что позволяет предположить участие наследственных факторов в этиологии синдрома, а также значительную генетическую детерминированность инсулиночувствительности у женщин с СПКЯ. Возможно, эта гипотеза может объяснить, почему не у всех женщин с ожирением и гиперинсулинемией развивается СПКЯ.

Диагноз СПКЯ допустимо ставить не только при наличии триады признаков (гирсутизм, нарушение менструального цикла, бесплодие), но и при наличии двух или более симптомов, характеризующих СПКЯ; при этом большое значение придается изменениям структуры яичников, выявленных с помощью УЗИ, например: сочетание гиперандрогении с морфологическими признаками овариального поликистоза яичников на фоне регулярных по ритму менструаций, но ановуляторных по незрелости фолликулов; или сочетание менструальной дисфункции с УЗ-признаками поликистоза яичников, но в отсутствие гиперандрогении; или, наконец, сочетание менструальной дисфункции с гиперандрогенией, но в отсутствие явных УЗ-признаков поликистоза яичников.

УЗ-признаками поликистозных яичников считаются наличие 10 и более фолликулов диаметром 2–8 мм, а также увеличение объема яичников более 10 см². При наличии доминантного фолликула (10 мм и более) или желтого тела УЗИ следует повторить во время следующего менструального цикла. У женщин, принимавших пероральные контрацептивы, размеры яичников могут уменьшиться при сохранении их поликистозной структуры.

УЗИ позволяет прогнозировать фертильность у женщин с СПКЯ (ответная реакция яичников на стимуляцию кломифен-цитратом, риск синдрома гиперстимуляции яичников, принятие решения о зрелости яйцеклеток).

Из вышеприведенных данных следует, что существуют два варианта СПКЯ. Первый вариант наблюдается у женщин с нормальной массой тела и физиологическим уровнем инсулина в сыворотке крови и, как правило, имеет более тяжелое течение. При этой форме СПКЯ как консервативные, так и оперативные методы лечения малоэффективны. Второй вариант характерен для женщин с избыточной массой тела (при повышенном уровне инсулина в крови). Эта форма СПКЯ имеет менее тяжелое течение и лучше поддается консервативным методам коррекции. Следует отметить, что в последние годы появилось много работ, в которых приводятся результаты успешного лечения СПКЯ (М. Б. Анциферов и соавт., 2001; Г. Е. Чернуха и соавт., 2001; Р. А. Манушарова и Э. И. Черкезова, 2004; и др.).

Индивидуальный комплекс лечебных мероприятий для больных с СПКЯ разрабатывается с учетом наличия или отсутствия инсулинорезистентности. Для пациенток с нормальной массой тела без инсулинорезистентности и гиперинсулинизма назначаются антиандрогенные (ципротерон-ацетат (ЦПА), спиронолактон, дроспиренон, диеногест) ± эстроген-гестагенные препараты; для имеющих избыточную массу тела — сенситайзеры инсулина (метформин и глитазоны) в сочетании с препаратами, снижающими массу тела.

В настоящее время наиболее распространенным препаратом, оказывающим влияние на инсулинорезистентность, является метформин гидрохлорид. *Метформин* (сиофор, глюкофаж, метфогамма, багомет) завоевал популярность не только среди эндокринологов (как препарат, использующийся при лечении сахарного диабета 2 типа), но и у гинекологов-эндокринологов: именно с этого лекарственного средства началась терапия СПКЯ сенситайзерами инсулина (Н. Г. Мишиева и соавт., 2001; Е. А. Карпова, 2002). Данный препарат обладает сахароснижающим действием за счет утилизации глюкозы в мышечной ткани и блокады глюконеогенеза на уровне печени. Помимо этого, метформин снижает скорость абсорбции глюкозы в тонкой кишке и подавляет аппетит.

Результаты исследований, посвященных эффективности лечения женщин с СПКЯ, показали, что назначение терапии сроком на 3–6 мес приводило к снижению уровня инсулина как натощак, так и после стимуляции глюкозой. По данным некоторых зарубежных исследований (L. C. Morin-Papunen, R. M. Koivunen, C. Tomas et al., 1998), терапия метформином приводит к снижению концентрации лептина в крови у женщин с СПКЯ и избыточной массой тела, что также может служить патогенетическим обоснованием к использованию данного препарата. Установлено, что у 60% женщин с СПКЯ, вне зависимости от исходной массы тела и при выраженном повышении уровня инсулина натощак, назначение метформина приводит к нормализации менструального цикла. При этом отмечается достоверное снижение массы тела, что нивелирует выраженность инсулинорезистентности.

Результаты проведенного исследования (Г. Е. Чернуха и соавт., 2001) подтвердили данные о том, что терапия метформином оказывает существенное влияние на показатели углеводного обмена. Это проявлялось значительным снижением тощачового иммунореактивного инсулина (ИРИ) и инсулиновых ответов на нагрузку глюкозой после 3 и 6 мес лечения, что, вероятно, связано с корригирующим воздействием препарата на чувствительность периферических тканей к инсулину. Количество больных с нетолерантностью к глюкозе (НТГ) сократилось почти в 2,5 раза. Уменьшение гиперинсулинемии и инсулинорезистентности при назначении метформина исследователи (B. Kolodziejczyk, A. Duleba, R. Spaczynski et al., 2000) связывают со снижением массы тела на фоне лечения, хотя многие авторы не выявили изменений массы тела при проведении данной формы терапии. Кроме того, установлено, что терапия метформином сопровождается повышением среднего уровня ССГ посредством снижения ингибирующего влияния ИРИ на его синтез в печени (J. Nestler, D. Jakubowicz, 1999; A. Taylor, 2000).

Терапия метформином не только способствует снижению гиперинсулинемии и нормализации гормональных показателей, но и позволяет регулировать менструальный цикл (Л. Г. Валуева и соавт., 2002). В целом лечение метформином, по данным указанных авторов, оказало положительное влияние на характер менструального цикла у 71,4% больных. Аналогичные данные приводят А. La Marca, G. Morgante, T. Paglia и соавторы (1999); G. Loverro, F. Lorusso, G. De Pergola и соавторы (2002).

Под нашим наблюдением находились 39 женщин в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст пациенток — $31,2 \pm 0,91$ лет) с СПКЯ. Средняя масса тела больных составила $81,6 \pm 2,35$ кг, средний показатель индекса массы тела (ИМТ) — 29,8. Избыточная масса тела отмечалась у 23 больных, выраженный гирсутизм — у 19 женщин (гирсутное число у последних составило 25 по шкале Farriman–Galway).

У 25 больных проводилась терапия метформином (сиофор), который назначался в дозе по 500 мг 3 раза в сутки в течение 6 мес. После 6-месячного курса лечения менструальный цикл стал регулярным у 21 больной. При этом до лечения овуляторный цикл не выявлялся ни у одной больной, а после 6 мес терапии метформином менструальный цикл стал овуляторным у 9 женщин с СПКЯ. Из них у пяти больных беременность наступила после 3 мес лечения и еще у двоих — через 6 мес терапии. Лечение метформином оказало положительное влияние не только на характер менструального цикла, но и на уровень гормонов. Так, к концу терапии отмечалось достоверное снижение содержания ЛГ при неизменных показателях ФСГ, что приводило к снижению соотношения ЛГ/ФСГ до 1,5. В целом эти изменения свидетельствуют о нормализации гонадотропной функции гипофиза

и стероидпродуцирующей функции яичников. При исследовании уровня ИРИ в крови прошедших курс лечения больных было отмечено значительное снижение этого показателя после 3 и 6 мес лечения. Так, если тощаковая гиперинсулинемия ранее выявлялась у 15 больных, то после 6 мес терапии — лишь у 3 пациенток. Вовремя и после лечения снижение массы тела отмечалось у большинства женщин, средний ИМТ составлял $27 \pm 0,5$. Полученные данные показали, что лечение метформином эффективно не только в отношении коррекции метаболических нарушений, но и в плане восстановления репродуктивной функции. Терапия метформином оказывает положительное влияние на показатели углеводного обмена, приводит к уменьшению частоты НТГ и снижению гиперинсулинемии, а также яичниковой гиперандрогемии. Следовательно, при СПКЯ, протекающей с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, целесообразно в лечение больных включить метформин. Лечение женщин с СПКЯ, не планирующих беременность. Если беременность в настоящий момент нежелательна, то при проведении лечения преследуются две основные цели: во-первых, лечение гирсутизма, акне, нарушений менструального цикла, а во-вторых, оценка и уменьшение факторов риска развития ассоциированных заболеваний (сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и т. д.). Для лечения гирсутизма применяются антиандрогенные препараты, которые делятся на стероидные и нестероидные. К последним относятся верошпирон, флутамид, финастерид и др.

Флутамид (флутамид, флутаплекс, флуцином) — нестероидный антиандроген, специфически блокирующий рецепторы андрогенов. Препарат применяется при лечении гирсутизма в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 3–6 мес. При СПКЯ флутамид приводит к значительному уменьшению гирсутизма и очищению кожи лица и спины от акне (Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова, 2004). У некоторых женщин с СПКЯ препарат вызывает восстановление менструального цикла, приводит к снижению концентрации ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ. Флутамид не влияет на уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола (De Leo, 1988), но в то же время значительно снижает содержание тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона-сульфата. В связи с этим считается, что флутамид не только блокирует рецепторы андрогенов, но и влияет на синтез андрогенов в надпочечниках. При применении флутамида необходимо контролировать функцию печени, так как препарат обладает токсическим воздействием.

Спиронолактон (Спилактон, Верошпирон, Верошпилактон) — антагонист альдостерона, для лечения гирсутизма применяется в дозе 100–200 мг в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла. Курс лечения — от 6 до 24 мес и более. *Спиронолактон* подавляет продукцию андрогенов в яичниках и тем самым оказывает антиандрогенный эффект, а также препятствует превращению тестостерона в дигидротестостерон. Побочное действие препарата — слабый диуретический эффект, изредка вялость и сонливость. При длительном приеме верошпилона (по 100–200 мг в день) отмечается уменьшение гирсутизма.

Финастерид (проскар, простерид, финанст) блокирует синтез 5 α -редуктазы и тем самым подавляет превращение тестостерона в дигидротестостерон, который отвечает за рост волос в волосяных фолликулах. В клинической практике данный препарат применяется для лечения доброкачественной гиперплазии простаты.

Механизм действия агонистов ГнРГ основан на блокаде гонадотропной функции гипофиза, а следовательно, ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в тека-клетках яичников. Из-за резкого

снижения функции яичников у больных могут появиться симптомы климактерического синдрома. В связи с этим, а также ввиду дороговизны эти препараты для лечения гирсутизма применяются редко.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) представляют собой наиболее изученную и широко используемую группу препаратов, некоторые из них также обладают антиандрогенным эффектом. От содержания гестагенного компонента КОК зависит их воздействие на процесс андрогенизации. В состав препаратов последнего поколения входят гестагены, способные вызывать регресс симптомов андрогенизации. Так, известно, что гестагены первого и второго поколения, содержащие производные нортестостерона, обладают достаточно выраженной андрогенной активностью. Гестагены последнего поколения, содержащие дезогестрел, норгестимат, отличаются минимальным андрогенным воздействием. КОК, содержащие дроспиренон, диеногест, хлормадион, ЦПА, характеризуются антиандрогенным эффектом.

При применении КОК у больных с СПКЯ преследуются следующие цели: снижение синтеза гонадотропинов и андрогенов, торможение пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий, нормализация менструального цикла. Кроме того, за счет содержания в КОК эстрогенного компонента стимулируется продукция ССГ и снижается активность эндогенных андрогенов. Наиболее выраженным антиандрогенным эффектом среди КОК обладает препарат *диане-35*, который содержит 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ЦПА. При выраженной андрогенизации и отсутствии эффекта от монотерапии *диане-35* рекомендуется дополнительно включать в терапию *андрокур-10* или 50 (ЦПА), который назначается в первую фазу цикла с первого по 15-й день в течение 3–6 мес. Такая комбинированная терапия дает более быстрый и выраженный эффект. Механизм действия ЦПА включает замещение андрогенных рецепторов, снижение уровня 5 α -редуктазы, подавление выброса гонадотропинов, тем самым достигается снижение синтеза половых стероидов в яичниках. Считается, что ЦПА приводит к снижению секреции АКТГ и опосредованно андрогенов яичниками и надпочечниками.

К антиандрогенным препаратам последнего поколения относится жанин, в состав которого входит гестаген диеногест. Как показали исследования, через 6 мес приема препарата уровень тестостерона снижался на 43%, а ССГ повышался на 28% (С. И. Роговская). По данным А. А. Пищулина (2003), применение *диане-35* при СПКЯ приводит к снижению уровней общего и свободного тестостерона, содержания ЛГ в крови и соотношения ЛГ/ФСГ, уменьшению объема яичников, а также заметному торможению роста волос и акне.

Лечение женщин, планирующих беременность. В этом случае при наличии инсулинорезистентности лечение начинается с назначения сенситайзеров инсулина. Отсутствие эффекта является показанием для комбинированной консервативной терапии, включающей применение антиандрогенов и стимуляторов овуляции. Индукция овуляции проводится кломифен-цитратом. Применяются также кломид, клостилбегит. Препарат, использующийся для индукции овуляции с 1961 г., является производным нестероидных синтетических эстрогенов. Кломифен-цитрат обладает слабыми эстрогенными и выраженными антиэстрогенными свойствами, способен замещать ядерные рецепторы к эстрогенам значительно дольше, чем эстрадиол, вызывая по механизму обратной связи усиление секреции ГнРГ, опосредуя свое действие не через яичники, а через гипоталамус. Женщинам, которые не реагируют на монотерапию кломифен-цитратом, назначается *человеческий хорионический гонадотропин (ЧХГ)* в сочетании с кломифен-цитратом.

Овуляторная доза ЧХГ для препаратов мочевого происхождения составляет 10 000 ЕД, внутримышечно, рекомбинантного ЧХГ — 250 мкг (6500 МЕ), подкожно, который вводится при диаметре фолликула не менее 16–19 мм. Преждевременное применение ЧХГ (до полного созревания фолликула) может привести к преждевременной лютеинизации и, как следствие, к атрезии фолликула. Препараты гонадотропинов, используемые в настоящее время, содержат ЛГ и ФСГ, выделенные из мочи постменопаузальных женщин или полученные методами генной инженерии: гонал-Ф содержит 75 МЕ (5,5 мкг) фоллитропина альфа; луверис — 75 МЕ лутропина альфа; в состав прегнила входит хорионический гонадотропин (аналогичный человеческому ЛГ); овитрель содержит 250 мкг (6500 МЕ) хориогонадотропина альфа; пурегон — 50 и 100 МЕ фоллитропина бета.

При неэффективности консервативной терапии показано оперативное лечение. Если раньше операции на яичниках проводились путем лапаротомии и сопровождались развитием спаечного процесса, то в настоящее время применяются эндоскопические методы (лапароскопия) с электрокаутеризацией поликистозных яичников. Эффективность оперативного лечения СПКЯ наиболее высока по сравнению с другими методами лечения. Метод приводит к восстановлению менструального цикла у 95% и устранению бесплодия у 87% женщин (Р. А. Манушарова, Р. Г. Чарекишвили, 2003). Положительный эффект оперативного лечения СПКЯ связывают с нормализацией функции гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы (А. А. Пищулин), что сопровождается снижением уровня общего тестостерона, нормализацией уровня ЛГ в крови и соотношения ЛГ/ФСГ.

Р. А. Манушарова, доктор медицинских наук, профессор

Э. И. Черкезова, кандидат медицинских наук РМАПО, Клиника андрологии, Москва