



Министерство здравоохранения
Азербайджанской Республики



Министерство образования
Азербайджанской Республики

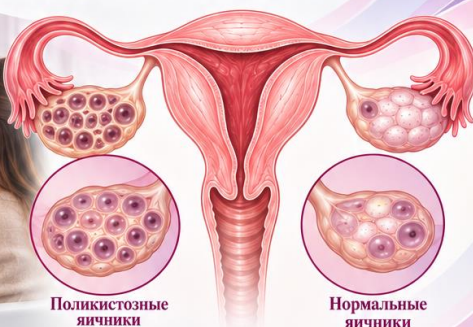


Азербайджанский
Медицинский Университет

КАМЙЛОВА Н.М.
ДЖАФАРОВА Т.Ф.
МАСТИЕВА Э.А.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ
ДЛЯ ВРАЧЕЙ, ОРДИНАТОРОВ И РЕЗИДЕНТОВ



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**
**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

**КАМИЛОВА Н.М
ДЖАФАРОВА Т.Ф.
МАСТИЕВА Э.А.**

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И
МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА
ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ**

**МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ,
ОРДИНАТОРОВ И РЕЗИДЕНТОВ**

Утверждено решением секции «Медицинско-клинические науки» Научно-Методического Совета Министерства Образования Азербайджанской Республики (протокол №3 от 10.10.2011), Центральной Методической Комиссии Азербайджанского Медицинского Университета (протокол №3 от 17.05.2011) и Методической Комиссией по циклу «Хирургия» Азербайджанского Медицинского Университета (протокол №7 от 29.04.2011)

БАКУ – 2013

Редактор: ассистент кафедры «Акушерства и гинекологии 1»
АМУ, доктор философии по медицине
И.А.Султанова

Рецензенты: доцент кафедры «Акушерства и гинекологии 1»
АМУ, доктор философии по медицине
З.М.Топчубашова

доцент кафедры «Акушерства и гинекологии 2»
АМУ, доктор философии по медицине
С.А.Алиева

Благодарность

Данное руководство было разработано сотрудниками кафедры «Акушерства и гинекологии 1» АМУ и родильного дома №1 г.Баку. Мы приносим свою благодарность всем членам группы за их вклад в создании данного пособия.

Представленная информация основана на научных доказательствах и на собственных исследованиях, освещает вопросы диагностики, профилактики и современные методы терапии данной патологии. Методическое пособие предназначено для врачей акушеров-гинекологов, ординаторов, резидентов и студентов медицинского университета.

Техническая и финансовая поддержка при издании методического пособия была осуществлена официальным представительством «Besins Healthcare» в лице фармацевтической компаний «Норма Плюс».

СОДЕРЖАНИЕ

От авторов.....	4
Список сокращений.....	5
Введение.....	6
Глава 1. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ). 8	
1.1.Классификация, этиология, патогенез синдрома поликистозных яичников.....	8
1.2 Этиологическая структура СПКЯ.....	20
Глава 2. Критерии диагностики СПКЯ.....	23
Глава 3. Основные принципы диагностики синдрома поликистоза яичников.....	29
Глава 4. Современные принципы терапии нарушений репродуктивной функции при синдроме поликистоз яичников.....	50
Глава 5. Использование прогестерона и их аналогов в терапии СПКЯ.....	68
Заключение.....	91
Приложения 1.....	94
Приложения 2.....	103
Литература.....	105

ОТ АВТОРОВ

Изучение здоровья женщин относится к числу наиболее значимых направлений деятельности современного здравоохранения.

По определению ВОЗ, репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов.

Здоровье населения, в том числе, репродуктивное, определяется экономическим и социальным положением населения, демографическими процессами, экологическими условиями жизни, а также уровнем развития здравоохранения.

В последние годы структура гинекологической патологии характеризуется высокой частотой инфекций, передающихся половым путем, нарушениями гормональной функции яичников, увеличением числа больных с миомой, эндометриозом.

Актуальность проблемы синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) определяется большой распространенностью этой патологии (4-12%) и ведущим ее проявлением бесплодия.

По данным Population Reference Bureau, в мире около 105 млн. женщин страдают СПКЯ, и число их неклонно возрастает. Наряду с репродуктивными нарушениями, синдром является ведущей причиной развития эндокринно-метаболических, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний уже в молодом возрасте.

Без целенаправленного, а с другой стороны, многостороннего понимания этиологии и патогенеза синдрома поликистозных яичников невозможно разработать доступные диагностические критерии, выработать правильную тактику лечения, а также разработать адекватные схемы профилактических мероприятий.

Авторы методического пособия с благодарностью примут все критические замечания, пожелания и советы.

Список сокращений

АКТГ – адренотропный гормон;
ГСПГ – глобулин связывающий половые гормоны;
ГИ – гиперинсулинемия;
ДЭА – дигидроэпиандростерон;
ИА – ингибиторы ароматазы;
ИМТ – индекс массы тела;
ИПФР – инсулиноподобный фактор роста;
ИФР 1 – инсулиноподобный фактор роста 1;
КОК – комбинированные оральные контрацептивы;
ЛГ – лютеинизирующий гормон;
ЛОД – лапароскопический операционный дреллинг;
ЛПВН – липопротеины низкой плотности;
ЛПВП – липопротеины высокой плотности;
МФЯ – мультифолликулярные яичники;
МЦ – менструальный цикл;
СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников;
СПКЯ – синдром поликистозных яичников;
СССГ – соматотропный гормон;
ТЭСГ – тестостерон-эстроген-связывающий глобулин;
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем акушерско-гинекологической эндокринологии является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Наблюдения, накопленные в течение последних десятилетий, заметно расширили представления об этом заболевании, достигнуты определенные успехи в вопросах патогенеза, диагностики и лечения СПКЯ. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты данной патологии в структуре нарушений менструальной и генеративной функций.

Среди женского населения, по данным различных авторов, частота встречаемости СПКЯ колеблется, от 3 до 11 %, а в репродуктивном возрасте, этот показатель равен 15 %. В 70 - 73 % СПКЯ диагностируется у пациенток с ановуляторным бесплодием, у 85 % женщин с гирсутизмом и от 55 до 95 % пациенток с гиперандрогенией.

Согласно Всемирному консенсусу в Нидерландах (2003) под руководством Европейского Общества Репродукции Человека и Эмбриологии и Американского Общества Репродуктивной Медицины, основными признаками заболевания считаются хроническая олиго- ановуляция и гиперандрогения, т.е. характеристики, отражающие патологические изменения в репродуктивной сфере.

По мнению большинства исследователей СПКЯ является полиэтиологичной, полисимптомной, гетерогенной патологией, для которой характерны нарушения, как в центральных, так и в периферических звеньях репродуктивной системы, что в свою очередь обуславливает сложность клинической диагностики и лечения.

СПКЯ - распространенная эндокрино-гинекологическая патология, полиморфная по клиническим характеристикам, приводит к нарушению фертильности, сопровождается психологическими проблемами и снижением качества жизни пациенток, связан с увеличением риска развития сердечно-сосудистых

заболеваний, ожирения и сахарного диабета, изучение причинных факторов и поиск эффективных путей профилактики является актуальной медико-социальной задачей.

Несмотря на большое число предложенных теорий развития СПКЯ, патогенез данного синдрома до конца не изучен и соответственно не определены эффективные методы лечения.

СПКЯ изучается уже более ста лет, за это время исследователями разных стран было отмечено, что заболевание значительно, чаще поражает родственников и передается в ряду поколений, зачастую в комплексе с другими эндокринопатиями (ожирение, ИР, СД 2 типа), что определило понятие СПЯ как наследственной патологии. Было уделено большое внимание изучению генетической этиологии синдрома, поиску общих генетических детерминант с другими дисметаболическими состояниями, но до настоящего момента генетическая этиология СПЯ не определена. Было показано, что СПЯ не имеет моногенного или сцепленного с полом типа наследования, а наиболее вероятно, носит характер многофакторного заболевания со значимым влиянием факторов внешней среды, основными из которых считаются малоподвижный образ жизни и избыток легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров в питании, ожирение во время беременности у матери.

ГЛАВА 1. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)

1.1. Классификация, этиология, патогенез синдрома поликистозных яичников

По данным современной литературы синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – мультифакториальная гетерогенная патология, характеризующаяся нарушениями менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, кистозным изменением яичников и бесплодием. Определение «болезнь поликистозных яичников» с течением времени было признано не вполне корректным, т.к. это состояние характеризуется не как болезнь, т.е. отдельная нозологическая форма, а как клинико-патогенетический синдром, причины которого могут быть различны.

Термин «Синдром поликистозных яичников» впервые был предложен и утвержден на одном из заседаний ВОЗ в 1984 году. Первое определение СПКЯ было выработано консенсусом экспертной комиссии, разрабатывавшей подходы к диагностике данного заболевания в Америке под эгидой Национального института детского здоровья и развития человека (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD, США) и американского Национального института здравоохранения (National Institutes of Health, NIH, США) в 1990 г. Согласно этому определению, пациентке должен быть поставлен диагноз СПКЯ, если у неё одновременно присутствуют: симптомы избыточной активности или избыточной секреции андрогенов (клинические и/или биохимические); олигоовуляция или ановуляция при исключении других причин, способных вызывать поликистоз яичников. Частота СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста составляет 8-15%, среди причин бесплодия – 20-22%, среди женщин с эндокринным бесплодием – 50-60%. СПКЯ частая причина бесплодия. По данным Population Reference Bureau, в мире около 105 миллионов женщин страдают СПКЯ.

Истории изучения данной патологии более 100 лет. В 1864 г. Клоб наблюдал улучшение состояния больной после случайной резекции яичников. В 1893 г. в России о поликистозном перерождении яичников впервые упоминается в лекциях проф. Славянского. Затем в 1915 г. Я.К. Хачкарузов опубликовал сообщение с описанием двухстороннего увеличения в 2-3 раза яичников у 5 молодых женщин с расстройством менструации по типу опсоменореи. Во время операции были установлены характерные особенности поликистозных яичников. С.К. Лесной (1928 г.) сообщил об успешном лечении больных с аменореей и опсоменореей клиновидной резекцией яичников и подробно описал морфологические изменения, характерные для поликистоза яичников. В 1930 г. Е.Е. Гиговский представил гистологическую картину склерополикистозных яичников. В 1935 г. Штейн и Левенталь описали своеобразный симптомокомплекс, возникающий у молодых женщин и связанный с определенными изменениями в яичниках, названный впоследствии их именем. В этот синдром они включили:

- 1) наличие больших склерокистозных яичников,
- 2) аменорею или очень редкие менструации с промежутками 3-5 месяцев и бесплодие,
- 3) в различной степени выраженности гирсутизм, недоразвитие молочных желез и ожирение.

Было отмечено, что увеличенные кистозно – измененные яичники не поддаются консервативной терапии. Немецкие авторы называют это заболевание “синдром больших серых яичников” (Stange, 1957); французские – “поликистозом яичников” (Netter et Thoret, 1967), американские – “поликистозом яичников” (Mahesh et al., 1962). В российской литературе его принято называть синдромом Штейна-Левенталь или синдромом склерополикистозных яичников (Железнов Б.И., 1976 г.). ВОЗ предложила и утвердила термин “синдром поликистозных яичников” – СПКЯ (Polycystic Ovary Syndrome). Этот

синдром устанавливали у больных при самых разнообразных симптомах:

- при бесплодии и отсутствии такового;
- аменореи и маточных кровотечениях;
- при значительном увеличении яичников и при небольшом их отклонении от нормальных размеров;
- при различной консистенции яичников – при утолщении белочной оболочки и без него;
- при гипоплазии матки без нее;
- при гипоплазии молочных желез и при нормальном их развитии;
- при ожирении и без последнего;
- при выраженном гирсутизме и без него, при повышенной и пониженной экскреции эстрогенов, при повышенном и нормальном уровне экскреции 17-КС, при низком и высоком выделении прегнандиола и так далее.

Имеются также различные вариации данных цитологических исследований влагалищных мазков, гистологической картины в яичниках. Предложены многочисленные классификации этого синдрома. И.В.Голубева с соавт. (1970 г.) различают 4 клинические формы синдрома; Н.Т.Старкова (1973 г.) – 3 клинические формы, включая различные формы патологии диэнцефальной области; Н.Г.Царковская и И.Д. Аритс (1973 г.) рекомендуют выделять диэнцефальную, надпочечниковую и яичниковую формы. М.Katz et P.Carr (1976 г.) предложили две разновидности синдрома склерокистозных яичников: поликистоз яичников, связанный с нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и поликистоз яичников вследствие ферментативной недостаточности в яичниках. По данным ряда авторов наиболее патогенетически обоснованной является классификация В.Н. Серова (1978 г.), который разделяет данный синдром на 3 клинические разновидности:

1 форма – первичный склерокистоз яичников, проявляющийся гипоменструальным ановуляторным циклом, с умеренной относительной гипоэстрогенной кольпоцитологией, нормальной экскрецией 17-КС и 17-ОКС, с умеренным гирсутизмом, с пролиферацией или дисплазией эндометрия;

2 форма – когда склерокистоз яичников сопровождается аденогенитальным синдромом, нарушением менструации по типу опсоменореи или аменореи без дисфункциональных кровотечений, выраженным гирсутизмом и элементами вирилизма (увеличение клитора, гипоплазия матки и др.). Биопсия эндометрия – гипоплазия или атрофия;

3 форма синдрома автором связывается с нейрообменными нарушениями гипоталамо-гипофизарного генеза. Проявляется клиника ожирением, умеренным гирсутизмом, артериальной гипертонией, повышением функции коры надпочечников, нарушением менструальной функции по типу ДМК. При этой форме отмечается увеличение яичников и матки, при биопсии эндометрия выявляется гиперплазия, а у некоторых больных атипическая гиперплазия.

Особенности морфологической структуры яичников позволили Б.И. Железнову (1982 г.) выделить 2 характерных типа изменений при СПЯ, отличающихся особенностями клинической картины заболевания, и, соответственно, две формы синдрома: первичный (истинный) поликистоз (склерокистоз) яичников (болезнь ПЯ, синдром Штейна-Левентала, СКЯ), (ВОЗ, 1993г. - болезнь поликистозных яичников) и вторичный поликистоз (синдром ПЯ, СПЯ). Первичный поликистоз (склерокистоз) яичников (СКЯ). Частота СКЯ среди женщин репродуктивного возраста составляет от 3,5 до 7,5%. Для него характерна большая гетерогенность гормональных и морфологических дефектов на различных уровнях: гипоталамо-гипофизарном, надпочечниковом и яичниковом. Трудность выявления первичного патологического звена в развитии синдрома делает понят-

ным существование до настоящего времени множества теорий, объясняющих патогенез заболевания.

Вторичный поликистоз яичников (синдром ПЯ, СПЯ) – является результатом хронической ановуляции. Встречается при ряде хронических нейроэндокринных расстройств: надпочечниковой гиперандрогении (врожденной и пубертатной формах АГС), гиперпролактинемии, ожирении центрального генеза. Особенностью морфологической структуры яичников при вторичном СПЯ, являются:

- 1) размеры яичников от слегка увеличенных до уменьшенных,
- 2) наличие множества примордиальных, преантральных и антральных фолликулов, не достигающих стадии овуляторного (доминантного) фолликула,
- 3) капсула яичников неравномерно утолщена, через нее просвечивают множественные фолликулы,
- 4) слабо выраженная гиперплазия стромы,
- 5) практическое отсутствие лютеинизации атретических фолликулов. Отмечается, что клиническая картина вторичного СПЯ, характеризуется признаками, типичными для основного заболевания, т. е. первичного СКЯ.

Предложены всевозможные теории синдрома: яичникового генеза (Е.И. Кватер и М.Л. Крымская, 1961; П. Коларов и С. Докумов, 1964; М.Д. Моисеенко и др., 1966; Kucera, 1957; Plate, 1958; Levenhtal, 1962; Salhanick, 1962; Piuto et Celli, 1967; Botella Lusia, 1967 и др.), гипофизарного происхождения синдрома (Stein, 1945; Stokhuyzen, 1950; Levenhtal et Cohen, 1951; Greenblatt, 1953; Gyorgy, 1957; Heber, 1957 и др.), надпочечникового генеза (Gold et Frank, 1958; Perloff et al., 1958). В последние годы получила большое распространение теория инсулинорезистентности (Balen A.H. et al., 1995; Dunaif A. 1995; Hopkinson Z.E.C. et al., 1998; Jacobs H.S. et al., 1999).

В настоящее время существуют следующие теории патогенеза, для которых характерны определенные клинические критерии.

1) Центральная – связывают с повышенной частотой и амплитудой секреции ЛГ (гормона гипофиза).

Возраст менархе соответствует популяционной норме. Нарушения менструального цикла с менархе у 11,4% женщин, остальные женщины нарушения менструального цикла связывали со стрессом - 44,6%, снижением веса - 23%, занятиями спортом - 10%. Тип телосложения правильный женский, гирсутизм у 28%, гиперандрогения у 21%, повышение индекса ЛГ/ФСГ у 30%, положительная реакция на нейромедиаторы (дифенин) у 39%, утолщение капсулы при лапароскопии у 9,8%.

2) Периферическая – связывают с первичным поражением яичников или надпочечников, приводящее к гиперпродукции андрогенов

СПКЯ надпочечникового генеза: возраст менархе выше популяционной нормы, нарушение менструального цикла у 66% женщин, у 34% - сохраненный ритм менструаций, у 27% были беременности.

Тип телосложения андрогенный, гирсутизм у 65%, гиперандрогения у 93%, яичники увеличены у 32%, проба с АКТГ положительная у всех больных.

СПКЯ яичникового генеза: возраст менархе превышает популяционную норму, нарушения менструального цикла с менархе у всех больных, ожирение с характерным распределением подкожно-жировой клетчатки (62%), гирсутизм (54%), гиперлипидемия (23%), нарушение толерантности к глюкозе (14,5%), увеличение размеров яичников и утолщение их капсулы у всех больных.

3) Инсулиновая – связывают с наличием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

Следует отметить, что, несмотря на активное изучение МС, его единые диагностические критерии до сих пор не определены. Тем не менее для его идентификации у женщин могут быть использованы рекомендации, разработанные в 2005 году. Американской ассоциацией сердца и

Национальным институтом сердца, легких и крови – An American Heart Association (National Heart, Lung and Blood Institute Scientific (АНА/NHLBI):

- абдоминальное ожирение (окружность талии >88 см);
- повышенный уровень триглицеридов: ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или уже проводимая терапия по поводу повышенного уровня триглицеридов;
- низкая концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП): <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) или уже проводимая терапия по поводу сниженного уровня ХС ЛПВП.
- высокое артериальное давление (АД): систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст., или уже проводимая антигипертензивная терапия;
- повышенный уровень глюкозы натощак: ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или уже проводимая терапия по поводу повышенного уровня глюкозы в крови.

Не исключена и генетическая предрасположенность.

Яичниковый генез связывают с ферментативным дефектом. В яичниках определяется генетически обусловленный дефицит фермента альфадегидрогеназы или ферментов ароматизации в гранулезных клетках, отвечающих за синтез прогестерона. Как следствие, нарушается выработка прогестерона, т. е. прегнелонон не превращается в прогестерон, происходит накопление большого количества дегидроэпиандростерона (ДЭА). Недостаточность 17 β -гидроксистероид дегидрогеназы способствует образованию эстрадиола и эстриола из эстрона. Повышенный уровень циркулирующего эстрона приводит к секреции гипофизом избытка ЛГ и снижает образование ФСГ. Повышенный уровень ЛГ вызывает гиперплазию тека- и стромальных клеток яичников, а также дополнительную повышенную продукцию андрогенов. Пониженный уровень ФСГ препятствует созреванию фолликулов. Увеличение выработки эстрона как более активного гормона способствует выбросу альдостерона, а также конт-

ринсулярному действию, что способствует гиперинсулинемии и ожирению. Ожирение увеличивает и без того повышенные уровни половых стероидов как за счет уменьшения содержания связывающего половые гормоны глобулина, что повышает уровень свободного тестостерона, так за счет увеличения превращения андростендиона в эстрон в жировой ткани. Прекращение развития фолликулов приводит к увеличению яичников, утолщению капсулы, появлению мелких множественных фолликулярных кист. В частности, происходит нарушение превращения андростендиона в эстрогены. Причем он обладает выраженными андрогенными свойствами. Следствием накопления в организме андростендиона и превращения его в тестостерон является развитие гирсутизма. Таким образом, врожденный ферментативный дефект в яичниках вызывает недостаточность секреции эстрогенов и прогестерона и тем самым создаются условия для постоянного накопления андрогенов, что в свою очередь вызывает стимуляцию ФСГ гипофиза. Последний способствует развитию в яичниках склерополикистоза. При тяжелой недостаточности этих ферментов клиника синдрома Штейна-Левенталя проявляется в пубертатном периоде, при легкой – в детородном

Гипофизарный генез. По этой теории считается, что при этом синдроме имеется избыточная продукция ФСГ и АКТГ и выявлена гиперсинсбилизация больных к ФСГ. Другие авторы отмечают избыточное выделение лютеинизирующего гормона (ЛГ). Последнее объясняется недостаточным количеством прогестерона в яичниках, вследствие чего поддерживается длительное выделение гипофизом ЛГ и повышение его количества. Данные гормональные сдвиги в гипофизе обуславливаются микроаденомами аденогипофиза из клеток, секретирующих ЛГ. Неадекватная секреция гонадотропных гормонов приводит к изменению ферментной системы яичникового стероидогенеза и повышенной продукции андрогенов.

Гипоталамо-гипофизарная (нейроэндокринная) теория за последние годы получила большое признание. Заболевание развивается вследствие гиперсекреции гипофизом ЛГ, вызванной дефицитом дофамина в гипоталамусе. Гипофизарные нарушения указывают на изменение функции гипоталамических центров. Возможно первичное повреждение в какой-либо системах, влияющих на гипоталамические центры, например, в лимбической системе, или в самих центрах гипоталамуса, что вызывает в дальнейшем нарушения по типу обратной связи в яичниках и гипоталамических центрах со всеми клиническими проявлениями данного синдрома (высокие показатели внутричерепного давления, инфекционные и вирусные заболевания). К типичным для гипоталамо-гипофизарной патологии нарушениям гормонального гомеостаза относится гиперпролактинемия, которая влияет на метаболизм андрогенов путем стимуляции их синтеза в коре надпочечников. Кроме того, в условиях повышенной продукции пролактина уменьшается образование в печени тестостерон-эстрадиол-связывающего глобулина (ТЭСГ).

При развитии гипотиреоза вследствие снижения уровня ТЭСГ возрастает скорость метаболического клиренса тестостерона, ускоряется превращение андростендиона в тестостерон, а тестостерона – в эстрадиол, что согласно механизму отрицательной обратной связи вызывает неадекватную секрецию гонадотропинов, обуславливающую хроническую ановуляцию.

Надпочечниковый генез. Эмбриональная и единая общность регуляции надпочечников и яичников (предполагается, что гонадотропины и АКТГ секретируются одними и теми же клетками аденогипофиза), идентичность их стероидогенеза, способствовали возникновению надпочечниковой теории патогенеза синдрома ПКЯ. Развивающееся при этом нарушение синтеза кортизола по принципу отрицательной обратной связи стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ), что и служит причиной гиперпродук-

ции андрогенов. Существует также гипотеза о том, что надпочечниковая гиперандрогения может быть связана не с дефицитом определенных ферментов, а напротив, с их патологически увеличенной активностью, что наблюдается при усилении активности цитохрома P450c17, который регулируется единым универсальным геном СУР 17, локализующимся на 10-й хромосоме.

Избыточная продукция андрогенов при патологии гипоталамо-гипофизарной системы обусловлена усилением синтеза АКТГ в передней доле гипофиза и повышением функциональной активности коры надпочечников. При этом наряду с гиперандрогенией наблюдается усиление продукции глюкокортикоидов, что ведет к формированию клинического симптомокомплекса гиперкортицизма.

Теория инсулинорезистентности. Механизмы развития инсулинорезистентности при СПКЯ окончательно не изучены. Впервые связь между нарушением углеводного обмена и гиперандрогенией была показана в 1921 г. Achard и Thiers, которые описали состояние, образно названное «диабет бородатых женщин». Сегодня наличие связи между инсулинорезистентностью (ИР) и СПКЯ стало общепризнанным, причем если раньше ИР рассматривалась как характеристика СПКЯ, ассоциированного с ожирением, то в настоящее время установлено, что ИР может иметь место и при отсутствии повышенного ИМТ.

Направления этой дискуссии, по мнению Т.А. Назаренко, «...диаметрально противоположны: от признания инсулинорезистентности и гиперинсулинемии ведущими звеньями в формировании синдрома до утверждений, что гиперинсулинемия – лишь симптом, имеющийся у некоторых больных с СПКЯ» []. Очевидно, указанные разногласия связаны с тем, что различные эндокринопатии, сопровождающиеся ПКЯ, в этих исследованиях по-прежнему рассматривают как СПКЯ, т. е. относят к единому заболеванию.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что ИР при СПКЯ связана с наличием дефекта в пострецепторном отделе мест связывания инсулина. После связывания инсулина с рецептором происходит аутофосфорилирование тирозинового основания интрацитоплазматической части рецептора, что позволяет в дальнейшем фосфорилировать другие внутриклеточные субстраты, такие как, например, IRS-1 (insulin receptor substrate-1) [42]. Важно отметить, что дефект пострецепторных механизмов действия инсулина проявляется лишь нарушениями его метаболической функции, тогда как его активность в отношении органов репродуктивной системы сохраняется неизменной.

Под ИР понимают снижение чувствительности клеток к инсулину, приводящее к гиперинсулинемии. Существует два типа ИР – А и В. Тип А ИР связан с мутацией в гене, кодирующем рецептор инсулина, а тип В – с наличием антител к этому рецептору. У больных СПКЯ не удалось обнаружить таких мутаций, а антитела к рецепторам выявляются лишь у незначительной части пациентов. Ярко выраженная ИР иногда приводит к развитию так называемого HAIR-AN синдрома (HyperAndrogenism, Insulin Resistance, Acanthosis Nigricans), выявляемого у некоторых больных СПКЯ.

В основе – развитие гиперчувствительности клеток тека-ткани к ЛГ обусловленная способностью инсулина и инсулиноподобных факторов роста I и II (IGF) через свои специфические рецепторы блокировать механизм гомологической десенситизации рецепторов ЛГ. Подавление продукции белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР1), приводит к увеличению концентрации последнего, что способствует гиперсекреции инсулина, который стимулирует выработку андрогенов яичниками, избыток инсулина усиливает выброс ЛГ в ответ на стимуляцию гипофиза гонадолиберинном, увеличивается биологическая активность андрогенов посредством снижения синтеза в печени глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ),

повышается уровень пролактина. Кроме того, ИФР потенцирует действие ФСГ в отношении клеток гранулезы и может инициировать или поддерживать дисфункцию яичников при СПКЯ. При СПКЯ основное значение имеет тип С инсулинорезистентности, который обусловлен пострецепторными измерениями инсулиновых рецепторов, гиперсекреция инсулина рассматривается как компенсаторная реакция на тканевую резистентность к действию инсулина. Известно, что инсулин является не только основным глюкорегуляторным гормоном, он может оказывать целый ряд других биологических эффектов, приводящих к увеличению продукции андрогенов в яичниках и способствующих развитию СПКЯ. Исследования последних лет продемонстрировали, что СПКЯ является составной частью метаболического синдрома, сопряженного с высоким риском развития таких тяжелых последствий, как сахарный диабет типа 2 и сердечно-сосудистые заболевания. Гиперинсулинемия, обусловленная ИР, играет важную роль в развитии и/или усугублении нарушений в яичниках, надпочечниках и гипоталамо-гипофизарной системе. Следует отметить, что ИР является единственной уникальной характеристикой СПКЯ, отличающей его от других состояний, сопровождающихся гиперандрогенией и нарушениями овуляторной функции.

Можно говорить о большом многообразии причин, с которыми может быть связано развитие ПКЯ, что объясняет значительный полиморфизм СПКЯ. Это обстоятельство подтверждает существование тесной связи составляющих элементов репродуктивной системы между собой, а также с другими органами и системами. Можно считать, что яичникам отведена роль «биологических часов», или «индикатора» нарушений гормонального гомеостаза. По мере прогрессирования этих нарушений функциональные изменения в яичниках сопровождаются их анатомической перестройкой, соответствующей понятию «поликистоз», что является

своеобразным маркером неблагополучия эндокринной системы в целом.

Таким образом, несмотря на множество проведенных исследований этиология СПКЯ до сих пор окончательно не ясна. В заключении необходимо отметить, что выраженные **эндокринно-обменные нарушения при СПКЯ** характеризуются патологическими изменениями в центральных структурах, гипоталамо-гипофизарной системе и во всех периферических эндокринных железах. Начало патологического процесса возможно как в центральных структурах, так и в периферических эндокринных органах (особенно в яичниках). Он сопровождается различными повреждениями репродуктивной системы.

1.2 Этиологическая структура СПКЯ

Этиология заболевания в настоящее время до конца не изучена. В практической деятельности гинеколог сталкивается с определенными трудностями при установлении причины заболевания. Синдром поликистозных яичников – это мультифакториальная патология.

1.Одной из важных причин и предрасполагающих факторов риска является патология течения беременности и/ или родов у матери пациентки. У матерей 55% девочек, страдающих синдромом поликистозных яичников, в анамнезе жизни выявляется та или иная патология беременности и родов. Наиболее часто удается выяснить, что беременность матери сопровождалась угрозой прерывания на разных сроках, ОПГ - гестозом; роды протекали с преждевременным излитием околоплодных вод, длительным безводным промежутком, осложнялись слабостью родовой деятельности, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, острой асфиксией плода и другими состояниями, сопровождающимися острой или хронической гипоксией плода. Данный этиологический фактор имеет

определенное значение в развитии центральной формы заболевания.

2. Не менее важным по значимости являются перенесенные девочкой в периоде новорожденности, раннем детстве, препубертате и, особенно, в пубертате острые или хронические инфекции, первое место среди которых занимают заболевания рото- и носоглотки, нейроинфекции; а также интоксикации. Чаще других инфекций в анамнезе девочек, больных синдромом поликистозных яичников, встречаются: частые ангины, хронический тонзиллит, корь, краснуха, туберкулез, вирусный гепатит А, ревматизм.

3. В роли этиологического фактора могут проявить себя черепно-мозговые травмы, особенно перенесенные девочкой в детстве и пубертате. Сотрясения головного мозга, контузии, ушибы играют важную роль в генезе центральных форм синдрома поликистозных яичников.

4. Психоэмоциональное напряжение, психические травмы, стрессы занимают не последнее место среди причин заболевания, а в современных условиях, когда нагрузки на детский организм все растут, выступают на первый план.

5. Следует отметить, что хронические рецидивирующие воспалительные заболевания внутренних половых органов девочек - сальпингоофориты также могут стать причиной развития синдрома поликистозных яичников. Объясняется этот факт тем, что воспаление, особенно хроническое, ведет к дистрофическим изменениям ткани яичника, нарушает чувствительность клеток-мишеней к гормональным влияниям на уровне рецепторного аппарата, способствует развитию фиброза и склерозирования ткани яичника.

6. Как уже было упомянуто в классификации заболевания, причиной синдрома поликистозных яичников может стать врожденный генетически детерминированный дефект ферментативных систем яичника. Чаще всего встречается недостаток систем 19-гидроксилазы и 3- β -олдегидрогеназы. При помощи 19-гидроксилазы в яичниках осуществляется превра-

щение андрогенных предшественников (тестостерона) в эстрогены. В результате дефекта блокируется синтез последних и накапливается активный андроген - тестостерон. При недостаточности 3- β -олдегидрогеназы, ответственной за превращение андростендиона в эстрадиол, в плазме крови обнаруживается очень высокий уровень андростендиона и его предшественника – дегидроэпиандростерона, в результате чего развивается гиперандрогения овариального происхождения.

7. В последние годы в литературе появились сообщения о том, что определенную роль в генезе заболевания играет наследственный фактор.

По мнению авторов исследования, синдром поликистозных яичников может проявиться как болезнь, наследуемая по Х-сцепленному доминантному типу. У ряда пациенток в ходе исследования удалось выявить отсутствие длинного плеча Х-хромосомы или мозаицизм. Тем не менее, большинство больных синдромом поликистозных яичников имеют нормальный кариотип 46 XX.

- болезни или синдроме Иценко-Кушинга;
- нейрообменно-эндокринном синдроме, связанном или не связанном с беременностью;
- гипоталамическом синдроме;
- адреногенитальном синдроме, пубертатной его форме;
- гиперпролактинемии как органической, так и функциональной природы;
- ожирении.

Таким образом, факторами риска СПКЯ являются:

1. Патология беременности и/или родов у матери пациентки;
2. Перенесенные девочкой инфекции, нейроинфекции, интоксикации;
3. Черепно-мозговые травмы;
4. Психозомоциональное напряжение, стрессы;
5. Хронические сальпингоофориты;
6. Врожденный дефект ферментов яичников;

7. Экстрагенитальная эндокринная патология:

- болезнь или синдром Иценко-Кушинга;
- нейрообменно-эндокринный синдром, связанный или не связанный с беременностью;
- гипоталамический синдром;
- адреногенитальный синдром, в пубертатной его форме;
- гиперпролактинемия как органической, так и функциональной природы;
- ожирение,

8. Наследственный фактор.

ГЛАВА 2. Критерии диагностики СПКЯ

Согласно представленным данным основными критериями СПКЯ, рекомендуемыми для клинической практики, являются хроническая ановуляция, а также клинические или биохимические признаки гиперандрогении при исключении других известных заболеваний (табл.1)

Основные диагностические критерии можно обобщить следующим образом:

- олиго- и/или аменорея, ановуляция;
- клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении;
- поликистозные яичники по данным УЗИ.

Таблица 1

Алгоритм диагностики СПКЯ	
Вторичный поликистоз яичников на фоне заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы	-гипоталамо-гипофизарный синдром с ожирением -опухоли гипоталамо-гипофизарной системы -гипотиреоз (вторичный)
Вторичный поликистоз яичников на фоне гиперандрогении надпочечникового генеза	-врожденная дисфункция коры надпочечников (классическая и неклассическая форма) -синдром Иценко-Кушинга -андрогенипродуцирующие опухоли надпочечников (андростеромы) -первичный рак коры надпочечников
АКТГ – эктопированный синдром	
Андрогенипродуцирующие опухоли яичников	
Первичный гипотиреоз	
Заболевания печени с нарушением синтеза белков (СССГ)	
«Идиопатический» и конституционально-наследственный гирсутизм	
Ятрогенный гирсутизм (в результате приема анаболических стероидов, даназола, некоторых гестагенов, андрогенов, глюкокортикоидов и др.)	

В связи с очень широким диапазоном симптомов и признаков клиническая диагностика СПКЯ у женщин представляет определенные трудности. Выделяют минимальные, дополнительные и обязательные критерии диагностики.

- Обязательные (у 100% женщин):
 - нарушение менструального цикла по типу олиго-, аменореи;
 - ановуляция;
 - первичное бесплодие;
 - УЗИ-признаки поликистозных яичников.
- Часто встречающиеся (более чем у 50% женщин) (табл.2):
 - гирсутизм;
 - гиперандрогения (повышение уровня тестостерона);
 - повышение уровня ЛГ.
- Наблюдаемые менее чем у 50% женщин:
 - акне;
 - алоpecia;
 - ожирение.

Наиболее часто встречающиеся жалобы это:

• Нарушения цикла в виде нерегулярных менструаций или отсутствия менструаций

- Бесплодие
- Избыточный вес, ожирение
- Избыточный рост волос по мужскому типу – гирсутизм
- Акне
- Выпадение волос – алоpecia

Общие симптомы поликистоза яичников следующие (табл.3):

• Олигоменорея, аменорея – нерегулярные, редкие менструации или полное отсутствие менструаций; те менструации, которые все же происходят, могут быть патологически скудными или, напротив, чрезмерно обильными, а также болезненными. Однако, **нарушения цикла не являются облигатным критерием СПКЯ. У некоторых женщин при регулярном менструальном цикле может наблюдаться ановуляция или олигоовуляция (редкая овуляция), при этом основной жалобой таких пациенток будет бесплодие (первичное или реже вторичное)! Такая ситуация может встречаться у 20-74% больных с СПКЯ;**

Таблица 2

Шкала Ферримана-Голлвея и нормальные значения роста волос для здоровых женщин славянской этнической группы

Зона роста волос	Баллы	Описание
<i>Андрогензависимые зоны</i>		
Верхняя губа	1	Отдельные волосы на наружном крае
	2	Небольшие усики на наружном крае
	3	Усы, распространяющиеся на половину расстояния до «филтра»
	4	Усы, достигающие филтра
Подбородок	1	Отдельные разрозненные волосы
	2	Разрозненные волосы, небольшие скопления
	3-4	Сплошное покрытие (редкое или густое)
Спина	1	Отдельные разрозненные волосы
	2	Разрозненные волосы, небольшие скопления
	3-4	Сплошное покрытие (редкое или густое)
Поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	Тот же пучок, расширяющийся в стороны
	3	Волосы покрывают 2/3 поясницы
	4	Сплошное покрытие поясницы
Грудь	1	Волосы вокруг сосков
	2	В дополнение к ним отдельные волосы между грудными железами
	3	Слияние этих зон с покрытием $\frac{3}{4}$, поверхности
	4	Сплошное покрытие
Верхняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Большое число волос вдоль средней линии («дорожка»)
	3-4	Покрытие половины или всей поверхности
Нижняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Полоса вдоль средней линии («дорожка»)
	3	
	4	Широкая лента волос вдоль средней линии

		Рост волос в форме перевернутой буквы V («мужской треугольник»)
Плечо	1 2 3-4	Редкие волосы, покрывшие не более $\frac{1}{4}$ поверхности Более обширное, но неполное покрытие Сплошное покрытие (редкое или густое)
Бедро	1 2 3-4	Редкие волосы, покрывшие не более $\frac{1}{4}$ поверхности Более обширное, но неполное покрытие Сплошное покрытие (редкое или густое)
Гормональное число	Макс=36	
<i>Инди́фферентные зоны</i>		
Предплечье	1-4	Сплошное покрытие дорсальной поверхности: 2 балла – для редкого, +2 балла – для густого покрытия
Голень	1-4	Сплошное покрытие дорсальной поверхности: 2 балла – для редкого, +2 балла – для густого покрытия
Инди́фферентное число	Макс=8	
Гирсу́тное число	Макс=44	
* - При подсчете баллов для оценки степени выраженности гирсутизма зоны на предплечье и голени не учитываются		

Таблица 3

Критерии диагноза СПКЯ
• Наличие характерного анамнеза • У половины больных повышение ИМТ и висцеральное ожирение • Андрогензависимая дерматопатия • Состояние хронической ановуляции, сопровождающееся нарушением менструальной функции по типу олиго-опсоменореи или аменореи • Умеренное повышение уровня Т при сниженном уровне СССГ • Часто повышенное соотношение ЛГ/ФСГ • Ультразвуковые признаки СПКЯ • Наличие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии • Исключение других причин гиперандрогении

- Бесплодие, обычно являющееся результатом хронической ановуляции или олигоовуляции (полного отсутствия

овуляций либо овуляция происходит не в каждом цикле); Бесплодием страдают до 95% пациенток с СПКЯ, преобладает первичное бесплодие, вторичное бесплодие встречается не более чем у 15% женщин;

- Повышенные уровни в крови андрогенов (мужских гормонов), в собственности свободных фракций тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата, что вызывает гирсутизм и иногда маскулинизацию;

- Центральное ожирение – «паукообразное» или «в форме яблока» ожирение по мужскому типу, при котором основная масса жировой ткани концентрируется внизу живота и в брюшной полости. Избыточная масса тела и ожирение имеется у 50-80% женщин с СПКЯ. Ожирение тесно связано с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Выраженность инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ и ожирением выше, чем у женщин с СПКЯ и нормальной массой тела. При осмотре инсулинорезистентность проявляется черным акантозом (*acantosis nigricans*) – гиперпигментированными участками в местах повышенного трения кожи: в паховой и подмышечной области, под молочными железами, на складках кожи локтей и пальцев и др. У больных с СПКЯ встречается в 1-3% случаев

- Андрогенная алопеция (существенное облысение или выпадение волос по мужскому типу с залысинами по бокам лба, выше линии лба, на макушке, происходящее из-за нарушения гормонального баланса); Угревая сыпь, жирная кожа, себорея. Алопеция встречается у 3-6% больных с СПКЯ;

- Акантоз (темные пигментные пятна на коже, от светло-бежевого до темно-коричневого или черного);

- Акрохордоны (кожные складки) – мелкие складки и морщинки кожи;

- Стрии (растяжки) на коже живота, обычно как следствие быстрой прибавки массы тела.

• **Акне** – заболевание сальных желез вследствие закупоривания их выводных протоков. Акне проявляется различными кожными элементами (открытые и закрытые комедоны, папулы, пустулы, кисты). В развитии акне кроме гиперандрогении играет еще роль возрастание патогенности *Propionibacterium acnes*, нарушения липидного обмена и процессов кератинизации. Юношеские акне, характерные для подростков, самостоятельно излечиваются к 20 годам.

• Длительные периоды симптомов, напоминающих симптомы предменструального синдрома (отеки, колебания настроения, боль внизу живота, в пояснице, боли или набухание молочных желез);

• Ночные апноэ – остановки дыхания во сне, приводящие к частым ночным пробуждениям больной;

• Депрессия, дисфория (раздражительность, нервозность, агрессивность), нередко сонливость, вялость, апатия, жалобы на «туман в голове».

• Хроническая боль внизу живота или в пояснице, в тазовой области, вероятно вследствие сдавления органов малого таза увеличенными яичниками или вследствие гиперсекреции простагландинов в яичниках и эндометрии; точная причина хронической боли при поликистозе яичников неизвестна;

• Повышенный уровень ЛГ или повышенное соотношение ЛГ/ФСГ: при измерении на 3-й день менструального цикла соотношение ЛГ/ФСГ оказывается больше 1:1;

• Пониженный уровень глобулина, связывающего половые стероиды;

• Гиперинсулинемия (повышенный уровень инсулина в крови натощак), нарушение толерантности к глюкозе, признаки инсулинорезистентности тканей при тестировании по методу сахарной кривой.

Структурные изменения яичников при этой патологии хорошо изучены и характеризуются:

- Двухсторонним увеличенным размером яичников, обычно от 1,5 до 3 раз больше, чем в норме, являющиеся результатом множественных мелких кист.

- Множественными кистами яичников. Сонографически они могут выглядеть как «жемчужное ожерелье», скопление белесых пузырьков или «косточки фрукта», рассеянные по всей ткани яичников

- Утолщенным, гиперплазированным эндометрием матки, как следствие хронического избытка эстрогенов, не сбалансированного адекватными прогестероновыми влияниями.

- Гиперплазии клеток тека с участками лютиенизации.

- Утолщенной, гладкой, жемчужно-белой наружной поверхностью (капсула) яичников .

Согласно современным представлениям данному синдрому как отдельной нозологической форме патологии соответствует клиническая симптоматика, обусловленная гиперандрогенией яичникового происхождения. Обязательным условием диагностики СПКЯ является исключение самостоятельного эндокринного заболевания, ответственного за формирование хронической ановуляции. Следует также отметить, что, несмотря на изменения представлений о СПКЯ, остаются серьезные проблемы, связанные с дифференцированием этого заболевания среди различных гиперандрогенных состояний.

ГЛАВА 3. Основные принципы диагностики синдрома поликистоза яичников

Согласно консенсусу по критериям диагностики СПКЯ (Роттердам, 2003) диагноз его может быть установлен по наличию любых двух из трех следующих критериев: 1) менструальная дисфункция с ановуляцией; 2) клинические и/или биохимические проявления гиперандрогенемии; 3) наличие поликистозных яичников по данным УЗИ при исключении иных гиперандрогенных состояний (табл.4). К ним относятся: идиопатический гирсутизм, неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников, гиперпролактинемический гипогонадизм, вирилизирующие опухоли, тотальный гиперкортицизм.

Таблица 4

Диагностические критерии СПКЯ и сходных состояний

Состояния и критерии их диагностики СПКЯ
Критерии Первой Международной конференции US NIH (Национального института здоровья США; 1990г.) [2] при наличии обоих следующих критериев: • Менструальные нарушения и ановуляция • Клиническая и/или биохимические признаки гиперандрогении при отсутствии других причин (гиперпролактинемии, тиреоидной патологии, поздней формы аденогенитального синдрома, синдрома гиперкортицизма) Критерии по консенсусу Симпозиума рабочей группы ESHRE/ASRM (Европейское общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины; 2003г.) [3] при наличии любых двух критериев из трех следующих: • Менструальная дисфункция с ановуляцией • Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенемии Наличие поликистозных яичников по данным УЗ-исследования [2]
Поликистозные яичников (по данным УЗ-исследования [4]) • Эхографические признаки поликистоза яичников в отсутствие менструальной дисфункции, клинических и биохимических признаков гиперандрогении Идиопатический гирсутизм • Избыточное оволосение в андрогензависимых зонах лица, тела, конечностей в отсутствии менструальной дисфункции и гиперандрогенемии

Диагноз СПКЯ возможно ставить также при наличии одного из трех неполных (неклассических) клинико-инструментальных дуэтов: а) сочетание гиперандрогенемии с морфологическими признаками овариального поликистоза на фоне регулярных по ритму менструаций и ановуляторных по незрелости фолликулов циклов; б) сочетание менструальной дисфункции с УЗ-признаками овариального поликистоза, но в отсутствие гиперандрогенемии (безгирсутная форма СПКЯ); в) сочетание менструальной дисфункции с гиперандрогенемией, но в отсутствие явной УЗ-картины овариального поликистоза (табл. 5).

Таблица 5

Алгоритм обследования при подозрении на СПКЯ
• Анамнез и жалобы больной • Данная диагностика ТФД • Данные гинекологического осмотра • Данные УЗИ органов малого таза на 20-й – 24-й день цикла (при необходимости – надпочечников) Гормональные исследования, необходимые для диагностики • Определение в крови на 5-8-й день спонтанного или индуцированного цикла (или на фоне аменореи) уровня ЛГ, ФСГ, пролактина, Т, Э2, ДГЭА-С, 17-ОН-прогестерона • Определение в крови на 5-8-й день цикла уровня СССГ • Определите уровни глюкозы в плазме венозной крови и иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак или проведение стандартного перорального теста толерантности к глюкозе (75г сухой глюкозы) с забором крови до приема глюкозы и через 30, 60 и 120 мин. после приема глюкозы • Оценка косвенных показателей ИР (рост, вес, ИМТ, ОТ/ОБ) • Определение показателей липидного объема (холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП) • Обзорная краниография (по показаниям МРТ головы) • По показаниям: ЭЭГ, РЭГ, консультация невропатолога, окулиста

Ультразвуковой метод диагностики, предложенный в 1986г., J. Adams, длительное время (1980-1999г.г.) оставался ведущим методом диагностики СПЯ. Неинвазивный харак-

тер УЗИ позволяет выполнить повторные обследования и наблюдать за реакцией яичников на терапевтические воздействия. Однако, по данным УЗИ более чем у 90% больных с гирсутизмом неясного генеза выявлены кистозные изменения в яичниках.

Значимость УЗ-диагностики, ее точность, способность развиваться и совершенствоваться сделали УЗИ при обследовании больных с СПКЯ необходимым и основным способом мониторингирования функции яичников. М.В. Медведев, Б.И.Зыкин (1997) дают следующее определение МФЯ: «**преходящие изменения в структуре яичников в виде множества эхонегативных включений диаметром 5-10 мм, имеющих обратное развитие *при отсутствии клинической картины и экоструктуры поликистозных яичников***» При выполнении ультразвукового сканирования у женщин СПК необходимо соблюдать следующие условия:

- 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 ($>10^3$ мм) или желтого тела УЗ-исследование необходимо повторить во время следующего менструального цикла

- расчет овариального объема проводится с использованием упрощенной формулы для вытянутого эллипсоида ($0,5 * \text{длина} * \text{ширина} * \text{толщина}$)

- подсчет фолликулов должен проводиться как в продольном, в поперечном, так и в переднезаднем сечениях яичников. Размер фолликулов должен выражаться как средний диаметр, измеренный в трех срезах.

В последние годы принято оценивать кровоснабжение яичников с помощью цветового доплеровского картирования во время УЗИ. С этой целью изучают различно сосудистые области, в которых регистрируется кривая скоростей кровотока: собственно яичниковая артерия, паренхима яичников, стенка фолликула или желтого тела.

Мониторинг состояния яичников, необходимый для качественной диагностики и дальнейшего эффективного лечения СПКЯ, более успешно осуществляется с применением трехмерной эхографией. Трехмерный ультразвук позволяет более точно, по сравнению с двухмерным, оценить количество и объем фолликулов. Особенно информативно в этом отношении методика Inversion, при которой на экране ультразвукового аппарата изображаются только жидкостные структуры, коими являются фолликулы. Визуализация фолликулов, подсчетов количества и объема, оценка расположения привносят заметный вклад в процесс ультразвуковой диагностики СПКЯ. Трехмерная доплерография способствуют выявлению мелких зон повышенной васкуляризации, оценки интенсивности васкуляризации, что также используются в процессе установления диагноза при ультразвуковом исследовании. Еще одной областью применения трехмерного ультразвука является измерение объема яичника до и в ходе проведения вспомогательных репродуктивных технологий, в частности медикаментозной стимуляции овуляции. Объем яичника, измеренный с помощью 3D, в день введения ХГЧ может предсказать ответ яичника на стимуляцию и риск развития синдрома гиперстимуляции. Большая точность в измерении по сравнению с расчетом по формуле эллипсоида, применяемом при 2D, достигается за счет программ расчета объема по наружному контуру (VO-CAL) (табл.6).

Ультразвуковая семиотика поликистозных яичников (ПКЯ): дефиниции Международного консенсуса [4]

Дефиниции

1. ПКЯ должны иметь хотя бы один из следующих признаков: либо 12 фолликулов и более, имеющих диаметр 2-9 мм., либо увеличение овариального объема ($>10^3$ см). При наличии доминантного фолликула ($>10^3$ мм) или желтого тела УЗ-исследование необходимо повторить во время следующего менструального цикла.

2. Субъективное впечатление о ПКЯ не должно заменять настоящую дефиницию. Нельзя пропускать описание распределения фолликулов, также как повышения эхогенности стромы и/или объема. Хотя последнее специфично для ПКЯ, было показано, что в клинической практике измерение овариального объема является хорошим заменителем количественной оценки стромы.

3. Только тот яичник, который удовлетворяет по настоящему определению или отвечает хотя бы одному из перечисленных выше критериев, определяется от ПКЯ. При наличии доменантного фолликула ($>10^3$ мм) или желтого тела УЗ-исследование необходимо повторить во время следующего менструального цикла. Наличие патологической кисты или осимметрии яичников, которое может указывать на гомогенную кисту, требует дальнейшего обследования.

4. настоящее определите неприменимо к женщинам, принимающим пероральные контрацептивные препараты в связи с тем, что размер яичников уменьшается даже при возможном сохранении (поликистозного) вида.

5. Женщина, имеющая ПКЯ в отсутствии нарушения овуляции или гиперандрогении (бессимптомные ПКЯ), не должна рассматриваться как имеющая СПКЯ до дальнейшего выяснения ситуации.

6. Наряду с особой ролью в диагностике ПКЯ, УЗ-исследование полезно для прогнозирования окончательной фертильности у пациенток с СПКЯ (ответная реакция на прием кломифена цитрата, риск синдрома гиперстимуляции яичников, понятие решения о зрелости яйцеклеток *in vitro*). Признается, что появление ПКЯ в отсутствии явных признаков СПКЯ возможно у женщин, подвергающихся стимуляции яичников для оплодотворения в пробирке. УЗ-исследование позволяет также проводить скрининг гиперплазии эндометрия.

Необходимо соблюдать следующие технические рекомендации:

-Требуется высококласное оборудование, которое должно управляться адекватно обученным персоналом

-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 ($>10^3$ мм) или желтого тела УЗ-исследование необходимо повторить во время следующего менструального цикла

-Расчет овариального объема проводится с использованием упрощенной формулы для вытянутого эллипсоида ($0,5 \cdot \text{длина} \cdot \text{ширина} \cdot \text{толщина}$)

-Подсчет фолликулов должен проводиться как в продольном, в поперечном, так и в переднезаднем сечениях яичников. Размер фолликулов должен выражаться как средний диаметр, измеренный в трех срезах.

Согласно современным данным важным эхографическим параметром СПКЯ является отсутствие нормально развивающегося доминантного фолликула при динамическом мониторинге за состоянием яичников. Наиболее характерным признаком СПКЯ является изменение размеров обоих яичников. При этом увеличение одного яичника встречается редко и в подобных случаях необходимо исключить объемные образования или воспалительный процесс. Структура яичников при поликистозе является неоднородной и характеризуется наличием множество кистозных включений, диаметр которых не превышает 0,3-0,5 см. Другой важный эхогенный признак рассматриваемой патологии – отсутствие нормально развивающегося фолликула. У некоторых женщин на сканограммах удается выявить утолщение капсулы яичников. Вместе с этим указывается, что приведенные критерии СПКЯ в значительной мере являются субъективными и точность диагностики во многом зависит от опыта исследователя.

Надежную информацию можно получить при вычислении яичниково-маточного индекса, который в норме не превышает 3,5. При СПКЯ яичниково-маточный индекс более 3,5.

При исследовании яичников выясняли их размеры и объем, который вычисляли по формуле $D \cdot T \cdot \Pi \cdot 0,5 \text{ см}^3$.

$$V (\text{см}^3) = Д \times Т \times Ш \times 0,5,$$

где Д – длина, Т – толщина и Ш – ширина яичника (в см), 0,5 – коэффициент.

Увеличение объема яичников за счет гиперплазированной стромы помогает дифференцировать ПКЯ от нормальных (на 5-7-й день цикла) или мультифалликулярных (МФЯ).

При проведении ультразвукового исследования МФЯ чаще всего приходится дифференцировать от поликистозных измененных яичников. МФЯ характерна для раннего пубертатного периода, гипогонадотропной аменореи, длительного приема комбинированных пероральных контрацептивов, при хронических воспалительных заболеваниях и других имеющих, как правило, обратное развитие процессах. Для МФЯ характерной ультразвуковой картиной является небольшое количество фолликулов диаметром от 4 до 10 мм., расположенных в строме, при нормальном объеме яичников. А.М.Fulghesu и соавт. считают, что МФЯ – это приходящие изменения в структуре яичников в виде множество эхонегативных включений диаметром 5-10 мм., имеющих обратное развитие при отсутствии клинической картины и эхо-структуры ПКЯ.

Капсула яичников определяется как гиперэхогенное образование, утолщенной считали капсулу более 5 мм.

Результаты ультрасонографического исследования позволили определить признаки, характерные для больных с ПКЯ:

- яичниково-маточный индекс более 3,5,
- уменьшение передне-заднего размера матки,
- увеличение объема яичников,
- множественные кистозные фолликулы, которые расположены не по периферии, а в паренхиме железы.

При проведении ультразвукового исследования матки при данной патологии яичников также выявляются определенные изменения: матка обычно несколько уменьшена в размерах, особенно ее толщина, контур матки ровный, чет-

кий, внутренняя ее структура не изменена, М-эхо, как правило, не определяется, а если и выявляется, то в большинстве наблюдений имеет вид гиперэхогенной полосы, толщина которой не превышает 0,1-0,3 см.

Некоторые авторы отмечают, что при СПКЯ на сканограммах удастся с трудом визуализировать утолщение капсулы яичников, которые определяется, как гиперэхогенное образование толщиной 0,2-0,6 см. Следует отметить, что у здоровых женщин капсула не определяется. Увеличение эхоплотности стромы гонад при СПКЯ, вероятно, в большинстве случаев является субъективным признаком и ощущение повышенной плотности стромы яичников, по-видимому связаны с различием эхоплотности фолликулов и стромы.

Несмотря на то, что ультразвуковые признаки составляющие эхосимеотику СПКЯ, в большинстве случаев не вызывают разногласий, этого нельзя сказать о разнозначной ценности каждого из них.

Следует отметить, что некоторые исследователи высказываются более критично в отношении возможностей эхографии при диагностике СПКЯ. Так, L.Nann у 30% женщин с данной патологией обнаружил неизменные по величине и акустической структуре яичники. Из числа остальных больных с увеличенными яичниками отчетливая визуализация мелких кист оказалась возможной лишь у 40%. L.Orsini и соавт. выявили увеличенные яичники с множественными кистозными включениями только у 34,3% больных СПКЯ, т.е. ультразвуковое исследование яичников не требуется для постановки диагноза СПКЯ, поскольку не имеет достаточной доказательной ценности при отсутствии других клинико-биохимических критериев.

Биопсия эндометрия показана женщинам с ациклическими кровотечениями в связи с большой частотой гиперпластических процессов эндометрия. Показанием к выскабливанию также являются эхографические признаки гиперплазии эндометрия при отсутствии клинических прояв-

лений. В настоящее время не вызывает сомнений, что у женщин с СПКЯ высоки риск развития рака эндометрия. Отягощающими факторами являются метаболические нарушения и длительность ановуляции.

В последнее время у больных с ПКЯ широко применяется **лапароскопия с диагностической и лечебной целью**. Макроскопическая картина ПКЯ при лапароскопии имеет некоторые особенности. Яичник, как правило, вытянутой формы и в 1,5-2 раза превышает размеры нормального яичника, с гладкой жемчужно-белой капсулой или оболочкой, а не шероховатой, в связи с отсутствием "шрамов" от предшествующих овуляций. Увеличение яичников билатеральное, симметричное, редко – унилатеральное или асимметричное. У небольшого числа больных размеры яичников не превышают нормы.

Поликистозные яичники имеют большую плотность по сравнению с нормальными яичниками. Белочная оболочка утолщена в 8-15 раз как результат избытка андрогенов и гибели фолликулярного аппарата за счет дистрофических изменений. Толщина капсулы может достигать 500-600 нм. Есть данные о корреляции между выраженностью гиперандрогении и толщиной белочной оболочки при ПКЯ. В корковом слое в большинстве случаев сохраняется свойственное возрасту число примордиальных фолликулов. Встречаются и фолликулы на разных стадиях созревания. Кистозной атрезии чаще всего подвергаются антральные фолликулы. Часть зреющих фолликулов, как и кистозно измененных, проходят и фазу фиброзной атрезии, но реже, чем у здоровых женщин. Основная масса кистозно-атрезизирующих фолликулов персистирует. Атрезированные фолликулы характеризуются гиперплазией текальной ткани, которая, по мнению большинства исследователей, является одним из наиболее отличительных признаков ПКЯ. Персистенция кистозно-измененных фолликулов обуславливает наряду с гипертрофией коркового слоя и утолщением белочной оболочки увеличение массы и размеров яичников.

Корковое и мозговое вещество, как правило, содержит избыток фиброзной ткани, но выраженность склероза вариабельна.

В процессе кистозной атрезии фолликулярный эпителий дегенерирует и слущивается, в результате основная масса таких фолликулов лишена слоя гранулезы. Исключения составляют кистозные фолликулы с недостаточно дифференцированной внутренней оболочкой: в них всегда сохраняется до 2-3 рядов фолликулярных клеток.

Совокупность морфологических признаков, выявляемых при лапароскопическом исследовании, позволяет с высокой точностью верифицировать диагноз СПКЯ. Среди них выделяют абсолютные и относительные лапароскопические признаки СПКЯ.

Абсолютными признаками являются: гладкая натянутая белочная оболочка с сосудистым рисунком на поверхности; наличие 10 и более подкапсульных кист (диаметром 0,1-1,2 см).

Относительными, но часто встречающимися признаками являются: уменьшение переднезаднего размера тела матки; двустороннее увеличение яичников; утолщенная плотная капсула яичника; отсутствие желтого тела; отсутствие свободной перитонеальной жидкости.

У больных с синдромом ПКЯ отмечается несколько иная лапароскопическая картина: уменьшение всех размеров тела матки; значительно увеличенные яичники (в 3-4 раза); плотная капсула, через которую не просвечивают подкапсулярно расположенные кистозно-атретические фолликулы.

При бимануальном исследовании у некоторых можно выявить:

- двустороннее увеличение яичников - 31,6%
- одностороннее увеличение - 25,2%
- у 43,2% яичники не пальпировались.

По данным гистохимических исследований в яичниках больных с синдромом ПКЯ выявляются те же ферменты, обеспечивающие биосинтез стероидов, что и в яичниках здоровых

женщин, а именно - 3 β -оксистероид-дегидрогеназа, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, алкоголь-дегидрогеназа и др. Активность их вполне сопоставима с активностью соответствующих ферментов в яичниках здоровых женщин.

Характерные лапароскопические признаки ПКЯ:

- двустороннее увеличение яичников,
- гладкая, утолщенная капсула с сосудистым рисунком разной степени выраженности,
- наличие подкапсулярных кист и мелких кист на разрезе в яичниках,
- отсутствие свободной перитонеальной жидкости.

Определенную диагностическую ценность имеет исследование **гормонального статуса** больных с ПКЯ. Характерная особенность гормональных взаимоотношений при ПКЯ – отсутствие цикличности в продукции гонадотропных и половых гормонов. Одним из основных звеньев патогенеза при данном заболевании является повышенная секреция ЛГ и снижение образования ФСГ в гипофизе, при этом значительно, более, чем в 2,5 раза, возрастает соотношение ЛГ/ФСГ. Что касается уровня пролактина, то он может быть повышен в 30% случаев и сопровождаться галактореей. При гиперпролактинемии для решения вопроса о целесообразности назначения парлодела у больных с ПКЯ необходимо исследовать уровень пролактина в сыворотке крови.

По результатам гормонального обследования больных с СПКЯ характерными признаками являются:

- повышение уровня ЛГ более 10 МЕД/л,
- увеличение соотношения ЛГ/ФСГ более 2,5,
- повышение уровня общего тестостерона более 2,5 нмоль/л,
- снижение концентраций ПССГ,
- повышение уровня свободного тестостерона и эстрадиола,
- повышение концентраций ПРЛ примерно у трети пациенток с СПКЯ,

- повышение содержания, 17-ОНП и ДГЭА-С примерно у 50% пациенток с СПКЯ.

Много дискуссий по поводу информативных критериев диагностики яичниковой гиперандрогении. Показано, что определение андростендиона, свободных фракций тестостерона малоинформативно. Более чувствительным методом диагностики гиперандрогении является определение индекса свободных андрогенов (ИСА), который рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{ИСА} = \frac{\text{Общ. Т} \times 100}{\text{ПССГ}}$$

Решающей в диагностике является **морфологическая и гистологическая характеристика яичников**: увеличенные в размерах со склерозированной и утолщенной оболочкой и фиброзом стромы; множеством атрезированных и кистозноперерожденных фолликулов при выраженной лютеинизации клеток теки и гранулезы фолликулов; в них отсутствуют зрелые фолликулы; в корковом слое отмечается разрастание волокнистой ткани с явлениями гиалиноза; наблюдаются расширенные и склерозированные сосуды.

Таким образом, диагноз СПКЯ ставится на основании следующих данных:

- своевременный возраст менархе,
- нарушение менструального цикла с периода менархе в подавляющем большинстве по типу олигоменореи,
- гирсутизм и у более чем половины женщин – ожирение с периода менархе,
- первичное бесплодие,
- хроническая ановуляция,
- увеличение объема яичников за счет стромы и кистозных фолликулов по данным трансвагинальной эхографии,
- повышение уровня тестостерона,
- увеличение ЛГ и отношения ЛГ/ФСГ.

Клиника.

СПКЯ представляет собой гетерогенное заболевание и характеризуется широким спектром клинических признаков, затрагивающих репродуктивные, метаболические, психологические и др. функции организма. Манифестация симптоматики синдрома возникает в возрасте менархе, но возможна и после периода полового созревания /13/. Возраст менархе своевременный 12-13 лет. Для больных с СПКЯ характерно наличие олигоменореи, причем интервалы между менструациями постепенно удлиняются, вплоть до развития вторичной аменореи при отсутствии своевременной, адекватной терапии. У значительной части больных имеются нарушения менструального цикла, ановуляторное бесплодие, различные кожные проявления, избыточный вес или ожирение /22,42/. Однако достаточно часто встречаются женщины с СПКЯ с нормальной массой тела, без кожных проявлений андрогензависимой дермопатии. У женщин с нормальной и пониженной массой тела и СПКЯ инсулинорезистентность менее выраженная. От 30 до 75% женщин с СПКЯ имеют повышенный индекс массы тела /29/. Примерно у половины пациенток СПКЯ развивается на фоне ожирения, для оценки которого используют ИМТ (в норме=19-25): отношение массы тела (кг) к росту (m^2). Об избыточной массе тела свидетельствуют показатели 26-30, а об ожирении - > 30 .

Для СПКЯ характерно распределения жировой ткани по андроидному типу (висцеральное ожирение). Отложение жировой ткани наблюдается в основном в передней брюшной стенке, мезентерии внутренних органов и области плечевого пояса. При этом типе ожирения у большинства больных с СПКЯ ($>70\%$) имеет место ИР. Кроме ИМТ целесообразно производить измерение показателя отношения окружности талии (ОТ) пациентки к окружности бедер (ОБ). Отмечено, что за последние 15 лет средний индекс массы тела пациенток с СПКЯ увеличился в среднем на 5-6 kg/m^2 . У пациенток также высок риск развития метаболического синдрома. Наибольшее прогностическое значение

для развития диабета у пациенток с СПКЯ и метаболическим синдромом имели не наследственная предрасположенность, а возраст ≥ 35 лет и ИМТ ≥ 25 кг / м² [14].

У больных с СПКЯ и ожирением ИР нередко проявляется «нигроидным акантозом»: в местах повышенного трения кожи (на складках кожи локтей и пальцев, в паховой и подмышечной области, под молочными железами и др.) возникают участки гиперпигментации.

СПКЯ изначально рассматривался как заболевание, протекающее с репродуктивными расстройствами, возникающими с периода менархе и продолжающиеся и в период постменархе. Отличительным диагностическим признаком заболевания считались гиперандрогения и нарушения овуляции. Одной из наиболее частых причин первичного обращения женщин с СПКЯ к врачу являются кожные признаки гиперандрогении: избыточное оволосение тела, повышенная жирность кожи, себорея, аллопеция, угревая сыпь, фурункулез [22, 29, 44]. Гирсутизм при СПКЯ у женщин репродуктивного возраста выявляется в 50-75% случаев. Стимулирующее действие волосяных фолликулов андрогенами при СПКЯ способствует росту волос в андрогензависимых областях кожного покрова (в области груди, живота, бедер, поясницы, околососковых ареол, паховой области, подбородке, верхней губе и др.). При гинекологическом исследовании примерно у 65% пациенток выявляется оволосение наружных половых органов по мужскому типу. По предложенной шкале Ферримана-Галвея рекомендуется выделять три степени выраженности гирсутизма в зависимости от интенсивности роста волос: единичные (1 балл), редкие (2 балла), густые (3 балла); их структуры – тонкие (1 балл), толстые (2 балла), стержневые (3 балла); окраски – идентичной окраски (1 балл), темные (2 балла), черные (3 балла); количества зон патологического оволосения – над верхней губой, бакенбарды, подбородок, околососковые поля, белая линия живота, внутренняя поверхность бедер, грудина, спина, ягодицы (каждая зона по 1 балл).

I степень (скудный гирсутизм) – единичные, тонкие волосы идентичной окраски на верхней губе, околососковых полях, белой линии живота (8 баллов).

II степень (умеренно выраженный гирсутизм) – редкие, толстые, темные волосы на тех же зонах плюс внутренняя поверхность бедер (12 баллов).

III степень (выраженный гирсутизм) – черные, густые, стержневые волосы на всех вышеперечисленных зонах роста (18 баллов). При оценке степени выраженности гирсутизма важно обращать внимание не только на распространенность по областям тела, но и толщину, цвет волос.

При вирильном синдроме на фоне III степени выраженности гирсутизма отмечается снижение тембра голоса, аллопеция (выпадение волос на голове), гипертрофия клитора.

При наличии гирсутизма важно выяснить не только время его возникновения, но и прогрессирования, что свидетельствует о дополнительном источнике гиперандрогении (например, при прогрессировании ожирения, гиперинсулинемии).

Акне встречается приблизительно у 1/3 пациенток с СПКЯ и не является специфичным для данного заболевания [45]. Развиваются воспалительные процессы выводных протоков сальных желез, нарушаются процессы ороговения эпителия, возникает закупорка протоков сальных желез.

У пациенток с наследственной предрасположенностью нередко наблюдается истончение и выпадение волос чаще в височных и лобно-теменных областях волосистой части головы – аллопеция – гормонально зависимое. Этот симптом встречается при СПКЯ значительно реже, чем акне и гирсутизм.

СПКЯ изначально рассматривался как заболевание, протекающее с репродуктивными расстройствами, возникающими с периода менархе и продолжающиеся и в период постменархе. Отличительным диагностическим признаком заболевания считались гиперандрогения и нарушения овуляции [30].

У большинства пациенток с СПКЯ имеется дисфункция яичников. У 60-85% женщин возникает нарушение менструального цикла чаще в виде олигоменореи (менее 9 циклов в течение года) или аменореи. По данным авторов [22] у 80-90% женщин с олигоменореей и у 40% женщин с аменореей причинами репродуктивных нарушений может быть СПКЯ. Наиболее часто олигоменорея возникает в пубертатном возрасте, а возникновение ее в более позднем возрасте связано чаще с увеличением массы тела. Ановуляторные циклы могут также нарушаться в виде дисфункциональных маточных кровотечений, которые усугубляются наличием повышенного уровня эстрогенов [22,42].

Генеративная функция характеризуется первичным ановуляторным бесплодием, что является одним из важных клинических критериев СПКЯ. Однако по последним результатам исследований первичное ановуляторное бесплодие отмечается примерно у 90% пациенток. Соответственно примерно у 10% пациенток в анамнезе были беременности, наступившие без лечения, но большинство заканчивалось самопроизвольным прерыванием в ранних сроках.

При СПКЯ, на фоне хронической ановуляции и гиперэстрогении, у большинства пациенток развиваются дисгормональные заболевания молочных желез. Примерно у 20% женщин отмечаются выделения молозива на фоне функциональной гиперпролактинемии.

В многочисленных исследованиях отмечается также, что наличие СПКЯ является высоким риском развития различных метаболических нарушений (развития метаболического синдрома, нарушения толерантности к глюкозе) с последующим изменением функций различных органов и систем организма [30, 40, 41, 42].

Женщины с СПКЯ имеют более высокий риск развития гиперплазии эндометрия, рака [31], гипертензии, цереброваскулярных заболеваний [30] и сердечно-сосудистых заболеваний [41], депрессии. Частота метаболического синдрома при

СПКЯ в 2-3 раза выше, чем у здоровых женщин того же возраста и с аналогичным индексом массы тела [44].

СПКЯ и бесплодие

Одним из самых значимых репродуктивных нарушений у женщин с СПКЯ является бесплодие. Обычно у женщин фертильного возраста СПКЯ – причина ановуляторного бесплодия в более 70% случаев, т.е. занимает лидирующее положение среди причин ановуляторного бесплодия [27]. Однако, не все пациенты с СПКЯ абсолютно бесплодны, у небольшой части пациенток может отмечаться регулярный менструальный цикл со случаями хронической ановуляции.

При наступлении беременности пациентки имеют повышенные риски течения беременности и неонатальных осложнений. У пациенток с СПКЯ в сравнении с контролем отмечалась большая частота развития преэклампсии, гестационного диабета, преждевременных родов, перинатальной смертности, а новорожденные значительно чаще рождались путем кесарева сечения и более часто переводились в отделение интенсивной терапии новорожденных. При этом риск развития гестационного диабета у женщин не зависел от наличия ожирения.

Как известно, ожирение – независимый от СПКЯ фактор бесплодия, рисков течения родов (невынашивания беременности), развития артериальной гипертензии во время беременности [33, 46, 49]. До 90% женщин, страдающих СПКЯ и бесплодием, имеют ожирение или избыток веса.

СПКЯ и сердечно-сосудистые заболевания

Существенными факторами, ведущими к сердечно-сосудистым заболеваниям при СПКЯ, являются, прежде всего, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия, связанные с ними висцеральное ожирение, изменения сосудов (дисфункция эндотелия, атерогенные изменения артерий), последующая гипертензия и метаболический синдром. Так, у пациенток с СПКЯ и метаболическим синдромом были значительно выше индекс массы тела (ИМТ), уровень инсулина и триглице-

ридов, показатели артериального давления, гликемия натощак и были снижены уровни липопротеидов высокой плотности и СССГ. СПКЯ следует рассматривать как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии [33], ИБС, нарушения мозгового кровообращения [38, 40, 42]. Риск развития ИБС и инсульта при наличии синдрома был в 2 раза выше у пациенток с СПКЯ, наряду с этим в зависимости от индекса массы тела, данный риск повышался на 55%

СПКЯ и сахарный диабет

В настоящее время доказано, что СПКЯ является фактором риска сахарного диабета 2 типа [22, 29]. У 30-40% женщин с СПКЯ имеются нарушения толерантности к глюкозе [29]. По данным разных авторов, риск 2 типа диабета увеличивается при синдроме приблизительно в 2-4 раза [39]. Повышен также риск развития гестационного диабета. У пациенток с СПКЯ и ожирением повышались также и риски развития гестационного диабета [47]. Даже у женщин с нормальной массой тела отмечалась повышенная резистентность к инсулину, что потенциально увеличивает риск развития нарушения гликемии.

Частота выявления нарушения толерантности к глюкозе коррелировала с возрастом, степенью ожирения и наличием наследственной предрасположенности в анамнезе [22]. Важное значение имеет также и то, что нарушение толерантности к глюкозе при СПКЯ более быстро переходит в манифестацию диабета. При постановке диагноза сахарного диабета у пациенток с СПКЯ во избежание гипердиагностики важным является не только определение гликемии натощак, но и постпрандиальный уровень глюкозы (через 2 часа после приема пищи). Для раннего выявления нарушений углеводного обмена пациентки должны проводить контроль гликемии не менее, чем 2 раза в год [41].

Таким образом, уже на I этапе обследования выявляются характерные клинические признаки СПКЯ:

• Заболевание, как правило, начинается в молодом возрасте, по времени совпадает с менархе, началом половой жизни, беременностью, значительной прибавкой веса.

• Олиго- или аменорея (70 %) является следствием ановуляции. Обычно появляются задержки цикла до 3-6 месяцев, выделения становятся скудными; встречаются дисфункциональные маточные кровотечения.

• Бесплодие (30 %) как следствие хронической ановуляции.

• Гирсутизм (60 %) - избыточный рост волос в андроген-зависимых зонах. Могут наблюдаться и другие проявления: жирная себорея, угревая сыпь, андрогенная алопеция. Из других проявлений вирильного синдрома при синдроме поликистозных яичников у 40 % больных при гинекологическом осмотре обнаруживается гипертрофия клитора.

• Ожирение (40 %); при усилении ожирения происходит усугубление выраженности других симптомов, поскольку усиление инсулинорезистентности способствует повышению уровня андрогенов (табл.7).

Таблица 7

Специфичность симптомов СПЯ

Симптом	Специфичность %	Чувствительность %
Олигоменорея	82	/*
Гирсутизм	88,7	65
Акне	93	33
Ожирение	68	35
* - Взято в качестве диагностического критерия		

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями, сопровождающимися клиническими признаками гиперандрогении.

К этим заболеваниям относятся:

1. Неклассическая форма ВДКН;
2. Андрогенпродуцирующая опухоль яичника;

3. Синдром, болезнь Кушинга/АКТГ-эктопированный синдром;
4. Гиперпролактинемия;
5. Первичный гипотиреоз;
6. Акромегалия;
7. Синдром истощенных яичников;
8. Заболевания печени с нарушением синтетической функции;
9. Дефицит массы тела;
10. Ожирение;
11. Идиопатический гирсутизм;
12. Врожденный гипертрихоз;
13. Дефицит 5альфа редуктазы;
14. Ятрогенные состояния (прием некоторых лекарственных препаратов).

Наиболее часто приходится и трудно дифференцировать СПКЯ с неклассической формой ВДКН. В кавказской группе распространенность неклассической формы ВДКН составляет 1%. Отрезкой точкой для исключения ВДКН является уровень 17-ОН прогестерона меньше 2 нг/мл (табл.8).

Таблица 8

**Заболевания, сопровождающиеся гирсутизмом и
характерные их особенности**

Заболевание	Симптомы	Характерные изменения в анализах
СПКЯ	Гирсутизм, нарушения цикла, бесплодие, акне, ожирение и др.	Повышение уровня общего тестостерона, снижение уровня ГСПГ
ВДКН	Гирсутизм, акне, нарушения цикла, бесплодие, низкий рост, увеличение клитора при вирильной форме	Повышение базального и стимулированного уровня 17-ОН прогестерона
Синдром/Болезнь Кушинга	Гирсутизм, нарушения цикла, перераспределение жира с характерным внешним видом, стрии багрового цвета на животе, повышение АД и др.	Повышение уровня свободного кортизола в суточной моче, отсутствие подавления уровня кортизола при малой и большой дексаметазоновых пробах
Акромегалия	Гирсутизм, укрупнение черт лица, кистей рук и стоп, потливость, головные боли, нарушения цикла и др.	Повышение уровня СТГ и ИФР-1 в крови
Идиопатический гирсутизм	Гирсутизм, семейный анамнез гирсутизма	В пределах нормы
Первичный гипотиреоз	Гирсутизм, сухость кожных покровов, отечность, запоры, слабость, снижение памяти склонность к брадикардии, нарушения цикла, утомляемость и др.	Повышение уровня ТТГ, снижение уровня св.Т4 в крови
Гиперпролактинемия	Гирсутизм, нарушения менструального цикла, бесплодие, выделения из молочных желез и др.	Повышение уровня пролактина в крови
Андрогенпродуцирующие опухоли яичников и	Быстро прогрессирующий гирсутизм, увели-	При опухоли яичника – повышение уровня об-

надпочечников	чение клитора, снижение тембра голоса, алопеция, нарушения цикла	щего тестостерона в несколько раз; при опухоли надпочечника – повышение уровня ДГЭА-сульфата в крови
HAIR-AN синдром	Гирсутизм, acantosis nigricans, нарушения цикла, бесплодие, ожирение	Гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, снижение уровня ГСПГ

ГЛАВА 4. Современные принципы терапии нарушений репродуктивной функции при синдроме поликистоз яичников

Важнейшая заповедь врача еще со времен Гиппократ: "Не навреди!". Поэтому одним из самых важным требований, предъявляемых к лекарственным препаратам, помимо их эффективности является безопасность. Это наиболее актуально для акушерства и гинекологии, потому что врачам именно этой специальности необходимо думать о здоровье не только пациентки, но и ее будущего потомства. Несмотря на то что согласно критериям ESHRE/ASRM возможно выделение различных фенотипов пациенток с СПКЯ, включая как женщин с овуляцией, так и без нее, именно ановуляция остается ключевой проблемой синдрома. Поскольку около 75% ановуляторных форм бесплодия напрямую связаны с СПКЯ, данная патология с точки зрения репродуктивного здоровья является тяжелым социальным бременем всех без исключения стран. Тем не менее, до сих пор в клинической практике при СПКЯ используются некоторые малоэффективные и устаревшие (часто с высоким уровнем осложнений) методы коррекции эндокринно-метаболических нарушений (клиновидная резекция яичников, оральные контрацептивы). В то же время нередко игнорируются эффективные комбинации препаратов, результативность которых в оптимизации овуляции подтверждена доказательной медициной.

Лечение женщин с СПКЯ является комплексным. Основными задачами лечения являются нормализации массы тела, контроль метаболических нарушений, восстановление менструального цикла и репродуктивной функции, лечение и профилактика гиперпластических процессов эндометрия, а также устранение клинических проявлений гиперандрогении, в т.ч. андрогензависимых дерматопатий.

Т.е. лечение пациенток с СПКЯ предусматривает:

- нормализацию массы тела и метаболических нарушений,
- восстановление ановуляторных менструальных циклов,
- восстановление генеративной функции,
- лечение гиперпластических процессов эндометрия,
- лечение андрогензависимых дерматопатий.

Независимо от конечной цели лечения, первым этапом является **нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений**. Комплексная метаболическая терапия обязательным этапом включает рациональное питание и медикаментозные средства.

Рекомендуются следующие принципы рационального питания:

- Режим питания – дробный, небольшими порциями.
- 3 основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) и 2 дополнительных – 2-й завтрак и полдник.
- Последний прием пищи в 19 часов.
- Расчет калорийности рациона.

Оптимальное снижение МТ на 0,5-1кг в неделю. Снижение массы тела мене 5% от исходной – недостаточный эффект, 5-10% - удовлетворительный, более 10% - хороший.

Расчет калорийности суточного рациона, предложенный ВОЗ.

- 18-30 лет: $(0,0621 \times \text{вес в кг} + 2,0357) \times 240 \times \text{коэффициент физической активности}$
- 31-60 лет: $(0,0342 \times \text{вес в кг} + 3,5377) \times 240 \times \text{коэффициент физической активности}$
- старше 60 лет: $(0,0377 \times \text{вес в кг} + 2,7545) \times 240 \times \text{коэффициент физической активности}$.

Низкая физическая активность (умственная, сидячая, домашняя нетяжелая работа) – коэффициент = 1.

Умеренная физическая активность (работа, связанная с ходьбой, занятия физкультурой не менее 3 раз в неделю) – коэффициент 1,3.

Высокая физическая активность (тяжелая физическая работа, занятия спортом) – коэффициент 1,5.

Для снижения МТ полученную величину калорийности суточного рациона уменьшают на 20% (500-600 ккал/д).

Упрощенная методика: пациентке с избыточной массой тела или ожирением для поддержания веса необходимо 2 ккал на 1кг веса. Для снижения МТ полученную суточную калорийность уменьшают на 700 ккал.

Во избежание появления чувства голода и ухудшения психического состояния первоначальное уменьшение калорийности не должно превышать 500-600 ккал. Нижний порог ограничения калорийности у женщин 1200 ккал.

Состав рациона

- Содержание **жира** в рационе ограничивается 25-35% от калорийности суточного рациона. Насыщенные жиры – менее 7%, ПНЖК – до 10% и мононенасыщенные жиры – мене 20% от общей калорийности, ХС – менее 200 мг/сут.

- ограничиваются продукты с высоким содержанием жира, нежелательны скрытые жиры (колбасы, сосиски, творожная масса, полуфабрикаты).

- **Углеводы** – 55-60% от суточной калорийности. Основу рациона должны составлять продукты, содержащие неусвояемые (клетчатку, растительные волокна) и медленноусвояемые (крахмал) углеводы – овощи, фрукты, ягоды, бобовые, изделия из муки грубого помола, крупы. Овощи должны включаться в рацион 3-4 раза в день, фрукты – 2-3 раза.

- Ограничиваются продукты, содержащие быстроусвояемые углеводы (глюкоза, сахароза, фруктоза, лактоза, мальтоза): сахар, варенье, мед, шоколад, кондитерские изделия, сладкие напитки, виноград, бананы, финики, дыня.

- **Белки** – 15% от калорийности рациона

- Животный белок: нежирные сорта мяса и рыбы, птица, молочные продукты мене 2,5% жирности, нежирные сорта сыра, морепродукты.

- растительный белок: соя, фасоль, горох, грибы.

Кломифена цитрат (КЦ)

Препаратом выбора при ановуляции считается КЦ, который впервые был синтезирован в 1956 г. компанией WS Merrell с контрацептивной целью. С 1967 г. началось применение препарата у пациенток с ановуляторной дисфункцией. КЦ действует на центральном уровне посредством своего агонистического влияния на эстрогенные рецепторы (ЭР) гипоталамо-гипофизарной области, обратную отрицательную связь эстрогенов и увеличивает продукцию ФСГ, который, в свою очередь, и вызывает овуляцию. Несмотря на все перечисленные недостатки, КЦ стоит относительно недорого, прост в использовании, его побочные эффекты достаточно редки, он вызывает фолликулярный рост, очень схожий с динамикой естественного роста. Один из тематических метаанализов продемонстрировал, что КЦ эффективно вызывает овуляцию как у пациенток с СПКЯ, так и у женщин с невыясненной причиной бесплодия.

Стандартная клиническая практика заключается в назначении КЦ в течение 5 сут со второго или третьего дня цикла, начиная с 50 мг/сут, иногда доводя дозу до 250 мг/сут. Если овуляция не происходит после нескольких циклов терапии КЦ, пациентка определяется как «кломифенрезистентная» (КЦ-резистентная). В настоящее время принято считать КЦ-резистентными женщин с СПКЯ в тех случаях, когда овуляция не достигнута после 3 циклов приема препарата в дозе 150 мг/сут. В клинико-экономических исследованиях, оценивавших КЦ для индукции овуляции при СПКЯ с точки зрения соотношения «цена-эффективность», было показано, что самая эффективная дозировка препарата составляет 100-150 мг/сут.

Стимуляция овуляции кломифеном и хорионическим гонадотропином:

Кломифен (кломиферт, клостилбегид) – по 1 табл. (50 мг) с 5-го по 9-й день цикла. Под действием кломифена наблюдается одновременное созревание многих фолликулов.

Для усиления эффекта назначают хорионический гонадотропин: 10 000 МЕ профаза на 14-й день или по 3000 МЕ хоригона на 12,14,16 день цикла или по 5000 МЕ прегнила на 13 и 15 день цикла. При отсутствии эффекта доза кломифена может быть увеличена в 2 раза (во 2-м цикле) и в 3 раза (в 3-м цикле) под контролем размеров яичников (УЗИ). При наступлении овуляции на фоне гипопрогестеронемии допустимо назначение гестагенов во II фазе цикла в течение 10 дней: прегнин – по 0,02 г (2 табл.) сублингвально 2 раз/сут.; норэтистерон (норко-лут) – по 0,005 г 2 раз/сут.; оргометрил (линестриол) – 0,005 г 1 раз/сут.; прогестерон – 1 мл 2,5% р-ра в/м через день, 5 дней; 17-ОПК – 1 мл 12,5% раствора в/м однократно; дидрогестерон (дуфастон) – по 10-20 мг (1-2 табл.); утрожестан – по 200-300 мг в сутки в два приема (1 капсула утром через час после еды, 1-2 вечером – *per vaginum*). Курс лечения – 6 циклов. Контроль гиперстимуляции яичников!

Восстановление овуляции при применении КЦ возникает в 80%, а беременность – только у 35-40% пациенток.

Гонадотропины

При подтверждении факта КЦ-резистентности или отсутствия беременности после 6 циклов стимуляции отдавалось предпочтение назначению гонадотропных гормонов гипофиза и мочевых ФСГ (мФСГ). Гонадотропины используются в качестве препаратов второго ряда при кломифен-резистентности. Они подразделяются на две группы: мочевые (мочевой фолликулостимулирующий гормон (м-ФСГ), Меногон, Хумегон, Пергонал) и рекомбинантные (рекомбинантный ФСГ (р-ФСГ), Пурегон, Гонал-Ф).

Исследования по сравнению эффективности применения рекомбинантных и мочевых гонадотропинов показали одинаковый лечебный эффект этих препаратов для индукции овуляции. Подчеркивалась более низкая стоимость и экономическая выгодность мочевых гонадотропинов [8].

При их применении чаще всего возникают мультифолликулярные овуляции, обуславливающие риск многоплодных беременностей и развития СГЯ, что особенно свойственно пациенткам с СПКЯ.

Низкодозированные и супернизкодозированные повышающие протоколы заключаются во внутримышечном или подкожном введении ФСГ в дозе 37,5-75 МЕ/сут на протяжении 10-14 дней. Если диаметр фолликула достигает не менее 10 мм, а концентрация эстрадиола в сыворотке составляет не менее 60 пг/мл, то дозу ФСГ следует оставить неизменной до достижения фолликулом 18-20 мм, после чего вводится триггерная доза человеческого хорионического гонадотропина – 10 000 МЕ.

В условиях отсутствия стандартной динамики роста фолликула стартовая доза ФСГ ежедневно повышается на 37,5 МЕ на протяжении как минимум одной недели. Предварительное введение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ) лишь незначительно увеличивает частоту наступления беременности, хотя и существенно снижает риск самопроизвольных выкидышей. Следует отметить, что недостатком протоколов с введением а-ГнРГ при СПКЯ является высокий риск развития СГЯ.

Стимуляция овуляции с помощью ФСГ (гонал-Ф, менопаузальный гонадотропин, метродин, уро-фоллитропин) и хорионического гонадотропина (хоригонин, профази, прегнин): менопаузальный гонадотропин (гонал-Ф, метродин, урофоллитропин)-назначают с первых 7 дней от начала менструальной реакции по 75 МЕ в течение 7-12 дней (контроль УЗИ). При отсутствии эффекта дозу увеличивают до 150-225 МЕ. При созревании фолликула (d – 22-25 мм) стимулируют овуляцию и образование желтого тела хорионическим гонадотропином: 10 000 МЕ профази на 14-й день или по 3000 МЕ хоригонина на 12,14,16 день или по 5000 МЕ прегнила на 13 и 15 день; г) стимуляция овуляции с помощью ФСГ или ЛГ (пергонал, пергогрин) и хорионическо-

го гонадотропина (хориогонин, профази): пергонал (по 75 МЕ ФСГ и 75хМЕ ЛГ) в/м по 1 мл от начала менструальной реакции в течение 7-12 дней; пергогрин (по 75 МЕ ФСГ и 35 МЕ ЛГ) – такая же схема. При созревании фолликула (d – 22-25 мм) стимулируют овуляцию и образование желтого тела хорионическим гонадотропином: 10000 МЕ профази на 14-й день или по 3000 МЕ хоригона на 12,14,16 день. У пациенток с СПКЯ и высоким уровнем Л Г для стимуляции овуляции применяют последовательное назначение агонистов ГнРГ и ФСГ. Предварительная десенситизация гипофиза под влиянием аГнРГ повышает частоту овуляции после введения препаратов ФСГ.

Эффективность использования гонадотропинов: монофолликулярная овуляция при использовании низких доз гонадотропинов достигается в 70% случаев, частота наступления беременности 20%, многоплодных беременностей – 5,7 %. Гиперстимуляция яичников – менее 1%.

Продолжительность лечения гонадотропинами не должна превышать 6 овуляторных циклов.

Метформин

Метформина хлоргидрат (Metformin, Glucophage) является одной из пероральных форм бигуанидов, используемых при сахарном диабете 2-го типа, и сравнительно недавно (1994) был предложен для лечения СПКЯ. Известно, что при СПКЯ изменяется метаболизм глюкозы.

Метформин, изначально вводимый в низкой дозе, впоследствии доводимой до 1500-2500 мг/сут, улучшает клинические и биохимические проявления СПКЯ, восстанавливает регулярность менструации и овуляцию у КЦ-резистентных пациенток. Кроме того, метформин в комбинации с КЦ увеличивает частоту овуляции и наступления беременности как у неотобранных, так и у КЦ-резистентных пациенток с СПКЯ.

К достоинствам терапии метформином следует отнести небольшой спектр побочных эффектов – тошноту, желудочно-кишечные нарушения и (крайне редко) развитие кетоацидоза. В настоящее время терапию метформином можно считать недорогостоящей, безопасной и приемлемой альтернативой лечению КЦ пациенток с СПКЯ.

В качестве терапии второго этапа при лечении тучных КЦ-резистентных женщин метформин более рентабелен, чем ЛОД при СПКЯ. Гипогликемизирующий эффект при применении метформина связан с замедлением всасывания глюкозы в пищеварительном тракте, потенцированием периферического действия эндо- или экзогенного инсулина вследствие повышения его связывания с инсулиновыми рецепторами, торможения синтеза глюкозы в печени, а также усиление анаэробного гликолиза в периферических тканях.

Метформин (сиофор) – внутрь во время еды по 500 мг 3 раз/сут., в течение 10-14 дней.

Ингибиторы ароматазы

Ароматаза является микросомальным цитохромом P450, гемопротеин-содержащим энзимным комплексом (обозначается P450 aom, продукт гена CYP19), который катализирует стадию, ограничивающую объем продукции эстрогенов, то есть преобразования андростендиона и тестостерона через три промежуточных этапа гидроксилирования в эстрон и эстрадиол (E2) соответственно. Активность ароматазы присутствует в тканях яичников, мозга, жировой ткани, в мышцах, печени, ткани молочной железы и в ее злокачественных опухолях. Главные источники циркулирующих эстрогенов – яичники у женщин в предклимактерическом периоде и жировая ткань у женщин в постменопаузе.

Ароматаза служит очень удобной целью для селективного ингибирования, так как продукция эстрогенов является конечным этапом в биосинтетической последовательности метаболизма стероидов.

ИА полностью всасываются при пероральном применении и попадают в кровоток, имея средний период полувыведения около 45 ч (диапазон: от 30 до 60 ч). Они инактивируются в организме, главным образом печенью. Побочные эффекты от их применения в основном проявляются желудочно-кишечными нарушениями, хотя из-за них редко ограничивали терапию ИА. Другие неблагоприятные эффекты ИА проявляются астенией, приливами, головной болью и болью в пояснице.

Как уже отмечалось выше, в тканях яичников ароматаза катализирует ограничивающую реакцию, повышая продукцию эстрона и эстрадиола посредством конверсии андростендиона и тестостерона. Таким образом, при СПКЯ повышение продукции эстрогенов, индуцированное ароматазой, обеспечивает снижение выброса ФСГ гипофизом. На локальном уровне попадание в яичниковый кровоток ИА приводит к транзиторной гиперандрогении, повышающей экспрессию рецепторов ФСГ.

На центральном уровне ИА действуют за счет уменьшения сывороточных уровней эстрогенов, вызывая таким образом положительную обратную связь на гипофизарном уровне и выброс гонадотропинов, индуцирующих фолликулярный рост. При введении ИА фолликулярное развитие сравнимо с состоянием глубокого эстрогенного дефицита с очень низкими (даже отсутствующими) внутрифолликулярными уровнями эстрогенов, схожими на физиологический рост фолликулов и развитие оплодотворенных ооцитов.

Предполагается, что фолликулярный рост и созревание ооцита в ходе применения ИА являются следствием повышения внутрифолликулярного уровня андрогенов, усиливающего эффекты ФСГ, и индукции высоких внутрифолликулярных концентраций IGF-1 (инсулино-подобный ростовый фактор-1), синергизирующего с ФСГ. Одновременно с этим ИА у пациенток с СПКЯ индуцируют овуляцию без оказания негативных антиэстрогенных эффектов на эндометрий.

Применение летрозола в целях индукции овуляции происходит обычно в двух режимах:

- по 2,5 или 5 мг/сут летрозола, который принимается на 3-7-й день менструального цикла (МЦ);
- в однократной дозе 20 мг на 3-й день МЦ.

При обоих режимах лечения подавление эстрадиола достигает своего максимума между 5-7-м днем МЦ, а после 7-го дня уровни эстрогенов быстро уменьшались до момента, когда дебютировало формирование периовуляторного пика ЛГ с его классическим максимумом на 13-14-й день МЦ.

Установлено, что ИА вызывают увеличение содержания в сыворотке андростендиона и стимулируют генную экспрессию рецепторов ФСГ. В подтверждение этого, применение ингибиторов ароматазы обуславливало уменьшение числа ампул ФСГ, требуемых для индукции овуляции, и снижало риск развития СГЯ, не провоцируя при этом антиэстрогенных эффектов в эндометрии и в шейке матки как в группе с нормальным, так и с плохим ответом на прием ФСГ.

Комбинированные оральные контрацептивы

Наиболее часто назначаемая гинекологами группа препаратов для снижения клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении – комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Механизм действия заключается в подавлении повышенного ЛГ, нормализации соотношения ЛГ/ФСГ, повышении синтеза печенью СССГ. После отмены достигается «ребаунд-эффект», заключающийся в нормализации гипоталамо-гипофизарной функции, снижении репродукции андрогенов овариальной тканью, нормализации фолликулогенеза и восстановлении овуляции. Потенциально эффективно предшествующее другим видам терапии лечение КОК, о чем свидетельствуют результаты многочисленных исследований на протяжении 2002-2009 гг.

Применение эстроген-гестагенных препаратов в виде комбинированных оральных контрацептивов (КОК) более

целесообразно при необходимости торможения секреции гонадотропинов, когда есть опасения развития выраженных гипоестрогенных проявлений на фоне терапии а-ГнРГ (остеопороз, вагинальная атрофия, гипоплазия молочных желез и матки, атрофия эндометрия, вегетативные реакции, обусловленные недостатком эстрогенов и т.д.). В этой ситуации у женщин репродуктивного возраста показано комбинированное применение а-ГнРГ и КОК [17].

Также оправдано применять КОК после родов с целью предупредить рецидив СПКЯ. Известно, что при высокой эффективности различных методов стимуляции овуляции (восстановление репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ после индукции овуляции в среднем происходит в 80-85% случаев), остается высоким риск заболевания клинических симптомов после родов. Поэтому после реализации репродуктивной функции необходима профилактика рецидива СПКЯ, что особенно важно с учетом высокой вероятности развития гиперпластических процессов эндометрия и отдаленных последствий инсулинорезистентности – сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинозависимого сахарного диабета [4, 5, 17].

Эстрогенный компонент КОК (этинилэстрадиол, входящий в состав большинства современных КОК), повышает уровень в крови ГСПГ, снижая, таким образом, концентрации свободного биологически активного тестостерона. Кроме того, КОК подавляют секрецию ЛГ и ФСГ в гипофизе, что приводит к снижению продукции андрогенов в яичниках, уменьшению объема ПКЯ. Прогестагенный компонент КОК конкурентно связывается с рецепторами андрогенов и может оказывать антиандрогенное действие на ткани-мишени, благоприятное действие на эндометрий, предотвращая развитие гиперпластических процессов [4, 23, 26].

Благодаря наличию антиандрогенного действия КОК сегодня являются наиболее популярной терапией андроген-зависимых дерматопатий у пациенток с СПКЯ. При этом

рекомендуют КОК, содержащие прогестагены третьего поколения, которые, в отличие от прогестагенов 2 поколения, не блокируют эстроген стимулированное повышение концентрации ГСПГ. В последние годы большинство исследователей пришли к заключению о целесообразности пролонгированного (ежедневного) применения КОК у пациенток с СПКЯ, поскольку в 7-дневный перерыв усиливается секреция ЛГ и, соответственно, выработка андрогенов в яичниках. Это, в свою очередь, снижает эффективность их антиандрогенного действия. Так как цикл роста волос составляет 6-24 месяца, то и терапия гирсутизма КОК должна быть длительной. Как правило, большинство пациенток отмечает положительную динамику в терапии гирсутизма через 9 месяцев использования КОК [4, 5]. Также в процессе консультирования, который должен сопровождать любое назначение гормональных контрацептивов, важно правильно ориентировать женщину на продолжительное использование КОК [1], так как после отмены препарата у большинства женщин симптомы гиперандрогении (гирсутизм, акне) с большей степенью вероятности возобновятся.

При выраженных проявлениях гирсутизма КОК рекомендуется сочетать с антиандрогенами, которые оказывают периферическое действие: блокаторы антиандрогенных рецепторов (спиронолактон, флутамид) и ингибиторы фермента 5 α -редуктазы – финастерид. Надежная контрацепция в период терапии данными препаратами тем более необходима, так как они способны проникать через плацентарный барьер и способствовать феминизации плодов мужского пола [4, 5, 23, 26].

Хирургические методы

Клиновидная резекция яичников была первым хирургическим методом лечения при СПКЯ, а с появлением лапароскопии стала дополнением к консервативной терапии, особенно у КЦ-резистентных пациенток. В частности сле-

дует отметить лапароскопический овариальный дриллинг (ЛОД), впервые проведенный в 1984 г., заключающийся в выполнении 3-6 проколов кортикального слоя на глубину 5-6 мм, с использованием для этого монополярного или биполярного тока.

Патогенез данной операции состоит в том, что хирургическая травма изменяет яичниковые структуры, вовлеченные в продукцию андрогенов таким образом, что в них наступает транзиторное уменьшение продукции тестостерона, андростендиона, а также синхронизированное с этим снижение и уровня ЛГ.

Техника: после выведения яичника в рану, он удерживается или рукой оператора, или марлевой полоской вокруг ворот яичника. Клиновидно иссекают ткани яичника почти до его ворот. Удаляют 2/3 объема яичника. Целость его восстанавливают путем наложения тонких кетгутовых швов круглой крутой иглой. Первый вкол производят с захватом дна раны, второй – поверхностно. При завязывании шва края яичника хорошо сопоставляют. Завязывать нити нужно после наложения всех швов, так как если завязать только первый ряд швов, то трудно захватить дно раны яичника.

Декортикация яичника

При наличии склерокистозной оболочки производят так называемую декортикацию плотной поверхностной оболочки. С этой целью скальпелем или ножницами удаляют измененную белочную оболочку яичников, фолликулы прокалывают иглой, края ушивают кетгутовыми лигатурами.

Эндохирургическая стимуляция овуляции при синдроме Штейна – Левентала

При лечении синдрома Штейна-Левентала применяется метод двустороннего иглового аспирационного дренирования кистозных фолликулов в сочетании с двусторонней клиновидной резекцией 1/2 части яичников с использованием бипо-

лярного тока в режиме резания и коагуляции. Лапароскопический доступ осуществляется с помощью 4 троакаров: двух диаметром 11 мм, двух – 5 мм. После создания пневмоперитонеума лапароскоп с подсоединенной видеокамерой вводится через разрез в зоне пупка, а другие разрезы располагаются над лобком, в 5-6 см от срединной линии живота. Надлобковый (5 мм) и левый латеральный (5 мм) разрезы используются для рабочих инструментов, фиксации яичников и выполнения манипуляций на них, правый латеральный разрез (11 мм) – для орошения и санации брюшной полости и удаления резецированных частей яичников. Яичник фиксируется захватывающими зажимами. Через надлобковый троакар вводится игла для аспирационного дренирования, соединенная с емкостью для забора фолликулярной жидкости и вакуумным электроотсосом. Производится игловая пункция и аспирационное дренирование всех кистозных включений электроотсосом под контролем трансвагинального УЗИ. Затем осуществляется двусторонняя резекция части яичника коагулятором типа «двойной крючок» с применением биполярного тока в режиме «резания». Дополнительный гемостаз раневой поверхности яичника проводится этим же коагулятором с применением биполярного тока в режиме «коагуляции».

Клиновидная резекция и коагуляционный гемостаз выполняются при постоянном орошении рассекаемых и коагулируемых поверхностей холодным раствором фурацилина.

Лапароскопическая эндотермокоагуляция в лечении СПКЯ.

Показаниями к лапароскопическому лечению являются следующие:

- 1)кломифенрезистентность у пациенток СПКЯ;
- 2)гиперсекреция ЛГ;
- 3)необходимость лапароскопической операции у пациенток с СПКЯ (эндометриоз, другие причины);

4)отдаленное проживание пациенток от больницы – невозможность мониторинга при использовании гонадотропинов.

Лапароскопия не должна применяться в отсутствии бесплодия. Механизм стимуляции овуляции при оперативном вмешательстве до конца не ясен. Считается, что за счет уменьшения объема андрогенсекретирующей стромы поликистозных яичников в сочетании со снижением синтеза экстрагонадных эстрогенов, воздействующих на гипоталамо-гипофизарную систему, повышается чувствительность гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону и нормализуется его функция. При сохраненной чувствительности гормон-продуцирующих структур яичников в ответ на это происходит восстановление фолликулогенеза и овуляции. Решающее значение для исхода оперативного лечения, по-видимому, имеют сохранность фолликулярного аппарата и степень выраженности фиброза ткани яичников.

При лапароскопическом лечении применяется методы монополярной электрокаутеризации и лазеркоагуляции с одинаковой эффективностью.

Перед началом лапароскопии в матку вводится манипулятор. Через иглу Вереща, введенную в нижний край пупка, инсуфлируется CO₂. Для безопасного введения первого троакара в области нижнего края пупка внутрибрюшное давление повышают до 15-17 мм.рт.ст. и удерживают на уровне 12-14 мм.рт.ст. с помощью лапарофлятора. Затем в правой и левой подвздошной области латеральнее локализации эпигастральных сосудов дополнительно осуществляются 2 пункции троакарами диаметром 5 мм. Больная помещается в положение Тренделенбурга, проводится диагностическая лапароскопия, включающая хро-мосальпингоскопию. Перед эндотермокоагуляцией проводится расширенная биопсия яичников. Для гистологического исследования из каждого яичника иссекают кусочки ткани в виде клина размером 2 x 1 x 1 см. Раневая поверхность коагулируется точечным электродом Сема («Winsar», Германия). В качестве электрода используется миоэнуклеатор Сема (разме-

ры рабочей поверхности 5x15 мм). Электрод располагается перпендикулярно к яичнику, вводится радиально на глубину 7-10 мм, отверстия располагаются на расстоянии 10-12 мм друг от друга. Первые 2 пункции производятся в области полюсов яичника, в направлении его длинника на глубину 15 мм. Температура рабочей поверхности электрода 120 °С, длительность каждой коагуляции – 10-15 с, в среднем проводится 8-12 коагуляций. По окончании процедуры на одном яичнике, те же манипуляции выполняются на втором. Затем брюшная полость промывается с помощью аквапуратора 0,9 % раствором натрия хлорида (t = 37-38 °С).

Физиотерапия СПКЯ

При первичном СПКЯ применяют гальванофорез стекловидного тела или лидазы (активирует ферментативную систему гонад). Электроды размещают в надлобковой области. Процедуру проводят ежедневно в течение 15 дней.

При СПКЯ центрального генеза назначают:

1.Эндоназальный гальванофорез витамина В1 (витамин В1 улучшает обмен веществ и нервно-рефлекторную регуляцию, что при эндоназальном введении влияет на гипоталамо-гипофизарные образования). Курс 10-15 процедур.

2.Магнитотерапию на воротниковую зону (магнитное поле вызывает ускорение кровотока, имеет сосудорасширяющее, гипотензивное действие, а также неспецифическое действие на гипоталамо-гипофизарную систему). Ежедневно, курс 12-15 процедур. При возобновлении менструальной функции в дальнейшем воздействуют только на воротниковую зону.

3.Водолечение. Показаны хлоридно-натриевые, изумрудные, морские (соляные), хвойные и фитованны. Механизм действия: седативное, болеутоляющее, противовоспалительное, гипосенсибилирующее и спазмолитическое действие. Методика проведения: t воды – 34-36 °С, длительность – 10-15 мин.; курс – 10-15 ванн.

4. Души: дождевой, струйный (душ Шарко); всеорообразный шотландский, циркулярный, t° воды – 31-38 $^{\circ}\text{C}$, ежедневно, курс – 10-15 процедур.

При всех видах СПКЯ:

1. СМТ-электрофорез области придатков экстрактом плаценты. Механизм действия: улучшение кровообращения, лимфоотока, увеличивает проницаемость тканей и усвоение веществ экстракта плаценты, которые транспортируются кровью. Лекарственное вещество вводится с 2-х полюсов с добавлением буферного раствора (3% р-р соды) по 10 мл на прокладку. Силу тока подбирают индивидуально – до возникновения слабой вибрации (8-12 м). Ежедневно, курс 10-15 процедур.

2. Массаж (улучшает трофику, нервную проводимость, процессы регенерации). Применяют общий массаж, массаж конечностей, зон роста, воротниковой зоны и мышц спины.

Таким образом, СПКЯ является хроническим эндокринным заболеванием с не до конца изученным патогенезом. Поэтому и по настоящий момент продолжается поиск эффективных схем монотерапии или комбинации препаратов, действующих на различные схемы патогенеза.

Опубликованы неоднократные исследования по сравнению двух групп препаратов агонистов и антагонистов ГН-РГ в стандартной схеме ЭКО[4]. Однако результаты подобных работ остаются противоречивыми. В 2009 году опубликовано заключение The Cochrane Library, которое показало, что в настоящий момент нет рандомизированных исследований для практических рекомендаций относительно ВРТ и есть потребность в разработке таких руководств для практикующих врачей [32].

В связи с необходимостью обсуждения вопросов и суммирования данных о лечении СПКЯ в 2007 и 2010 гг. был проведен консенсус ESHRE/ASRM, результатом которого было обобщение данных. Препаратом первой линии был назван КЦ, препаратом второй линии стали гонадотропины, следующим шагом при неэффективности

консервативной терапии – хирургический метод лечения – электрокаутеризация обоих яичников (ЭКОЯ). Использование МФ у женщин с СПКЯ должно быть ограничено и применено только у тех, у кого диагностировано нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Недостаточное количество проведенных исследований в области применения бигуанидов не дает полного представления об этой группе препаратов для индукции овуляции [5].

Риски для здоровья и осложнения.

Женщины, страдающие поликистозом яичников, подвержены повышенному риску развития следующих осложнений:

- Гиперплазия эндометрия и рак эндометрия вследствие отсутствия или нерегулярности менструаций и «накопления» наслушивающегося эндометрия, а также вследствие отсутствия или недостаточности прогестероновых влияний, приводящего к длительной несбалансированной прогестероном гиперстимуляции клеток эндометрия повышенным уровнем эстрогенов;

- Рак молочной железы;
- Ожирение;
- Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа;
- Повышенное артериальное давление;
- Тромбозы, тромбоэмболия, тромбозы вен вследствие повышения свертываемости крови;
- Дислипидемия (нарушения обмена холестерина и триглицеридов с возможным развитием атеросклероза сосудов);
- Сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, инсульт;
- Женщины с избыточным весом и ожирением имеют более высокий риск развития синдрома апноэ во сне.

Данные ряда исследователей указывают на то, что женщины с поликистозом яичников имеют повышенный риск выкидыша или преждевременных родов, невынашивание беременности. Кроме того, многие женщины с этим синдромом не могут зачать или имеют трудности с зачатием вследствие нерегулярности менструального цикла и отсутствия или редко происходящих овуляций. Однако при правильном лечении эти женщины могут нормально зачать, выносить и родить здорового ребенка.

ГЛАВА 5. Использование прогестерона и их аналогов в терапии СПКЯ

На сегодняшний день в практику врача акушера-гинеколога уверенно вошли гестагенные препараты – аналоги прогестерона. Дефицит прогестерона является причиной многих гинекологических заболеваний, таких как дисменорея, эндометриоз, вторичная аменорея, нерегулярные менструации, дисфункциональные маточные кровотечения, предменструальный синдром, бесплодие, а также важнейшей акушерской патологии – невынашивания беременности. Прогестерон в организме женщины – основной гормон, обеспечивающий наступление беременности и ее поддержание. Его дополнительные свойства дублированы другими гормонами, имеющими с ним сходную химическую структуру. Прогестерон-дефицитные состояния время от времени возникают в организме любой женщины. Проявляется это нарушениями в менструальном цикле и гиперпластическими процессами в эндометрии и молочной железе, снижением фертильности. Адекватная секреторная трансформация эндометрия является неотъемлемым условием процесса имплантации во время, так называемого, "имплантационного окна". Однако не только полноценное секреторное превращение эндометрия играет роль в процессе имплантации эмбриона. Не менее важным является синхронность трансформации эндометрия созреванию яйцеклетки и в последующем развитию эмбриона на предимплантационной стадии. Другими словами, если этапы секреторной трансформации отстают от стадии развития яйцеклетки или эмбриона, то имплантация может не случиться совсем или произойти с погрешностями, которые в дальнейшем могут стать причиной прерывания беременности.

Секреторная трансформация эндометрия и, соответственно, его способность к адекватной имплантации эмбриона зависят от двух факторов: полноценного воздействия эстрогенов во время первой фазы менструального цикла и

достаточной концентрации и длительности секреции прогестерона в лютеиновую фазу.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОГЕСТАГЕНОВ								
ПРОГЕСТАГЕН	АКТИВНОСТЬ							
	Прог	Агт	Аэ	Э	Анд	Аанд	Гк	Амк
Прогестерон (Утрожестан)	+	+	+	-	-	+/-	+	+
Дидрогестерон (Дюфастон)	+	-	+	-	-	+/-	-	+/-
Медрогестон	+	+	+	-	-	+/-	-	-
<i>Производные 17 альфа-гидроксипрогестерона</i>								
Хлормадинона ацетат (Белара)	+	+	+	-	-	+	+	-
Ципротерона ацетат (Диане-35)	+	+	+	-	-	++	+	-
Мегестрола ацетат	+	+	+	-	+/-	+	+	-
Медроксипрогестерона ацетат	+	+	+	-	+/-	-	+	-
<i>Производные 19-норпрогестерона</i>								
Номегестрола ацетат	+	+	+	-	-	+	-	-
Промегестон	+	+	+	-	-	-	-	-
Тримегестон	+	+	+	-	-	+/-	-	+/-
<i>Производные спиронолактона</i>								
Дроспиренон (Ярина, Джес)	+	+	+	-	-	+	-	+
<i>Производные 19-нортестостерона</i>								
Норэтистерон	+	+	+	+	+	-	-	-
Линестрол	+	+	+	+	+	-	-	-
Норэтинодрел	+/-	+	+/-	+	+/-	-	-	-
Левоноргестрел (Микрогинон, Ригевидон, Минизистон, Триквилар, Три-Регол, Тризистон)	+	+	+	-	+	-	-	-
Норгестимат (Силест)	+	+	+	-	+	-	-	-
Дезогестрел (Регулон, Марвелон, Мерсилон, Новинет, Три-Мерси)	+	+	+	-	-	-	-	-
Гестоден (Логест, Линдинет, Мирелль, Фемоден)	+	+	+	-	-	-	+	+
Дисногест (Жанин)	+	+	+/-	+/-	-	+	-	-

Эстрогены являются "подготовительными" гормонами. Они готовят ткани к "разрешающему", если использовать музыкальные сравнения, эффекту прогестерона. В частности, эстрогены индуцируют появление рецепторов прогестерона в тканях, а также рецепторов факторов роста, выработка которых стимулируется прогестероном.

Прогестерон в своей "ощутимой" концентрации появляется в организме женщины только после овуляции, то есть овуляция - "входные ворота для прогестерона". Появляясь в организме, прогестерон начинает готовить организм женщины к беременности, это - его единственная основная задача. Эффект его воздействия на организм сравним с проявителем для отснятой пленки - он "проявляет" функциональный потенциал ткани, подготовленный эстрогенами. Как и проявитель, он не способен коренным образом изменить свойства, он способен лишь усилить или ослабить их.

Итак, прогестерон - это единственный гормон в организме, основная функция которого - развитие и поддержание беременности, другие же его свойства дублируются другими гормонами. В связи с тем, что развитие и поддержание беременности требует мобилизации практически всех систем организма, прогестерон прямо или косвенно способен запускать и контролировать множество разносторонних биологических процессов, ряд которых мы перечислим ниже:

- Матка и яичники: участие в механизме овуляции, обеспечение имплантации, поддержание беременности
- Молочная железа: развитие лобулярноальвеолярной структуры для осуществления лактации, супрессия синтеза молока перед родами
- Головной мозг: модуляция механизмов полового поведения
- Выделительная система - антиминералкортикоидная активность

- Костная система - стимуляция активности остеобластов
- Стимуляция гликогенеза
- Циклический метаболизм нуклеотидов
- Синтез и секреция белка
- Регуляция клеточного цикла
- Регуляция внутриклеточных ферментов, метаболизирующих эстрогеновые рецепторы и эстрогены
- Регуляция цАМФ-зависимой киназы второго типа
- Индукция секреции ферментов для метаболизма белков и простагландинов
- Индукция секреции гидролаз, фосфотаз, простагландинов, активатора плазминогена и пролактина.

Хотя прогестерон способен воздействовать на множество процессов в организме, основной его функций является подготовка репродуктивной системы для инициации и поддержания беременности. На уровне матки эти эффекты проявляются в следующем:

- Дифференцировка стромального компонента эндометрия
- Стимуляции секреции желез и накопление в них базальных вакуолей
- Изменение гаммы секреции белков эндометрием
- Обеспечение "покоя" миометрия
- Увеличение потенциала покоя
- Уменьшение поступления в клетку экзогенного кальция, за счет уменьшения экспрессии гена, кодирующего субъединицу кальциевого канала
- Блокирование возможности эстрогенов индуцировать экспрессию альфа-адренергических рецепторов на клетках миометрия.

Итак, начало и продолжение беременности невозможно без адекватного воздействия прогестерона на организм

женщины. Как отмечалось выше, основным источником прогестерона является желтое тело.

Желтое тело по сути является финальной стадией развития фолликула и, таким образом, основной эндокринной железой яичника. Как известно, яичники содержат около $6-7 \times 10^6$ примордиальных фолликулов, и только в среднем 350 смогут достичь стадии образования желтого тела, остальные же подвергнутся атрезии.

После преовуляторной ЛГ-волны происходит лютеинизация гранулезных и тека-клеток, которые начинают синтезировать прогестерон и в малых количествах эстрадиол.

Процесс синтеза прогестерона желтым телом крайне сложен и имеет множество "тонких мест", повреждение которых может нарушить функцию железы.

Лютеинизация гранулезных и тека-клеток в клетки, способные производить в больших количествах прогестерон, сопровождается активизацией ферментов, ответственных за конверсию холестерина в прогестерон. К этим ферментам относятся цитохром P-450_{ssc} и 3β -гидроксистероиддегидрогеназа. В то же время в этих клетках резко снижается экспрессия ферментов, превращающих прогестерон в эстрадиол (17α -гидроксилаза и ароматаза).

В процессе лютеинизации клеток фолликула происходит образование двух типов клеток: тека-лютеиновых и гранулезо-лютеиновых. Они отличаются друг от друга по своим морфологическим и функциональным качествам. Кроме этого, базальная мембрана фолликула разграничивает эти два вида клеток, выступая в свою очередь в качестве барьера.

Пролиферация клеток в развивающемся желтом теле по своей интенсивности сравнима с таковой в стремительно растущей опухоли. Под воздействием VEGF в желтом теле развивается богатая капиллярная сеть. Считается, что кровоснабжение этой железы превышает таковое любой другой ткани организма. Большинство мембран лютеиновых клеток

прямо прилежит к капиллярам или контактирует с интерстициальным пространством в непосредственной близости с капиллярами. Подобное соположение обеспечивает высокий метаболический "оборот" в желтом теле, так потребление кислорода единицей массы желтого тела в 2-6 раз превышает потребление кислорода печенью, почками или сердцем.

Основным субстратом для стероидогенеза в желтом теле является холестерин. В норме наибольшее количество холестерина синтезируется в печени, который в виде липопротеинов транспортируется в надпочечники, фолликулы и желтое тело.

Транспорт холестерина к желтому телу обеспечивается липопротеидами низкой и высокой плотности. Поглощение липопротеидов лютеиновыми клетками осуществляется посредством рецепторного эндоцитоза.

В клетке от липопротеидов отщепляется холестерин, который в свою очередь эстерифицируется, образуя запасы холестерина в клетке в виде эфиров. В дальнейшем холестеролэстераза по мере необходимости высвобождает холестерин, создавая в клетке необходимое количество свободного холестерина.

Синтез всех стероидных гормонов в большой степени зависит от процесса транспорта холестерина в митохондрии и дальнейшего прохождения холестерина от наружной мембраны митохондрии к внутренней, где расположен ферментный комплекс, отвечающий за отделение от холестерина боковой цепочки, что превращает его в прегненолон.

В процессе синтеза прогестерона клетками желтого тела в ответ на стимулы, поступающие от тропных гормонов, существует несколько регулируемых точек или этапов, определяющих интенсивность процесса. На этих этапах происходит оперативное изменение скорости и количества образования промежуточных продуктов синтеза. Первой такой точкой является перенос холестерина от наружной

мембраны митохондрий к внутренней. Этот процесс регулируется короткоживущим белком StAR (steroidogenic acute regulatory proteine). Как стало известно сравнительно недавно, стимуляция стероидогенеза тропными гормонами нуждается в образовании в клетке, так называемых, короткоживущих белков, которые регулируют определенные этапы синтеза гормонов. Они способны во времени оперативно изменять интенсивность протекания отдельных этапов, тем самым контролируя количество конечного продукта.

После того как холестерин переносится от наружной мембраны митохондрии к внутренней ферментным комплексом, состоящим из цитохрома P-450_{scc}, от него отделяется боковая цепочка, и он превращается в прегненолон. Прегненолон покидает митохондрию и попадает в гладкий эндоплазматический ретикулум, который обычно находится в тесном контакте с митохондрией. В этой органелле прегненолон под воздействием специального фермента - 3-бета гидроксистероиддегидрогеназы превращается в прогестерон, который поступает в цитоплазму клетки и затем посредством диффузии выходит за ее пределы в капиллярное русло.

С момента своего образования желтое тело постепенно увеличивается в размере, параллельно этому возрастает секреция прогестерона. Когда желтое тело достигает максимума своего развития, оно несколько дней продолжает функционировать, а затем, если не произошло оплодотворение яйцеклетки и не начинается выработка хорионического гонадотропина (ХГ), постепенно регрессирует.

Концентрация прогестерона в плазме крови зависит от целого ряда факторов: размера желтого тела, а точнее количества лютеиновых клеток в нем, их функциональных способностей и кровотока в железе. Ключевыми ферментами в процессе синтеза прогестерона является: StAR, P-450_{scc} и 3-бета ГСД. Поддерживают жизнедеятельность желтого тела два основных гормона, имеющих гомологичную структуру - ЛГ и хорионический гонадотропин. Однако применение ге-

стагенов характеризуется не только рядом побочных эффектов, но также развитием толерантности к применяемым дозам. В лечебной практике в настоящее время препаратом выбора является УТРОЖЕСТАН. Фармакологическое действие обусловлено наличием прогестерона, являющегося гормоном желтого тела, которое способствует образованию нормального секреторного эндометрия у женщин. Вызывает переход слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует ее переходу в состояние, необходимое для развития оплодотворенной яйцеклетки. Уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб. Не обладает андрогенной активностью. Оказывает блокирующее действие на секрецию гипоталамических факторов высвобождения ЛГ и ФСГ, угнетает образование гипофизом гонадотропных гормонов и тормозит овуляцию. Микронизированный прогестерон абсорбируется из ЖКТ. Уровень прогестерона в плазме крови постепенно повышается в течение первого часа, Стах отмечается через 1-3 часа после приема.

Фармакокинетические исследования, проведенные на добровольцах, показывают, что после приема 2 капсул одновременно уровень прогестерона в плазме крови увеличивается от 0,13 нг/мл до 4,25 нг/мл через 1 час, до 11,75 нг/мл через 2 часа и составляет 8,37 нг/мл через 3 ч, 2 нг/мл через 6 ч и 1,64 нг/мл через 8 ч.

Метаболизм

Основными метаболитами, которые определяются в плазме крови, являются 20-альфа-гидроксидельта-4-альфа-прегнанолон и 5-альфа-дигидропрогестерон.

Выведение

Выводится с мочой в виде метаболитов, 95% из них составляют глюкуронконъюгированные метаболиты, в основном 3-альфа, 5- бета-прегнандиол. Указанные метаболиты, которые определяются в плазме крови и в моче анало-

гичны веществам, образующимся при физиологической секреции желтого тела.

Противопоказания:

Пероральный путь введения в случае выраженных нарушений функций печени

Методика применения «утрожестан»а в зависимости от гинекологической заболеваемости

Метод введения	Показания
<i>Пероральный путь введения:</i>	-Эндокринное бесплодие; -Предменструальный синдром -Нарушения менструального цикла (дисменорея, олиго, -аменорея, дисфункциональные маточные кровотечения и др.) -Фиброзно-кистозная мастопатия, масталгия -Дефицит прогестерона в пременопаузе и перименопауза -Заместительная гормонотерапия (в сочетании с эстрогенными препаратами)
<i>Вагинальный путь введения:</i>	-Заместительная гормонотерапия при нефункционирующих (отсутствующих) яичниках в случае дефицита прогестерона (донорство яйцеклеток) -Поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению -Поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле -Эндокринное бесплодие -Преждевременная менопауза -Менопауза и постменопауза (в сочетании с эстрогенными препаратами) -Бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью -Профилактика и лечение привычного и угрожающего выкидыша вследствие прогестинной недостаточности -Профилактика миомы матки, эндометриоза -Возникновении сонливости -Противопоказаниях для перорального пути введения в случае выраженных нарушений функций печени

Применение Утрожестана в гинекологической практике

Показания	Дозировка	Дни лечения	Способ применения
<i>Недостаточность лютеиновой фазы</i> -синдром предменструального напряжения, -нарушения менструального цикла, -фиброзно-кистозная мастопатия, -дисменорея - пременопауза <i>заместительная гормонотерапия</i> -пременопауза -менопауза	200-300 мг разделенных на 2 приема (утром и вечером)	16-25 день цикла	перорально
<i>полное отсутствие прогестерона у женщин с нефункционирующими (отсутствующими) яичниками</i>	По схеме: 100 мг/сут, 100 мг 2 раза/сут +100мг/сут	13-14 день с15-по25 день с 26 дня каждую неделю увеличивать на 100 мг/сут до 800 мг /сут-60 дней	Интравагинально
<i>при бесплодии, связанном с нарушением функции желтого тела,</i>	200-300 мг/сут	с 17-го дня цикла на протяжении 10 дней	Интравагинально
<i>поддержание лютеиновой фазы при СПЯ</i>	200-300 мг/сут	с 17-го дня цикла на протяжении 10 дней	Интравагинально

*****Продолжительность терапии устанавливают индивидуально, в зависимости от клинической ситуации.

Побочные эффекты

Со стороны ЦНС: сонливость, скоро проходящее головокружение, появляющиеся через 1-3 ч после приема препарата.

Со стороны половой системы: редко - межменструальные кровотечения.

Прочие: аллергические реакции.

Противопоказания

- склонность к тромбозам (для приема внутрь);
- острый флебит или тромбоэмболии (для приема внутрь);
- кровотечения из половых путей неясной этиологии;
- неполный аборт;
- порфирия;
- установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочных желез или половых органов;
- выраженные нарушения функции печени (для приема внутрь).

С осторожностью применяют при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, артериальной гипертензии, хронической почечной недостаточности, сахарном диабете, бронхиальной астме, эпилепсии, мигрени, депрессии, гиперлипотеинемии.

Лекарственное взаимодействие

При совместном применении Утрожестан усиливает действие диуретиков, антигипертензивных препаратов, иммунодепрессантов, антикоагулянтов, уменьшает лактогенный эффект окситоцина.

Выбор препарата и методов лечения остается на усмотрение лечащего врача после обследования пациента. В октябре 2010 года в Амстердаме, Нидерланды, принят 3-й консенсус по лечению СПКЯ под эгидой ASRM/ESHRE, результаты которого опубликованы в журнале *Fertility and Sterility* в январе 2012 года. В этом консенсусе резюмированы аспекты лечения гирсутизма, акне, алопеции, менструальных нарушений, контрацепции, беременности, метабо-

лических нарушений, проблем менопаузального периода у женщин с СПКЯ. У женщин, не планирующих беременность после первого этапа стимуляции овуляции кломифеном, направленного на выявление резервных возможностей репродуктивной системы, также рекомендуется **назначение КОК или прогестагенов для регуляции цикла, уменьшения гирсутизма и профилактики гиперпластических процессов.**

Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин с СПКЯ. При выявлении гиперплазии эндометрия, подтвержденной гистологическим исследованием, первым этапом проводится терапия эстроген-гестагенными и гестагенными препаратами, при ожирении предпочтительнее гестагены. Гормонотерапия гиперпластических процессов эндометрия предусматривает центральный и местный механизм действия препарата, заключающийся в подавлении гонадотропной функции гипофиза, приводящее к торможению фолликулогенеза в яичниках и, как следствие этого, снижение эндогенного синтеза стероидов; местное действие гормонального препарата сводится к гипопластическим процессам в эндометрии. Из эстроген-гестагенных препаратов применяются биссекурин, марвелон, фемоден, мерсилон, которые назначаются по 1 таблетке в день с 5 по 25 день цикла в течение 6 мес.; из гестагенов – норколут 5–10 мг в день или медроксипрогестерона ацетат – 20 мг в день с 16 по 26 день цикла. При рецидивирующих гиперпластических процессах, 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 через 3 и 6 мес от начала лечения. Следует напомнить, что показанием к резекции яичников является не только бесплодие, но и рецидивирующие гиперпластические процессы у женщин с СПКЯ. Перспективным в лечении аденоматоза у женщин репродуктивного возраста, в частности не выполнивших генеративную функцию, является назначение аналогов гонадолиберина (Г.Е.Чернуха, В.П.Сметник, 1998) – золадекс, дека-

пептил и другие в течение 6 месяцев. Однако высокая стоимость лечения ограничивает его широкое применение в практике.

Вторым этапом в лечении гиперпластических процессов является восстановление овуляторных менструальных циклов, что наблюдается часто после отмены гормонотерапии (ребаунд эффект). Можно также назначать кломифен – по общепринятой схеме под контролем базальной температуры.

Непременным условием проведения терапии гиперпластических процессов эндометрия является коррекция метаболических нарушений (гиперинсулинемии, гипергликемии, дислипидемии) на фоне редуцированной диеты и медикаментозных препаратов. В противном случае возможен рецидив, что связано с образованием эстрогенов в жировой ткани.

Лечение гирсутизма является наиболее трудной задачей. На уровне волосяного фолликула происходит превращение тестостерона в активный дигидротестостерон под влиянием фермента 5 α -редуктазы. Немаловажное значение играет повышение свободного тестостерона, что усугубляет клинические проявления гиперандрогении.

Лечение гирсутизма предусматривает блокирование действия андрогенов различными путями:

- торможение синтеза в эндокринных железах,
- увеличение концентрации ПССГ, т.е. снижение биологически активных андрогенов,
- торможение синтеза дигидротестостерона в ткани-мишени за счет угнетения активности фермента 5 α -редуктазы,
- блокада рецепторов к андрогенам на уровне волосяного фолликула.

Непременным условием лечения гирсутизма у женщин с ожирением является нормализация массы тела. Показана четкая положительная корреляция между уровнем андрогенов и ИМТ. Несмотря на достаточно высокий эффект в стимуляции овуляции и наступлении беременности, большинство клиницистов отмечают рецидив ПКЯ и клинической симптоматики примерно через 5 лет. Поэтому по-

сле беременности и родов необходима **Профилактика рецидива СПКЯ**, что важно, учитывая риск развития гиперпластических процессов эндометрия. С этой целью наиболее целесообразно назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК), предпочтительнее монофазных (марвелон, фемоден, диане, мерсилон и др.). При плохой переносимости КОК, что бывает при избыточной массе тела, можно рекомендовать гестагены во вторую фазу цикла: утрожестан 200-400 мг с 16 по 25 день цикла, медроксипрогестеронацетат (МПА) по 10—20 мг с 16 по 25 день цикла или 17-ОПК 12,5% в/м на 16 и 21 день цикла по 125–250 мг.

Использование утрожестана при синдроме поликистозных яичников

(Материал кафедры акушерства-гинекологии 1 АМУ)

Синдром поликистозных яичников (СПЯ, поликистоз яичников, синдром Штейна-Левенталя) – это заболевание женской половой сферы, которое характеризуется нарушением выработки женских половых гормонов, увеличением размеров яичников с появлением в них кист, расстройством менструального цикла, бесплодием и другими симптомами. Причины развития синдрома поликистозных яичников в настоящее время неизвестны, однако предполагается, что определенную роль в развитии болезни играют наследственные факторы, травмы, воспалительные заболевания половых органов и пр. Диагностика поликистоза яичников основана на определении характерных симптомов, УЗИ яичников, исследовании уровня гормонов в крови и др. Лечение поликистоза яичников зависит от возраста, веса и других факторов, и включает нормализацию массы тела, гормональное, либо хирургическое лечение.

Целью исследования явилось разработка системы ранней диагностики, комплексной коррекции, реабилитации и профилактики СПя в периоде полового созревания.

Критериями отбора пациенток в исследование явились:

- возраст – от 18 до 35 лет;
- клинико-лабораторные признаки СПКЯ;
- отмена гормонотерапии за 3 месяца до проводимого обследования;
- отсутствие приема гипотензивных и гиполипидемических средств;
- отсутствие сопутствующей эндокринной и тяжелой экстрагенитальной патологии;

Для выполнения работы помимо общеклинического обследования, включающего изучение анамнеза, репродуктивной функции, проведение общего и гинекологического осмотра, применяли:

- эхографию органов малого таза, которую проводили трансвагинальным датчиком на аппарате фирмы Medison (Корея).

- УЗ доплерометрию маточно-яичниковых артерий
- биохимические методы (исследование липидного спектра крови – ЛПНП, ЛПВП, АЛТ, АСТ).

- иммуноферментные методы:
 - определение ЛГ, ФСГ, СТГ, ПРЛ, Т, Е2, ДГЭА-С, 17-ОП, ТЭСГ

Для лечения синдрома поликистозных яичников нами был применен препарат «Утрожестан».

Клинико-лабораторное обследование проводилось первично, через 3 и 6 месяцев терапии.

Согласно поставленной цели и задачам обследовано 72 женщин с синдромом поликистоза яичников репродуктивного возраста. Пациентки наблюдались и лечились амбулаторно и стационарно в условиях Родильного Дома №1 им Г.Касимова 2007-2009 гг.

Для лечения синдрома поликистозных яичников нами был применен препарат «Утрожестан». Как известно, при создании различных синтетических прогестинов особый ак-

цент делался всегда на более высокий, чем у прогестерона, аффинитет молекулы к рецептору прогестерона, что помимо положительных моментов несет в себе и отрицательный, обусловленный повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по механизму, описанному выше.

Указанные выше факты во многом подчеркивают очевидную целесообразность более широкого использования в клинической практике натурального прогестерона, который представлен на отечественном рынке препаратом Утрожестан.

Утрожестан представляет натуральный микронизированный прогестерон, выпускающийся в виде капсул для перорального и интравагинального применения.

При интравагинальном введении Утрожестана абсорбция микронизированного прогестерона происходит быстро, и высокий уровень прогестерона в плазме наблюдается уже через 1 час после введения капсулы.

Общеизвестно, что целый ряд гинекологических заболеваний требует восполнения недостаточности эндогенного прогестерона. Широко применяющиеся с этой целью препараты несут в себе достаточное количество неудобств для пациентки, проявляющихся наличием выраженных побочных эффектов, неудобством приема или высокой стоимостью, что во многом обусловлено недостаточным сродством входящих в них активных компонентов с натуральным прогестероном.

Утрожестан в отличие от синтетических аналогов имеет выгодные преимущества, заключающиеся в первую очередь в том, что входящий в его состав микронизированный прогестерон полностью идентичен натуральному, что обуславливает практически полное отсутствие побочных эффектов. Применение Утрожестана в этом случае является наиболее приемлемым и целесообразным.

Оценивая результаты проведенных исследований, следует отметить, что все больные проводимое лечение переносили хорошо. К концу лечения отмечался выраженный регресс клинико-эхографической симптоматики. Ультра-

звуковое исследование органов малого таза подтвердило положительную динамику изменений, происшедших в результате лечения.

**Клиническая эффективность лечения
препаратом «утрожестан» миомы матки**
(Материал кафедры акушерства-гинекологии 1 АМУ)

Миома матки - самое распространенное доброкачественное, реактивно возникающее опухолевидное образование из гладкомышечных элементов с последующим фиброзированием в условиях тканевой гипоксии. В структуре гинекологических заболеваний занимает одно из первых мест (от 32 до 70%). По данным литературы миома матки встречается чаще у женщин старше 40 лет, однако в 20% случаев миома встречается у двадцати-тридцатилетних пациенток. Самым печальным последствием этого заболевания у женщин репродуктивного возраста является бесплодие.

В результате многолетних изучений клиники, морфогенеза, гормонального и иммунного профилей больных миомой матки, попыток разнообразных методов консервативного лечения заболевания ее принято считать гормонально-зависимой гипертрофией и гиперплазией миометрия, так как она возникает и прогрессирует у женщин репродуктивного возраста, когда высока гормональная активность яичников, и нередко регрессирует после наступления менопаузы, когда резко снижается уровень половых гормонов. С другой стороны, миома матки рассматривается как результат процесса патологической регенерации поврежденного, в частности, воспалительными инфильтратами миометрия, риск которых (внутриматочные вмешательства, и половые инфекции) выше у женщин детородного возраста.

На основании некоторых патогенетических особенностей «быстрорастущей» миомы выделяют три варианта «роста»: «истинный»- за счет пролиферации и последующей гипертрофии миогенных элементов, «ложный»- как след-

ствие нарушения крово-лимфообразования и отека в результате обострения хронического воспалительного процесса и «симулированный рост»- обусловленный развитием другого заболевания (аденомиоз, саркома). Среди больных репродуктивного возраста с «быстрым ростом» миомы наиболее часто встречается «ложный рост» (61,1%).

Проблема лечения больных миомой матки продолжает оставаться актуальной в современной гинекологии ввиду высокой частоты этой патологии, а также ее отрицательного влияния на репродуктивную систему и общее состояние здоровья женщины.

Существовавшее десятилетиями представление о том, что больные миомой матки подлежат преимущественно радикальному хирургическому лечению после пассивного наблюдения за динамикой роста узлов, сменяется тенденцией к комплексному консервативному лечению этой патологии. Консервативное лечение должно быть направлено на восстановление нарушенных соотношений в гипоталамо-гипофизарной системе, устранение (снижение) проявлений сопутствующего воспалительного процесса, нормализацию функций яичников, улучшение состояния эндометрия, торможение роста опухоли или уменьшение размеров узлов. Оно подразумевает сочетание медикаментозной терапии с иммунологической, гормональной коррекцией.

Целью нашего исследования явилось определение клинической эффективности и безопасности препарата Утрожестан при лечении больных миомой матки на основании клинико-лабораторного анализа.

Мы наблюдали 27 женщин репродуктивного возраста с миомой матки от 28 до 47 лет, при среднем возрасте $36,4 \pm 1,3$ года.

Все обследованные женщины были подразделены на 2 группы.

В первую группу входили пациентки с миомой матки, принимавшие противовоспалительную, комплексную терапию без применения Утрожестана – контрольная группа,

число которых составило 12. Вторую группу составили пациентки, принимавшие Утрожестана – основная группа, число которых составило 15.

Изучение особенностей менструальной функции показало, что возраст менархе колебался от 11 до 17 лет со средним возрастом $14,6 \pm 0,4$ лет. Данные начало половой жизни, у обследованных женщин репродуктивного возраста показали, что в целом средний возраст начало половой жизни составил $22,1 \pm 1,7$ лет.

При изучении особенностей генеративного анамнеза обращалось внимание на возраст и количество беременностей, родов, аборт. Проводя анализ состояния генеративной функции установлено, что средний возраст наступления беременности у исследуемых пациенток в первой группе составило $20,3 \pm 0,84$ лет, во второй группе $19,6 \pm 0,25$ лет, повторнородящих в 1-ой группе – 7, во 2-ой – 10, бесплодие в первой группе 2, во второй 4 случаев соответственно. Кроме этого, число абортов в I-ой и во II-ой группах составило 6 и 8. В первой группе исследуемых женщин количество выкидышей встречалось в 3, во второй группе в 5 случаях. В последующем беременность наступила у одной с первичным и у 2 женщин со вторичным бесплодием.

Таким образом, большое количество беременностей и внутриматочных вмешательств увеличивают риск развития гиперпластических процессов, в частности миомы матки. При изучении структуры гинекологической заболеваемости выявлена высокая частота воспалительных заболеваний эндометрия. Метроэндометриты встречались в первой группе в 4 случаях, во второй группе в 8 случаях, сальпингоофориты в обеих группах у 5 и 6 пациенток соответственно.

Также учитывались методы контрацепции: КОК применяли – 22% (6), использовавшие ВМС – 40%(11). Число случаев патологии молочных желёз в обеих группах обследуемых пациенток составило 9 (30%) случаев, частота патологии шейки матки составило 14 (51,8) наблюдений.

Больные были обследованы до и после лечения. Болевой синдром оценивали по Mac Lavery:

боли в области таза, не связанные с половым актом или менструацией (3 балла – интенсивные, резкие, почти постоянные, больные были вынуждены принимать анальгетики; 2 балла – умеренные, терпимые, заметный дискомфорт в течение большей части цикла; 1 – слабые, временами ощущение дискомфорта или боли перед менструацией);

альгодисменорея (3 балла – сильная, заставляет больную оставаться в постели целый день или несколько дней; 2 балла – умеренная заставляет больную оставаться в постели несколько часов в день, временами – нетрудоспособность; 1 балл – слабая, с некоторым нарушением трудоспособности);

диспареуния – боль во время полового сношения (3 балла – настолько сильная, что вынуждает избегать сношений; 2 балла – умеренная, что вынуждает прервать сношение; 1 балл – имеется, но терпимая);

дисменорея (3 балла – кровомазание до менструации от 4-х до 7 дней; 2 балла – от 1 до 3 дней; 1 балл – периодически появляющиеся кровомазания до менструации);

выраженность менструаций (3 балла – обильные, 2 балла – умеренные менструации, 1 балл – скудные менструации).

Проводили бимануальное исследование, УЗИ гениталий и молочных желез, маммографию.

До лечения болевой синдром в 9 баллов отмечали 14 пациенток, страдающих миомой матки. У 6 больных миомой матки болевой синдром не превышал 4 баллов. Дисменорея оценивалась 3 баллами у 8 женщин, однако все пациентки отметили изменение характера менструаций (3 балла). При бимануальном исследовании и УЗИ гениталий у всех пациенток в той или иной степени определялись уплотнения шаровидной формы, увеличение размеров матки, в области перешейка отмечалась умеренно выраженная пастозность, болезненность. Размеры матки во всех наблюдениях были увеличены до 9-16 недель.

При УЗИ молочных желез у всех пациенток обнаруживались изменения, характерные для диффузной (24 больных) и фиброкистозной (3 человек) мастопатии. Данные УЗИ молочных желез совпадали с данными маммографии.

Утрожестан назначали женщинам репродуктивного возраста с миомой матки. Препарат в первые 2 месяца назначался по 200 мг 1 раз в сутки вагинально, желательного перед сном, последующие 4 месяца назначался по 100 мг вагинально 2 раза в день в одно и в тоже время. Дата начала приема препарата во время менструального цикла определялось по данным гормонального анализа.

Динамическое наблюдение осуществлялось ежемесячно в течении приема и после прекращения препарата. Анализ проводился на основании клинических данных, общего самочувствия и дополнительных методов исследования.

При наличии воспалительного процесса пациентки получали противовоспалительную терапию, антибиотики назначались только по показаниям. Антибактериальная терапия назначалась после бактериоскопического и бактериологического исследования с учетом чувствительности флоры.

Из противогрибковых препаратов назначались флуконазол 150 мг 2 раза в неделю, на 5 сутки антибиотика. При наличии ИППП антибактериальная и противогрибковая терапия назначались обоим половым партнёрам.

Пациентки с заболеваниями ЖКТ, почек и гепатобилиарной системы получали терапию согласовано с терапевтом. Витаминотерапия, в особенности группы «В», в основном назначалась пациенткам с анемией. Пациенткам с анемией были назначены: ферроплекс по 2 драже 3 раза в день, феррум лек 100мг, фенюльс по 1 драже 2 раза в день в зависимости от степени анемии.

Через 6 месяцев после начала лечения были повторно обследованы все больные. При бимануальном исследовании у пациенток отмечалось уменьшение размеров матки, консистенция миометрия чаще была однородной или с небольшими участками уплотнений. При наличии миомы матки с

узлами различных размеров наблюдалось уменьшение узлов и тела матки. УЗИ гениталий выявило уменьшение размеров интерстициальных, субсерозных и субмукозных узлов диаметром от 16 до 26 мм. Размеры матки во всех наблюдениях уменьшились до 5-11 недель. У 5 пациенток, имевших кистозные образования яичников, мы наблюдали их полное исчезновение (размеры рассосавшихся кист составили от 14,5 см³ до 26,4 см³).

При УЗИ молочных желез у всех пациенток с диффузной мастопатией уже через один месяц наблюдалось улучшение. Больные отмечали снижение болезненности в области молочной железы. При фиброзно-кистозной форме мастопатии очаги кистозных изменений уменьшились в размерах на 1,5-3 мм. Данные УЗИ молочных желез совпадали с показателями маммографии.

Болевой синдром у 18 снизился до 5-7 баллов. После вакцинации дисменорея оценивалась 2 баллами у 17 больных. **При этом ни в одном из случаев мы не наблюдали клинического ухудшения. Больные отмечали уменьшение отеков, исчезновение болевых ощущений в области эстрогензависимых органов, общее улучшение самочувствия, повышение настроения.** У двух пациенток первый месяц отмечалась гиперполименорея, при увеличении дозы в следующем месяце на 100 mg менструальный цикл восстанавливался.

Таким образом, мы предлагаем ввести в комплексное лечение миомы матки необходимо подключать Утрожестан по предлагаемой нами схеме. Положительные результаты лечения отмечены у 85% пациенток. Включение Утрожестана в комплексное лечение улучшает здоровье женщин репродуктивного возраста, восстанавливает фертильность, предотвращает развитие и рост гиперпластических процессов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спустя 75 лет после описания И. Штейном и М. Левенталем первых 7 американок с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) стало очевидным, что частота этой патологии чрезвычайно высока на любом континенте, у любой расы (5-10% женщин репродуктивного возраста), но в ее понимании и к 2010 г. сохраняются существенные разногласия – даже в определении самого синдрома. Мощный толчок к сближению позиций репродуктологов планеты дал согласительный документ, разработанный в ходе международного симпозиума объединенной рабочей группы ESHRE/ASRM (Европейского Общества репродукции и эмбриологии человека и Американского Общества репродуктивной медицины) – так называемый Роттердамский консенсус (РК, 2003 г.). С учетом известного возрастного и клинического полиморфизма синдрома, было предложено расширенное толкование СПКЯ. Наряду с классической полной «триадой» симптомов (ановуляция, гиперандрогения, ПКЯ при УЗИ) выделены новые (неполные) формы – 3 неклассических «дуэта»: либо без ановуляции, либо без УЗ-признаков, либо без гиперандрогении (и клинической, и лабораторной). Новый подход сразу стал предметом пристального изучения и всестороннего обсуждения во всем мире.

С целью оценки накопленного за прошедшие годы международного опыта по вопросу валидности и приемлемости критериев РК был предпринят глобальный поиск и анализ литературы в электронной базе данных PUBMED/MEDLINE. К 20.07.2010 по ключевой конструкции [polycystic ovary OR Stein-Leventhal syndrome OR PCOS] обнаружено 9937 ссылок, из них почти половина (41%!) – на публикации, появившиеся после издания РК. Качество рецензируемых работ по критериям диагностики СПКЯ оценено с позиций их доказательной базы. Согласно этому признаку наиболее полноценной, принципиальной и глубокой по объему материала сегодня представляется серия систематических обзоров, отражающих официальную позицию международного общества по гиперандрогении и СПКЯ (Androgen Excess and PCOS Society: AE-PCOS; <http://www.ae-society.org>). Эта некоммерческая неправительственная ассоциация исследователей создана в 2001-2 гг. и

объединила несколько сотен экспертов, в том числе – многих из роттердамской группы.

Наиболее значимыми критериями определения и диагностики СПКЯ являются следующие факты:

Во-первых, СПКЯ: 1) прежде всего, гиперандрогенным состоянием (клинически или биохимически выявляемый избыток андрогенов в результате нарушения их синтеза, утилизации, метаболизма), которое 2) сочетается с овариальной дисфункцией (олиго-ановуляция и/ или УЗ-ПКЯ) и 3) является диагнозом только после исключения других эндокринных причин гиперандрогении [J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91:423745; Fertil. Steril. 2009; 91:456-88].

Поэтому наряду с классической формой СПКЯ одобряется выделение в РК только 2 неполных форм – овуляторной и УЗ-нетипичной, а «нормоандрогенная» (без кожной симптоматики и лабораторных признаков) ставится под сомнение.

Во-вторых, во всех случаях СПКЯ и независимо от других факторов метаболического риска необходимо проводить скрининг нарушений углеводного обмена путем двухчасового перорального глюкозотолерантного теста [J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92:4546-56]. В случаях нормы предлагается рескрининг каждые 2 года (еще чаще – при высоком риске), а при нарушенной толерантности к глюкозе – ежегодное ретестирование как контроль терапии, направленной на нормализацию веса, образа жизни в комбинации с коррекцией инсулинорезистентности метформином.

В-третьих, рекомендации по стилю жизни и включению в комплексную терапию СПКЯ метформина обосновываются в последнем консенсусе AE-PCOS и с позиций синхронного обеспечения первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений и снижения метаболического риска [J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 2038-49].

Кроме того, последний мета-анализ кокрановского сообщества, касающийся выбора технологии индукции овуляции и зачатия при СПКЯ, указывает на предпочтительность включения метформина (в комбинации с кломифеном цитратом)[The Cochrane Library, 2010; Issue 4].

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)

Частота встречаемости поликистозных яичников. Клинические симптомы синдрома поликистозных яичников. Триада синдрома Штейна-Левентала.

Данная патология достаточно часто встречается в гинекологической практике, по большей части у женщин с бесплодием и нарушениями менструального цикла. На феномен так называемой «кистозной дегенерации яичников» было обращено внимание еще в 1845 году. Также в конце XIX века была предложена операция клиновидной резекции или удаления яичников для уменьшения уровня вырабатываемых ими андрогенов. В 1935 году была описана триада симптомов, включающая в себя ожирение, поликистозные яичники и отсутствие овуляции. Данная триада получила наименование синдрома Штейна-Левентала. Частота данного синдрома среди женщин фертильного возраста составляет 3-11%, причем среди пациенток с бесплодием – 18-20%. У женщин, страдающих различными нарушениями менструального цикла и имеющих гирсутизм, синдром поликистозных яичников выявляется более чем в 60% случаев.

Причины и механизм развития синдрома поликистозных яичников.

В основе данного синдрома лежит первичное поражение центральных структур (гипоталамо-гипофизарная система), регулирующих менструальную функцию. Выявлена связь между началом заболевания и дебютом половой жизни, переменой места жительства, физическими и психическими перегрузками, родами, абортами, различными интоксикациями – то есть различными стрессорными воздействиями. Нарушение центральных регуляторных механизмов может наступить по причине острой или хронической инфекции, отравления в периоды до и во время полового созревания.

Большое значение принадлежит повышенному уровню секреции андрогенов за несколько лет до наступления первой менструации (менархе). Избыток андрогенов надпочечников преобразуется в эстрогены, а их повышенный уровень в конечном итоге стимулирует повышенное образование андрогенов в яичниках, гиперпродукция которых становится самоподдерживающейся. То есть замыкается так называемый порочный круг.

Как определиться с диагнозом синдром поликистозных яичников?

Изолированно ни ультразвуковое исследование (кистозно-измененные яичники по данным УЗИ), ни гормональное исследование, при котором определяются показатели лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с вычислением отношения ЛГ/ФСГ, не могут быть единственными критериями диагноза – «синдром поликистозных яичников». Ситуация такова, что данный диагноз выставляется значительно чаще, чем он реально встречается. Критерии диагноза синдрома поликистозных яичников разделяются на клинические, гормональные, ультразвуковые и гистологические.

К клиническим симптомам синдрома поликистозных яичников следует отнести нарушения менструального цикла с отсутствием овуляции, наличие гирсутизма, повышение индекса массы тела более 25 баллов.

Ультразвуковые критерии (УЗИ критерии) – уменьшение размеров матки в сочетании с увеличением объема яичников.

Гормональные критерии данного синдрома таковы – гиперандрогения (повышенная концентрация тестостерона, дегидроэпиандростерона в крови) повышение отношения ЛГ/ФСГ более 2,5, пониженное содержание прогестерона в лютеиновую фазу (вторую) менструального цикла.

Гистологические критерии синдрома поликистозных яичников – исследование состояния слизистой оболочки полости матки после выполненного отдельного диагно-

стического выскабливания полости матки и цервикального канала выявляет атрофические или диспластические изменения эндометрия или же напротив – гиперплазию эндометрия. Патоморфологические критерии – утолщение капилляров в ткани яичника, утолщение оболочки яичника, обилие зреющих и атрезирующих фолликулов (после проведенного хирургического лечения).

Где в норме у женщин растут стержневые волосы?

В первую очередь такие стержневые волосы представлены на волосистой части головы и бровях. Связанные с действием андрогенов такие волосы растут в подмышечных впадинах и на лобке. Рост стержневых волос на голенях и предплечьях принято считать не связанным с воздействием мужских половых гормонов. Возникновение роста стержневых волос на остальных участках тела можно расценивать как гирсутизм.

Отличие гирсутизма от гипертрихоза (избыточного оволосения)

Гипертрихоз в противоположность гирсутизму характеризуется повышенным ростом пушковых волос. Данный рост пушковых волос не связан с действием андрогенов и может быть следствием различных обменно-эндокринных нарушений (например, при недостаточной функции щитовидной железы), приема некоторых лекарственных препаратов (миноксидила и других), и, наконец, наследственных и конституциональных особенностей. Исключение составляет так называемый идиопатический гирсутизм, который не имеет связи с гормональным дисбалансом.

Связь гирсутизма и гиперандрогении (повышенного содержания мужских половых гормонов в крови)

Гирсутизм есть один из наиболее постоянных и часто один из самых ранних симптомов гиперандрогении.

Гиперандрогения – это состояние организма, при котором происходит повышение уровня концентрации мужских половых гормонов (андрогенов). То есть понятие гирсутизма тесно связано с понятием гиперандрогении. Гипе-

рандрогения есть результат значительных нарушений в сложной системе регуляции половой функции, включающей в себя гипоталамус, гипофиз, яичники и надпочечники.

К чему может привести гиперандрогения?

Данное состояние обычно сопровождается рядом последствий и осложнений, в числе которых кроме гирсутизма, присутствуют нарушения менструального цикла, обменные нарушения, невынашивание беременности, и довольно часто – бесплодие. В зависимости от возраста, в котором начинают действовать факторы, приводящие к гиперандрогении, развиваются различные клинические проявления заболевания. Данные проявления варьируют от нарушения и удлинения второй фазы менструального цикла до хронического отсутствия овуляции в сочетании с гирсутизмом, всевозможными обменными нарушениями, невынашиванием беременности и бесплодием. Помимо нарушений половой и детородной функций гиперандрогения может приводить к развитию патологий различных, не половых, органов. Данное состояние значительно повышает риск развития рака молочных желез, слизистой оболочки матки (эндометрия), сахарного диабета, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда.

Как широко распространен гирсутизм?

Среди взрослого населения частота встречаемости гирсутизма составляет 25-30% (за исключением азиаток и жительниц северных стран). Гирсутизм не всегда связан с андрогенией. Однако присутствие роста волос на спине, плечах, груди и верхней части живота может говорить о том, что в данном случае гирсутизму сопутствует гиперандрогения.

У каких специалистов пациентки с гирсутизмом и гиперандрогенией пытаются получить помощь?

Поскольку усиленный рост волос на теле часто сопровождается другими изменениями кожи, а именно, повышением ее жирности, а также появлением угрей, прыщей и себореи, то женщины часто обращаются за помощью к дерма-

тологу или косметологу. Необходимо же совместная консультация у терапевтов, дерматологов, эндокринологов, гинекологов, педиатров и невропатологов.

Типы гиперандрогении и причины повышенной продукции мужских половых гормонов

Дело в том, что определение источника повышенной продукции андрогенов довольно затруднительно. Ситуация осложняется тем, что андрогены в женском организме продуцируются и яичниками, и надпочечниками. А гормоны, производимые яичниками и надпочечниками, имеют сходные клинические эффекты. Почему возникает такой сбой и яичники или надпочечники начинают вырабатывать андрогены в повышенном количестве? Иными словами, каковы же основные причины гиперандрогении? Существует, так называемая, **надпочечниковая андрогения и яичниковая.**

1. Надпочечниковая гиперандрогения – обусловлена повышенным синтезом андрогенов корковым слоем надпочечников, что встречается при врожденной гиперплазии коры надпочечников. Такое состояние гиперплазии коры надпочечников наблюдается при следующих патологиях:

- врожденном адреногенитальном синдроме
- преждевременном половом созревании
- врожденной дисфункции коры надпочечников
- гормонопродуцирующих опухолях коры надпочечников

2. Яичниковая гиперандрогения – обусловлена повышенной выработкой андрогенов при различных видах синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), а также синтезом андрогенов гормоноактивными опухолями яичников.

Помимо яичниковой и надпочечниковой андрогении существуют еще два типа данного патологического состояния, которые также связаны с усиленной продукцией андрогенов. Однако повышение синтетической активности происходит не вследствие непосредственного повреждения

яичников или надпочечников. К данным типам гиперандрогении относятся следующие:

1. Гиперпродукция андрогенов, вызванная повреждениями различных центральных уровней регуляции половой системы. К таким центральным регуляторам половой системы, локализованным в головном мозге, относят гипоталамо-гипофизарную систему. Вследствие повреждения работы гипоталамо-гипофизарной системы развиваются такие патологические состояния, как: болезнь Иценко-Кушинга, синдром Морганьи-Стюарта-Мореля и другие.

2. Гиперандрогения, вызванная нарушением обмена мужских половых гормонов в периферических тканях (коже), а также нарушением рецепторного взаимодействия «андроген – рецептор гормона» в коже.

Что такое стероидные гормоны? Где и из чего синтезируются стероиды?

Андрогены являются стероидными гормонами. К стероидным гормонам, помимо андрогенов, относят эстрогены и кортикостероиды (гормоны надпочечников). Основные представители андрогенов – тестостерон и андростендион. Продуцируют стероидные гормоны яички, яичники и надпочечники. Указанные железы имеют общее эмбриональное происхождение. Впоследствии, в ходе эмбрионального развития во время беременности и сложных этапов развития, каждая из упомянутых желез (яички, яичники, надпочечники) начинает специализироваться на преимущественном синтезе одного из видов стероидных гормонов – эстрогенов, андрогенов или кортикостероидов. Синтезируются эстрогены и андрогены из общего для всех стероидных гормонов предшественника – холестерина.

Весь процесс образования каждого стероидного гормона в цельной цепи синтеза контролируется строго определенным набором ферментов. Появление каждого отдельного фермента контролируется своим собственным геном этого фермента. В силу такого контроля различия в виде синтезируемого стероида, которые преобладают в яичниках,

яичках, надпочечниках, начинают проявляться уже на стадии развития половых желез (яичек и яичников) и надпочечников в ходе эмбрионального развития в утробе матери.

Как яичники, так и надпочечники, а также периферические ткани вносят свой вклад в производство мужских половых гормонов, продуцируя андрогены в различных количественных соотношениях.

Где и как образуются андрогены в яичниках?

Главным образом процесс синтеза андрогенов происходит в стромальной ткани яичника, и в клетках текальной оболочки фолликулов на отдельных этапах развития фолликула. Андрогены образуются из прогестерона, с последующей трансформацией в эстрогены. То есть, в растущем фолликуле, основой для образования эстрогенов служат андрогены. Под влиянием сложной многоступенчатой регуляции происходит переключение между процессом образования андрогенов из прогестерона и процессом образования прогестерона из холестерина. Из самих же андрогенов синтезируются эстрогены, которые усиливают рост фолликула, и приводят к образованию доминантного фолликула. Значение синтеза андрогенов стромальным компонентом яичника особенно хорошо проявляется в период угасания менструальной функции, когда происходит сокращение так называемого «клеточного» компонента яичников – совокупности фолликулов, находящихся на разных ступенях своего развития.

При гиперплазии стромы яичника или возникновении гормонообразующей опухоли тестостерон начинает синтезироваться в повышенных количествах.

Где и как образуются андрогены в надпочечниках?

Основными андрогенами надпочечников являются дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон-сульфат. Надпочечниковые андрогены начинают образовываться еще в надпочечниках плода во время внутриутробного развития. Место синтеза андрогенов – сетчатая зона коры надпочечников. Если до периода полового созревания указанная зона развита слабо, то в период с 5 до 10 лет происходит ее ин-

тенсивное развитие с выработкой андрогенов и проявлением вторичных половых признаков (оволосение подмышечных впадин и лобка).

Какие эффекты производят андрогены на периферические ткани?

Гормоны оказывают свое влияние в тех местах, где к ним имеются рецепторы. Рецепторы к андрогенам присутствуют в структурах центральной нервной системы, мужского репродуктивного тракта, костях, мышцах, сальных железах кожи, волосяных луковицах и молочной железе.

Полагают, что тестостерон вместе с эстрогенами на уровне центральной нервной системы влияет на половое влечение (либидо). На молочную железу андрогены оказывают эффект, противоположный действию эстрогенов, вследствие чего ткань железы развивается недостаточно. Данная картина наблюдается у женщин, у которых в начале периода полового созревания имелся избыток андрогенов (например, при гиперплазии коры надпочечников). Влияние андрогенов приводит к увеличению мышечной массы, росту трубчатых костей в длину, увеличению плотности кости.

Мишенью андрогенов у женщин является кожа. Как результат воздействия на волосяные луковицы, локализованные на лице и теле, нежные пушковые волосы превращаются в грубые и жесткие, пигментированные волосы.

Как уже было сказано выше, гиперандрогения не является самостоятельным заболеванием. Она является частью комплекса обменных метаболических нарушений, который присущ тому или иному патологическому состоянию. А гирсутизм, повторимся, есть наиболее характерное проявление повышенной продукции андрогенов.

К каким осложнениям может привести СПКЯ?

СПКЯ представляет собой расстройство гормональной природы. Как известно, изменение в выработке одного гормона часто запускает целую цепочку гормональных изменений, поэтому могут возникать разнообразные осложнения гормональной природы:

- Ановуляторное **бесплодие**, связанное с отсутствием овуляции при дефиците ФСГ

- Гиперплазия эндометрия (**эндометриоз**), а это, как известно, предраковое состояние. **Рак матки развивается у 25% больных СПКЯ**

- **Сахарный диабет** второго типа (особенно у женщин с ожирением)

- **Атеросклероз и артериальная гипертония**, возникающие вслед за сахарным диабетом и ожирением

Как можно предупредить развитие СПКЯ?

Ведущую роль в профилактике данного заболевания играет нормализация режима дня с включением в него **полноценного регулярного сна**. Ведь все циклы в вашем организме тесно связаны с друг с другом. При нарушении цикла сонбодрствования может пострадать и менструальный. **Вредные привычки и стрессовые ситуации** также могут спровоцировать резкий гормональный дисбаланс, который организм будет не в состоянии исправить. **Диета, направленная на снижение массы тела, поможет облегчить течение заболевания**. При ожирении чаще возникает сахарный диабет со всеми выходящими последствиями и эндометриоз, связанный с избытком эстрогенов, дополнительно синтезирующихся в жировой ткани. Механический **аборт** уничтожает рецепторы гормонов в матке. Получается, что половым гормонам не с чем связываться, их количество в крови растёт, и тогда они могут оказывать отрицательные эффекты на другие органы (тромбозы в связи с повышением свёртываемости, например) и нарушать синтез гормонов в гипофизе. Аборт медикаментозный основан на принципе «гормонального хаоса», когда вводятся колоссальные количества гормонов, после чего нормальный синтез гормонов в гипофизе не всегда может восстановиться. Так что решайте сами, но помните, что предупредить легче, чем предотвратить.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

1. Для синдрома поликистозных яичников характерно наличие

- А) гирсутизма
- Б) олигоменореи
- С) бесплодия
- Д) двустороннего увеличения яичников

2. Важнейшими УЗ-диагностическими признаками ПКЯ являются?

- А) увеличение объема яичников в 2 раза и более
- Б) наличие утолщенной оболочки с множеством расположенных под ней кистозных структур диаметром 5-8 мм
- С) наличие гиперплазии стромальной ткани в центральной части яичников
- Д) нарушение фолликулогенеза (отсутствие овуляции)

3. При выявлении надпочечного генеза гиперандрогении (положительная дексаметазоновая проба) у больной с ПКЯ показано

- А) назначение комбинированных эстроген/гестагенных препаратов сроком 6-8 мес
- Б) назначение "чистых" гестагенов в течение 6 мес
- С) назначение бромкриптина в течение года с ежемесячным контролем за уровнем пролактина
- Д) назначение дексаметазона при ежемесячном контроле за уровнем андрогенов

4. В норме у человека имеет место следующий характер секреторной активности коры надпочечников (ДЭА-сульфат и кортизол)

- А) наибольшая – с 6 до 8 часов утра;
наименьшая – с 0 до 3 часов ночи
- Б) наибольшая – с 12 до 15 часов дня;
наименьшая – с 18 до 20 часов
- С) наибольшая – с 18 до 20 часов вечера;
наименьшая – с 12 до 15 часов дня

- Д) наибольшая – с 0 до 3 часов ночи;
наименьшая – с 6 до 8 часов утра.
- Е) наибольшая – с 6 до 8 часов утра;
наименьшая – с 12 до 15 часов дня

5. Суточный ритм секреции тестостерона у женщин в физиологических условиях носит следующий характер

- А) наибольшая – с 6 до 8 часов утра;
наименьшая – с 0 до 3 часов ночи
- Б) наибольшая – с 12 до 15 часов дня;
наименьшая – с 18 до 20 часов
- С) наибольшая – с 0 до 3 часов ночи;
наименьшая – с 6 до 8 часов утра
- Д) практически не меняется в течение суток
- Е) наименьшая – с 12 до 15 часов дня;
наибольшая – с 6 до 8 часов утра

6. О какой патологии свидетельствуют следующие показатели представленных гормонов в крови?

ДЭА-сульфат и кортизол – увеличены в 2 раза;

тестостерон – в пределах нормы или незначительно увеличен;

суточный ритм (ДЭА-сульфат, кортизол и тестостерон) – отсутствует

- А) гормонопродуцирующая опухоль яичника
- Б) яичниковая гиперандрогения
- С) опухоль надпочечника
- Д) надпочечниковая гиперандрогения
- У) поликистоз яичников

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Э.А. Синдром поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991.
2. Гуриев Т.Д. Синдром поликистозных яичников. Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; N2: с. 10-15.
3. Гус А.И., Назаренко Т.А., Смирнова А.А., Джунаидова Л.А. Эхография и доплерометрия в диагностике синдрома поликистозных яичников. Журн. Рос. ассоц. акуш. гин. 2002; 3: 6-9.
4. Долженко И.С., Красовская М.А., Востоков С.В. Диагностические критерии гипоталамической дисфункции у девочек-подростков с различными нарушениями менструального цикла. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2007; 1: 45-49.
5. Ингибиторы редуктазы в терапии синдрома поликистозных яичников. Акушерство, гинекология и репродукция. 2008; 6: 3.
6. Ковальский Г.Б., Китаев Э.М., Рыжавский Б.Я. и др. Структурные основы генеративной и эндокринной функции яичников в норме и патологии. Санкт-Петербург. 1996; 176-182.
7. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников (современные подходы к диагностике и лечению бесплодия). М., «Медпресс-информ». 2005; с.207.
8. Манушарова М.А., Черкесова Э.И. Синдром поликистозных яичников: клиника, диагностика, лечение. Лечащий врач. 2005; 10.
9. Российские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов (утверждены на Российском национальном

- конгрессе кардиологов, Москва, 7- 9 октября 2008 г.
<http://www.cardiosite.ru/medical/recom-diagnoz.asp>.
10. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врача. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: МИА, 2007. 368 с.
 11. Современные технологии в сохранении и восстановлении репродуктивной функции женщины. Минздрав РФ: Письмо от 11.04.2003 № 2510/3797.
 12. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. Настольная книга детского гинеколога. Под. ред. В.И.Кулакова, Е.В.Уваровой. М.:Триада-Х, 2004. 136 с.
 13. Уварова Е.В. Обоснование применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме у девочек подростков с формирующимися поликистозными яичниками. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2006; 6: 44-52.
 14. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). Репродуктивное здоровье детей и подростков 2007; 6: 41-61.
 15. Шатунова Е.П., Степанова Ю.В. Применение гормональных контрацептивов в программе реабилитации после перенесенного обострения хронического сальпингоофорита. Акушерство и Гинекология. 2011; 2: 106-110.
 16. Чеботникова Т.В., Бутрова С.А., Мельниченко Г.А. Контроль массы тела – ключ к успеху лечения больных с синдромом поликистозных яичников. Вестник репродуктивного здоровья 2007; 1: 7-18.
 17. Чернуха Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников. Consilium Medicum. 2002; 4 (10): 16–9.
 18. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS,

- Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009; 91:456–488.
19. Badawy A., Inany H., Mosbah A., Abulatta M. Luteal phase clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol // *Fertil Steril*. 2009, Mar; 91 (3): 838-841. Epub 2008 Mar 7.
 20. N.A. Cataldo, H.X. Barnhart, R.S. Legro, E.R. Myers, W.D. Schlaff, B.R. Carr, M.P. Diamond, S.A. Carson, M.P. Steinkampf, C.Coutifaris, P.G. McGovern, G.Gosman, J.E. Nestler, L.C. Giudice. Extended-Release Metformin Does Not Reduce the Clomiphene Citrate Dose Required to Induce Ovulation in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 August; 93(8): 3124–3127.
 21. Colonna L., Pacifico V., Lello S., Sorge R., Raskovic D., Primavera G. Skin improvement with two different oestroprogestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: clinical and instrumental evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 Oct 19. doi: 10.1111/j. 1468-3083. 2011.04292.x. [Epub ahead of print].
 22. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM – Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group; Fertility and Sterility, January 2012, ASRM PAGES
 22. E.Diamanti- Kandarakis, C. D. Christakou, E. Kandaraki and F. N Economou. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Europ. Journ. Endocrinol.*, 2010, Vol .,162, Issue 2, 193-212.
 23. D.A.Dumesic, D.H.Abbott. Implications of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) on Oocyte Development. *Semin Reprod Med*. 2008 January; 26(1): 53–61.

24. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
25. Escobar-Morreale H.F., Luque-Ramirez M., San Millan J.L. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005; 26:251–82.
26. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. 2003 Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*, 2003, 361:1810–1812
27. Hart R., Hickey M., Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome/ Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2004; 18(5): 671-683.
28. Hirshfeld-Cytrn J., Barnes R.B., Ehrmann D.A., Caruso A., Mortensen M.M., Rosenfield R.L., Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5): 1587-1594.
29. J.Hirshfeld-Cytron, R.B.Barnes, D.A.Ehrmann, A.Caruso, M.M.Mortensen, R.L.Rosenfield. Characterization of Functionally Typical and Atypical Types of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2009 May; 94(5): 1587–1594.
30. Leclair C., Patton P.E. Advances in polycystic ovary syndrome treatment: metformin and ovarian diathermy // *Curr Womens Health Rep.* 2002, Oct; 2(5): 333-337
31. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004; 59:141–154.
32. Legro R.S., Gnatuk C.L., Kunselman A.R., Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J. Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3236-3242.
33. Lopez E., Gundy J., Daya S., Parrilla J.J., Abad L., Balasch J. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: randomized trial of clomiphene citrate versus low-dose

- recombinant FSH as first line therapy // Source Reproductive biomedicine online, 2004, Oct, Volume 9, Issue 4, 382-390.
34. V.Mattle, B.Kuntner, B.Seeber, I.Zervomanolakis, L.Wildt. Oral Brothers of women with polycystic ovary syndrome. Abstracts of the 25th Annual Meeting of ESHRE, Amsterdam, the Netherlands, 28 June – 1 July, 2009. Hum. Reprod. 2009, 24: 22-24.
 35. Michael T. Sheehan. Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and Management. Clin. Med. Res. 2004, February; 2(1): 13-27.
 36. A.Moini, B.Eslami. Familial associations between polycystic ovarian syndrome and common diseases. J Assist Reprod Genet., 2009 March; 26(2-3): 123–127.
 37. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. Endocrine Reviews ,2009, 30, 1-50
 38. National Institute for Clinical Excellence. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. A clinical guideline. London: RCOG Press, 2004.
 39. J.E.Nestler. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome. New England Journal of Medicine, 2008, January 3; Number 1, Vol. 358: 47-54.
 40. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet. 2007; 370:685–697.
 41. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). US Department of Health and Human Services. 2008; 29p.
 42. Radon PA, McMahon MJ, Meyer WR. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol, 1999;94: 194-7.
 43. Recabarren SE, Smith R, Rios R, Maliqueo M, Echiburú B, Codner E, Cassorla F, Rojas P, Sir-Petermann T. Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93:1820–1826.

44. Stein I.L., Leventhal M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935; 29: 181-191.
45. Sturrock N.D., Lannon B., Fay T.N. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice // *Br J Clin Pharmacol.* 2002, May; 53 (5): 469-473.
46. Trolle B., Flyvbjerg A., Kesmodel U., Lauszus F.F. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial // *Hum Reprod.* 2007, Nov; 22 (11): 2967-2973. Epub 2007 Aug.
48. «Evaluation and Treatment of hirsutism in premenopausal women», Clinical Guidelines, The Endocrine Society, 2008;
49. «Синдром поликистозных яичников», Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А., Москва, 2007 г.
50. «Dermatologic manifestations of hirsutism», Basil M Hantash, MD, PhD; Chief Editor: William D James, MD
51. »Evaluation and treatment of women with hirsutism», Melissa H. Hunter, M.D. and Peter J. Carek, M.D., *Am Fam Physician.* 2003 Jun 15; 67(12): 2565-2572.
52. «Hirsutism: evaluation and treatment», Paul Claman MD, FRCSC, Ottawa ON, SOGC Clinical Practice Guidelines, 2002.