

УДК 618.11-006.31-07-08

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

О.В. Парамонова², Е.Г. Коренская², А.С. Трофименко¹, И.А. Зборовская¹,

¹НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, г. Волгоград,

²Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Парамонова Ольга Владиславовна – e-mail: Stella243@mail.ru

Синдром поликистозных яичников является одной из самых частых эндокринопатий у женщин репродуктивного возраста. Частота СПКЯ составляет около 30% среди пациенток гинекологов-эндокринологов, а в структуре эндокринного бесплодия достигает 75%. До 95% случаев гирсутизма у женщин связано с синдромом поликистозных яичников. Методы диагностики обширны и не ограничиваются только репродуктивной сферой. В статье представлены основные методы диагностики и стратегия лечения пациентов с СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, яичники, гиперандрогения, гирсутизм, овуляция.

The polycystic ovary syndrome is one of the most frequent endocrinopathies at women of reproductive age. Frequency polycystic ovary syndrome makes about 30% among patients of gynecologists-endocrinologists, and in structure endocrine baronesses reaches 75%. To 95% of cases of hirsutism at women it is connected with a polycystic ovary syndrome. Diagnostics methods are extensive and are not limited only to reproductive sphere. In article the basic methods of diagnostics and treatment strategy patients with polycystic ovary syndrome are presented.

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, ovary, hyperandrogenism, hirsutism, ovulation.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – патология структуры и функции яичников, основными критериями которой являются хроническая ановуляция и гиперандрогения. Впервые синдром поликистозных яичников описан Д. Штейном и Д. Левенталем в 1935 г. Частота СПКЯ составляет около 30% среди пациенток гинекологов-эндокринологов, а в структуре эндокринного бесплодия достигает 75%. До 95% случаев гирсутизма у женщин связано с синдромом поликистозных яичников [1, 2].

Диагностика

Характерный анамнез, внешний вид и клиническая симптоматика облегчают диагностику СПКЯ. В современной клинике диагноз СПКЯ можно поставить без гормональных исследований, хотя они также имеют характерные особенности.

1. Сбор анамнеза (наследственная предрасположенность).
2. Объективное исследование: массо-ростовой показатель, тип телосложения, тело матки меньше нормы (30%), увели-

чение яичников (41%).

3. Тесты функциональной диагностики: ановуляция (88,5%); измерение базальной температуры; низкая экстрогенная насыщенность.

4. УЗИ органов малого таза. УЗИ необходимо проводить у всех пациенток с подозрением на СПКЯ. Для больных с СПКЯ характерны уменьшение переднезаднего размера матки и увеличение объема яичников по сравнению с нормой. Диагноз ПКЯ может быть установлен при трансвагинальном УЗИ, на основании четких критериев эхоскопической картины: объем яичников более 9 см³, гиперплазированная строма составляет 25% объема, более 10 атретичных фолликулов диаметром до 10 мм, расположенных по периферии под утолщенной капсулой [3].

5. Наиболее информативны современные методы – компьютерная томография и магнитнорезонансная томография для исключения опухоли гипофиза. У 2/3 больных не выявляется патологических изменений, а у 1/3 больных увеличение размеров турецкого седла и остеопороз. При центральной форме – остеопороз или утолщение костей свода черепа, уменьшение размеров и сужение входа турецкого седла [4, 5].

6. ЭЭГ-изменения, характерные для гиперандрогении или нарушения функции гипоталамического отдела мозга [4].

7. МРТ (КТ) надпочечников – выявление гиперплазии коры надпочечников, исключение опухоли надпочечников.

8. Исследование гормонов крови: у пациентов с олигоменореей определение содержания гормонов проводится на 5–8-й день менструального цикла, с аменореей – в любой день. Базальный уровень ЛГ превышает нормальные показатели у 70% больных, снижение базального уровня ФСГ диагностируется в 30% случаев. Наиболее характерным признаком СПКЯ является соотношение ЛГ и ФСГ. Индекс ЛГ/ФСГ в норме = 1–1,5, при СПКЯ – ЛГ/ФСГ > 2,5. Пролактин при СПКЯ в пределах нормы или имеет пограничное значение. Гиперпролактинемия (>700 мМЕ/л) встречается ~ в 7% (чаще при центральных формах синдрома). Увеличение уровня общего и свободного тестостерона, 17-оксипрогестерон при нормальном содержании ДЭА-С. После пробы с дексаметазоном содержание андрогенов незначительно снижается, примерно на 25% (за счет надпочечниковой фракции) [6, 7, 8].

9. Метаболические нарушения при СПКЯ характеризуются:

повышением уровня триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП и снижением ЛПВП. В клинической практике простым и доступным методом определения нарушения толерантности глюкозы к инсулину является сахарная кривая. Уровень инсулина и уровень андрогенов в организме находятся в равновесии. Гиперинсулинемия (ГИ) активизирует цитохром P-450 и вследствие этого повышается выработка андрогенов, а организм, в свою очередь, теряет чувствительность к инсулину [1, 7, 9, 10].

Для определения инсулинорезистентности (ИР) используются следующие индексы:

индекс CARO = глюкоза плазмы натощак / уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) плазмы натощак. Должен быть меньше 0,33.

НОМА-IR = (уровень ИРИ натощак × уровень гликемии) / 22,5.

Норма = 2,6–2,8. Показатель свыше 2,8 информирует о наличии инсулинорезистентности.

10. Макроскопические признаки поликистозных яичников: увеличение размеров, гладкая жемчужно-белая капсула большой плотности, через которую просвечивают мелкие кисты и видна сосудистая сеть. На разрезе ткань яичников белесовато-серого цвета с единичными желтыми вкраплениями. На периферии яичников располагается множество кист до 0,5–1 см в диаметре. Белочная оболочка неравномерно утолщена, склерозирована, с наличием небольших групп склерозированных кровеносных сосудов. В наибольшей степени процесс фиброза выражен в поверхностных отделах мозгового слоя [11].

11. Биопсия эндометрия:

показана женщинам с ациклическими кровотечениями в связи с большой частотой гиперпластических процессов эндометрия.

12. По показаниям – РЭГ, консультация невропатолога, окулиста. 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;
- 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 [12].

Дифференциальная диагностика СПКЯ проводится с гиперандрогенией, обусловленной адреногенитальным синдромом, а также с вирилизующими опухолями яичников и/или надпочечников.

Лечение

Как правило, пациентки с СПКЯ обращаются к врачу с жалобами на бесплодие. Поэтому целью лечения является восстановление овуляторных циклов.

При СПКЯ с ожирением и с нормальной массой тела последовательность терапевтических мер различается.

1. При наличии ожирения первый этап терапии – нормализация массы тела. Снижение массы тела на фоне редуцированной диеты приводит к нормализации углеводного и жирового обмена. Кроме того, на фоне снижения ИР автоматически снижается ЛГ, т.е. на диете восстанавливается фолликулогенез. Диета предусматривает снижение общей калорийности пищи до 1500–2000 ккал в день. Повышение физической активности является важным компонентом не только для нормализации массы тела, но и повышения чувствительности мышечной ткани к инсулину. Самое главное – убедить пациентку в необходимости нормализации массы тела, как первого этапа в лечении СПКЯ [3, 13]. При неэффективности диетотерапии используется медикаментозное лечение ожирения.

2. Вторым этапом в лечении является медикаментозная терапия метаболических нарушений (ИР и ГИ) в случае отсутствия эффекта от редуцированной диеты и физических нагрузок. Препаратом, повышающим чувствительность периферических тканей к инсулину, является метформин –

из класса бигуанидов. Метформин приводит к снижению периферической ИР, улучшая утилизацию глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани, нормализует липидный профиль крови, снижая уровень триглицеридов и ЛПНП. Препарат назначается в течение 3–6 мес. под контролем глюкозотолерантного теста. Пациентам без ожирения – по 500 мг 2 р/день, с ожирением – по 850 мг 2 р/день [1, 2, 14, 15].

3. Антиандрогенная терапия:

- оральные контрацептивы (КОК) (эстроген-гестагенные препараты). Их эстрогеновый компонент подавляет продукцию андрогенов в яичнике и приводит к повышению уровня глобулина, связывающего половые гормоны, а гестагенный компонент подавляет продукцию ЛГ, нормализует ЛГ/ФСГ индекс. Наиболее эффективны, по клиническим исследованиям, КОК, содержащие дезогестрел, гестоден, норгестимат.

- Спиринолактон (верошпирон) обладает слабой антиандрогенной активностью, блокирует периферические рецепторы и синтез андрогенов в надпочечниках и яичниках, снижает активность цитохрома P450c17; подавляет активность фермента 5 α -редуктазы, способствует снижению массы тела. Назначается по 200–300 мг, во 2-ю фазу менструального цикла, так как в непрерывном режиме бывают маточные кровотечения продолжительностью до 1 года. Противопоказан при наличии мастопатии [16].

- Флутамид (флуцинон), 250 мг – нестероидный антиандроген, используемый для лечения рака простаты. Обладает выраженной антиандрогенной активностью. Механизм действия основан в основном на торможении роста волоса путем блокады рецепторов и незначительного подавления синтеза тестостерона. Назначается на 6 мес., по 250–500 мг в день в 2 приема. При выраженном гирсутизме лечение можно продлить до 12 месяцев [1, 2, 6].

- Финастерид – специфический ингибитор 5 α -редуктазы, под влиянием которого происходит образование активного дигидротестостерона.

- Андрокур – антиандроген, антигонадотропный, гестагенный препарат. В 1500 раз сильнее прогестерона. Хорошо подавляет синтез ЛГ. Назначается в дозе 50 мг/сутки с 5-го по 14-й день менструального цикла.

4. Лечение бесплодия: стимуляция овуляции

- кломифена цитрат (кломистилбегит) снижает влияние эстрогенов на гипофиз и способствует повышению продукции ФСГ, стимулирующего рост фолликулов. Овуляция на фоне терапии кломифеном развивается у 80% пациенток, беременность – у 65%. Снижает уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в крови, снижает синтез тестостерона, стимулирует развитие желтого тела яйцеклетки. При отсутствии овуляции дозу кломифена можно увеличивать в каждом последующем цикле на 50 мг, достигая 200 мг в день. При отсутствии овуляции при максимальной дозе в течение 3 месяцев пациентку можно считать резистентной к кломифену [3].

При отсутствии беременности на фоне овуляторных циклов требуется исключение перитонеальных факторов бесплодия при лапароскопии [3,17].

- Препараты гонадотропинов используются при неэффективности кломифена. Овуляции удается достичь в 94% случаев, беременность после нескольких курсов введения препарата наступает в 40% случаев.

Препараты:

- с действием ФСГ – пергонал, хумегон, метродин, пурегон;
- с действием ЛГ – хориогонин, профази, прегнил.

При наличии гормональных и УЗ-показателей овуляции на фоне приема кломифена рекомендуется введение овуляторной дозы 7500–10000 человеческого хорионического гонадотропина (ЧХГ) – (профази, прегнил), после чего овуляция отмечается через 36–48 часов. Важно помнить, что раннее назначение ЧХГ может привести к преждевременной лютеинизации незрелого фолликула, а позднее назначение ЧХГ – к лютеолитическому эффекту [3, 13, 17].

- При недостаточности лютеиновой фазы рекомендуется назначить гестагены во вторую фазу цикла с 16-го по 25-й день. При этом предпочтительнее препараты прогестерона (дюфастон), так как производные норстероидов могут оказывать лютеолитический эффект.

- Супрефакт (бусерилин, дифериллин, золадекс).

- Лютролеф-цикломат – использовать в цирхоральном режиме, через каждые 90 минут, по 20 мкг, в течении 10 дней (с 1-го по 10-й день менструального цикла). Позволяет достичь овуляции в более чем 90%.

- Агонисты дофамина – нормализуют секрецию гонадотропинов, снижается ЛГ, нормализуется ЛГ/ФСГ-индекс, повышается чувствительность пролактотрофов к дофамину, снижается пролактин, нормализуется стероидогенез.

- При I степени гипоестрогении (по тестам функциональной диагностики и соотношению ЛГ/ФСГ 1,5-2,5) рекомендуется лечение витаминно-минеральными комплексами с высоким содержанием витаминов-антиоксидантов.

- Хирургическое лечение подразумевает лапароскопическую диатермию или лазерный дреллинг. Овуляция после операции восстанавливается у 90% женщин, беременность в ближайшие 8 месяцев наступает у 80%.

Методы хирургического лечения СПКЯ:

- Клиновидная резекция яичников. Патологические механизмы клиновидной резекции в стимуляции овуляции основаны на уменьшении объема стероидпродуцирующей стромы яичников. В результате чего нормализуется чувствительность гипофиза к ГнРГ и восстанавливаются гипоталамо-гипофизарно-яичниковые связи.

- Помимо клиновидной резекции, при лапароскопии можно производить каутеризацию яичников, которая основана на разрушении стромы точечным электродом. Операция менее травматичная и длительная по сравнению с клиновидной резекцией. Частота индукции овуляции после хирургической лапароскопии составляет 84–89%, наступление беременности в среднем отмечается в 72% [3, 7].

- Экстракорпоральное оплодотворение.

Несмотря на достаточно высокий эффект в стимуляции овуляции и наступлении беременности, большинство клиницистов отмечают рецидив ПКЯ и клинической симптоматики примерно через 5 лет. Поэтому после 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-35, мерсилон и др.). При плохой переносимости КОК, что бывает при избыточной массе тела, можно рекомендовать гестагены во вторую фазу цикла: дюфастон 20 мг с 16-го по 25-й день цикла, медроксипрогестеронацетат

(МПА) по 10–20 мг с 16-го по 25-й день цикла или 17-ОПК 12,5% в/м на 16-й и 21-й день цикла по 125–250 мг.

У женщин, не планирующих беременность, после первого этапа стимуляции овуляции кломифеном, направленного на выявление резервных возможностей репродуктивной системы, также рекомендуется назначение КОК или гестагенов для регуляции цикла, уменьшения гирсутизма и профилактики гиперпластических процессов.

5. 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, приводящий к торможению фолликулогенеза в яичниках и, как следствие этого, снижение эндогенного синтеза стероидов; местное действие гормонального препарата сводится к гипопластическим процессам в эндометрии. 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. Перспективным в лечении аденоматоза у женщин репродуктивного возраста, в частности не выполнивших генеративную функцию, является назначение аналогов гонадолиберина – золадекс, декапептил и другие в течение 6 месяцев.

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 [3].

6. 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 [3, 18, 19].

Непременным условием лечения гирсутизма у женщин с ожирением является нормализация массы тела. Показана четкая положительная корреляция между уровнем андрогенов и ИМТ.

Используются следующие группы препаратов:

1. Комбинированные оральные контрацептивы.

2. Спиронолактон (верошпирон) – при длительном приеме по 100 мг в день отмечается уменьшение гирсутизма. Побочное действие: слабый диуретический эффект (в первые 5 дней лечения), вялость, сонливость. Длительность лечения от 6 до 24 месяцев и более.

3. Флютамид – уже через 3 мес. отмечен выраженный клинический эффект без изменения уровня андрогенов в крови. Поскольку не обладает контрацептивным эффектом, можно сочетать с оральными контрацептивами.

4. Финастерид – В России флютамид и финастерид для лечения гирсутизма применяются редко.

5. Агонисты гонадотропных рилизинговых гормонов (а-ГнРГ) (Золадекс, Люкрин-депо, Буселерин, Декапептил) эффективны в лечении гирсутизма при СПКЯ, особенно при

высоком ЛГ. Механизм действия основан на блокаде гонадотропной функции гипофиза и, следовательно, ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в тека-клетках яичников. Недостатком является появление характерных для климактерического синдрома жалоб в связи с резким снижением функции яичников. Эти препараты для лечения гирсутизма используются редко [3, 20].

Медикаментозное лечение гирсутизма не всегда эффективно, поэтому широкое распространение получили различные виды эпиляции (электро-лазерной, химической и механической).

6. При СПКЯ на фоне субклинического гипотиреоза рекомендуется повторное гормональное исследование через 3–6 месяцев с целью подтверждения стойкого характера нарушения функции щитовидной железы. Заместительная терапия левотироксином показана при стойком субклиническом гипотиреозе и при манифестном гипотиреозе, включающая лечение левотироксином в средней дозе 1,6–1,8 мкг/кг массы тела [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: роль инсулинорезистентности и ее коррекция. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. 53 с.
2. Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: Международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии. Consilium Medicum, 2004. № 06(9). С. 6–11.
3. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 320 с.
4. Чернуха Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников. Consilium medicum, 2002. Т. 4. Приложение к № 10. С. 16–19.
5. Carmina E. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE-ASRM guidelines. Minerva ginecologica. 2004. № 56 (1). С. 1–6.
6. Гинекология- национальное руководство под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. 2009. 532 с.
7. Пищулин А.А., Карпова Е.А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром. РМЖ, 2001. № 9. С. 5–10.
8. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2005. № 352. P. 1223–1236.
9. Homburg R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. Springer US. 2009. P. 238.
10. Nafiyе Y., Sevtap K., Muammer D. et al. The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients on in vitro fertilization outcome. Fertil. Steril. 2010. № 93 (6). P. 1864–1869.
11. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. М.: МЕД пресс-информ, 2005. 208 с.
12. Azziz R. Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. № 91 (3). P. 781–785.
13. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы. Фарматека, 2003. № 11 (74). С. 8–19.
14. Attia G.R. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. Fertil Steril., 2001. № 76. P. 517.
15. Lord J.M., Flight I. H.K., Norman R.J. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003. Vol. 327. P. 951–956.
16. Дедов И.И., Шилин Д.Е., Григорьева Е.А. Лечебный эффект спиронолактона при синдроме гиперандрогении. Проблемы эндокринологии. 1993. Т. 39. № 2. С. 55–60.
17. Гуриев Т.Д. Синдром поликистозных яичников. Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. № 2. С. 10–15.
18. Lobo R. A. What is new in the area of androgen excess. Fertil Steril. 2007. № 13. P. 127–133.
19. Rosenheld R.L. et al. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2000. № 13. P. 1285.
20. Hernandez I., Parra A., Mendez I. et al. Hypothalamic dopaminergic tone and prolactin bioactivity in women with polycystic ovary syndrome. Arch. Med. Res. 2000. № 31 (2). P. 216–222.
21. Бескровный С.В., Потин В.В., Носова Л.Г. и др. Ановуляторное бесплодие у больных первичным гипотиреозом. Современные вопросы репродукции 1988. № 1. С. 161–162.