

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ БЫЛ И ОСТАЁТСЯ ПРОБЛЕМОЙ НАУЧНОЙ И ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Г.Д. Матризаева

Ургенчский филиал Ташкентской Медицинской Академии

Ключевые слова: эндокринное женское бесплодие, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), метаболический синдром, вспомогательные репродуктивные технологии.

Таянч сўзлар: аёл эндокрин бепуштлиги, тухумдон поликистоз синдроми (ТПКС), метаболик синдром, ёрдамчи репродуктив технологиялар.

Key words: endocrine female infertility, polycystic ovary syndrome (PCOS), metabolic syndrome, assisted reproductive technologies.

В последние годы, к сожалению, увеличивается количество бесплодных браков и даже несмотря на большие достижения в медицине. В структуре бесплодного брака эндокринное женское бесплодие составляет 30-40%, а в структуре ановуляторного бесплодия синдром поликистозных яичников (СПКЯ) составляет 50-75%. И вопросы его лечения остаются весьма актуальными в современной медицинской практике в связи со сложностью патогенеза СПКЯ, и до сих пор нет единых методов лечения данной патологии. А все виды лечения, которые направлены на восстановление репродуктивной функции даёт только временный эффект. Через некоторое время после окончания лечения патологический симптомокомплекс проявляется вновь. Вот уже более двадцати лет учёные всего мира работают над проблемой лечения бесплодия с использованием современных репродуктивных технологий.

ТУХУМДОНЛАР ПОЛИКИСТОЗИ СИНДРОМИ ИЛМИЙ ВА АМАЛИЙ ТИББИЁТНИНГ МУАММОСИ БЎЛИБ ҚОЛМОҚДА

Г.Д. Матризаева

Тошкент Тиббиёт Академияси Урганч филиали

Охирги йилларда тиббиётнинг жадал ривожланишига қарамадан, афсуски бепушт жуфтликлар сони кундан кунга ортиб бормоқда. Бепушт жуфтликлар орасида аёл эндокрин бепуштлиги 30-40% ташкил этса, ановулятор яъни эндокрин бепуштлигининг 50-75% ни тухумдон поликистози синдроми ташкил қилади. Ва уни даволаш узок йиллардан то ҳозирги замонавий тиббиёт ютуқларига қарамадан долзарб муаммолигича қолмоқда, чунки бу касаллигининг патогенези ўта мураккаблиги туфайли ягона даво усули мавжуд эмас. Давони ҳозирги кунда мавжуд турлари эса вақтинча натижа беради холос ва аёлни қайта-қайта муружатига сабаб бўлмоқда. Охирги йигирма йилдан ортиқ муддатда бутун дунё олимлари бу муаммони ечишда ёрдамчи репродуктив технологиялардан фойдаланишмоқда.

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME WAS AND REMAINS THE PROBLEM OF SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICINE

G.D. Matrizayeva

Urgench branch of the Tashkent Medical Academy

In recent years, unfortunately, the number of fruitless marriages has increased, and even despite great advances in medicine. In the structure of infertile marriage, endocrine female infertility is 30-40%, and in the structure of anovulatory infertility, polycystic ovary syndrome (PCOS) is 50-75%. And the issues of its treatment remain highly relevant in modern medical practice due to the complexity of the pathogenesis of PCOS, and there are still no uniform methods for treating this pathology. And all types of treatment that are aimed at restoring reproductive function gives only a temporary effect. Some time, after the end of treatment, the pathological symptom complex appears again. For more than twenty years, scientists around the world have been working on the problem of infertility treatment using assisted reproductive technologies.

Несмотря на многочисленные исследования и многолетние опыты врачей в лечение поликистозного синдрома яичников окончательного патогенетического лечения данного заболевания до сих пор не существует. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) это мультифакторная гетерогенная патология, характеризующаяся гиперандрогенией, хронической ановуляцией, увеличением и кистозным изменением яичников, нарушениями менструального цикла и бесплодием [3,7].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) как причина бесплодия достаточно хорошо известен гинекологам и репродуктологам мира [11]. Термин является собирательным, а

патогенетические аспекты заболевания не до конца изучены. Основным его проявлением служит овариальная гиперандрогения, которая сопровождается хронической ановуляцией в сочетании со структурными морфологическими изменениями яичников [8,9].

В 60-70% случаев гиперандрогения сочетается с метаболическим синдромом, который усугубляет состояние женщины и требует отдельного подхода к восстановлению фертильности [1,4].

Отметим, что частота метаболического синдрома и связанных с ним осложнений в развитых странах мира достигает 20% среди населения старше 30 лет [6,13].

По прогнозам ВОЗ, к 2025 году в мире будет насчитываться около 300 млн человек с ожирением [10,11]. По данным литературы, формирование СПКЯ обусловлено, с одной стороны, нарушением нейромедиаторного контроля гонадолиберина, с другой участием инсулина в синтезе ЛГ-зависимого тестостерона.

Высокий уровень инсулина обуславливает снижение в печени продукции белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста (ИФР1 - соматомедин-С), последний, в свою очередь, усиливает овариальный синтез андрогенов [5,8]. Поскольку ановуляция и бесплодие являются основной причиной обращения женщин за медицинской помощью, решение вопросов, направленных на диагностику формы СПКЯ, позволяет выбрать пути восстановления фертильности, в том числе использовать методы вспомогательных репродуктивных технологий [1,13]. Нейроэндокринные нарушения, сопровождающие СПКЯ, достаточно часто провоцируют неадекватный ответ яичников, что приводит к развитию синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), привычного невынашивания или осложнений уже развившейся беременности.

Влияние длительной гиперандрогении, усугубляющейся развитием метаболических расстройств, повышает риск развития рака матки, сахарного диабета 2-го типа в 7 раз, инфаркта миокарда в 7,4 раза, а артериальной гипертензии в 4 раза, что отражается на продолжительности и качестве жизни таких пациенток [2].

В 2012г. группой экспертов Национального института здоровья США (NIH) были пересмотрены диагностические критерии от 1990 г. и принято решение об универсальном использовании диагностических критериев ESHRE/ASRM, предложенных в Роттердаме в 2003 г., но с выделением четырех клинических фенотипов СПКЯ:

А. Гиперандрогения и хроническая ановуляция и поликистозная морфология яичников.

В. Гиперандрогения и овуляторная дисфункция.

С. Гиперандрогения и поликистозная морфология яичников.

Д. Олиго/ановуляция и поликистозная морфология яичников.

Современные представления о патогенезе СПКЯ базируются на теории S.S.C.Yen (1986), который считал, что пусковым механизмом развития заболевания является гиперандрогения надпочечников в период адренархе. Причиной этого может служить измененная чувствительность надпочечников к АКТГ либо гиперстимуляция сетчатой зоны коры надпочечников АКТГ-подобными веществами, b-эндорфинами или нейротрансмиттерами. Кроме того, имеет значение увеличение массы тела выше критического уровня, в таком случае нарушается конверсия андрогенов в эстрогены в печени и жировой ткани. При повышении уровня эстрогенов развивается гиперсенситализация гонадотрофов по отношению к гонадотропин-рилизинг гормону (ГнРГ). В гипоталамусе увеличивается продукция ГнРГ, по прямой связи увеличивается продукция аденогипофизом ЛГ, нарушается соотношение ЛГ/ФСГ, возникает относительная недостаточность ФСГ [6].

При воздействии высоких доз ЛГ на яичники увеличивается продукция андрогенов клетками theca interna folliculi и их гиперплазия. При этом относительно низкий уровень ФСГ обуславливает снижение активности ФСГ-зависимой ароматазы, и клетки гранулы теряют способность ароматизировать андрогены в эстрогены. Развившаяся гиперандрогения тормозит нормальный рост фолликулов, формируется их кистозная атрезия. Поскольку

рост и созревание фолликулов отсутствуют, секреция ФСГ подавляется. Увеличенный пул андрогенов в периферических тканях конвертируется в эстрогены, которые в свою очередь усугубляют овариальные изменения [11].

Соотношение ЛГ/ФСГ всегда выше, чем у женщин с нормальной гормональной секрецией, что объясняется следующими факторами: у больных с СПКЯ высокий уровень эстрогенов (в частности, эстрадиола и эстрона) тормозит секрецию ФСГ; кроме того, ФСГ менее чувствителен к стимулирующему действию ГнРГ, чем ЛГ; период полураспада ЛГ больше, чем ФСГ, и наконец, кистозно измененные яичники могут выделять больше фолликулярного ингибина, который также тормозит секрецию ФСГ [5,9].

В числе других гормонов, участвующих в патогенезе СПКЯ, следует отметить пролактин (ПРЛ), соматотропный гормон (СТГ), а также соматомедин (ИФР1), который индуцируется гепатоцитами под влиянием СТГ [3,7].

Оценивая влияние инсулина, эстрогенов и глюкокортикоидов на синтез ИФР-1, отметим, что инсулин, андрогены, эстрогены его повышают, а глюкокортикоиды снижают. Именно на этом синергизме основаны процессы роста, развития и дифференцировки тканей организма, в том числе процессы полового созревания и формирования менструального цикла [12].

Неоднозначное мнение сложилось и о гормоне роста (СТГ) у женщин с гиперандрогенными состояниями, который непосредственно влияет на секрецию ИФР-1. По данным одних авторов, увеличение секреции СТГ у женщин с нормальной массой тела является причиной развития овариальной гиперандрогении и СПКЯ. По мнению других, концентрация СТГ у женщин с СПКЯ существенно снижена [7,12].

Ожирение у больных с СПКЯ чаще висцеральное, с отложением жира в области талии, при этом отношение окружности талии к бедрам составляет более 0,8, а индекс массы тела регистрируется выше 25 кг/м^2 [2,5].

Наиболее значимыми биохимическими критериями для идентификации инсулинорезистентности рекомендовано считать повышение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак в пределах 6,1 – 6,9 ммоль/л, а при нагрузке его повышение до 7,8 – 11,1 ммоль/л [2,5,13].

Особое внимание в настоящее время уделяется определению антимюллера гормона (АМГ) как основного показателя овариального резерва, поскольку его содержание при СПКЯ существенно повышается за счет секреции гранулезными клетками атретичных фолликулов.

АМГ рассматривается как потенциальный маркер овариального ответа на стимуляцию следует отметить необходимость исследования антимюллера гормона, продукция которого прямо пропорциональна стадии развития фолликулов. При наличии только примордиальных фолликулов значения АМГ приближены к нулю, наибольшая секреция наблюдается при наличии антральных фолликулов размером 6-8 мм. Отметим, что величина секреции АМГ коррелирует с числом антральных фолликулов и при этом не связана с фазами менструального цикла. У женщин с СПКЯ уровень АМГ обычно повышается за счет большого числа атретичных фолликулов. При успешной терапии СПКЯ, когда удастся восстановить овуляторный менструальный цикл, уровень АМГ приближается к возрастной норме.

Фармакологическое решение проблем СПКЯ направлено на восстановление репродуктивной функции с одновременной коррекцией метаболических расстройств. Используются лекарственные средства, не только обладающие специфическими свойствами, но и влияющие на различные звенья патогенеза СПКЯ [1,4].

Схемы комплексной терапии СПКЯ в настоящее время предусматривают два подхода: первый предназначен для женщин с нормальной массой тела без инсулинорезистентности, второй для пациенток с нормальной массой тела или с ожирением с инсулинорезистентностью.

Одной из последних терапевтических технологий является использование так называ-

емых сенситайзеров инсулина – бигуанидов (метформина) и тиазолидиндионов (глитазонов). Механизм их действия основан на гипогликемическом эффекте, обусловленном повышением чувствительности тканей к инсулину. Эти препараты используют у всех женщин с СПКЯ, независимо от массы тела, при наличии инсулинорезистентности [4,9,11].

Гипогликемическое действие метформина основано на том, что препарат тормозит глюконеогенез в печени, уменьшает абсорбцию глюкозы из кишечника, усиливает периферическую утилизацию глюкозы, а также повышает чувствительность тканей к инсулину. При этом препарат не оказывает действие на секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, не вызывает гипогликемических реакций. Вместе с тем он снижает уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в крови, стабилизирует или снижает массу тела, оказывает фибринолитическое действие за счет подавления ингибитора активатора плазминогена тканевого типа [9].

К клиническим эффектам использования метформина следует отнести: восстановление менструальной функции, овуляции и повышение частоты зачатия; улучшение исходов наступившей беременности, снижение частоты гестационного диабета, уменьшение андрогенных проявлений (гирсутизма, себореи и т.д.), нормализацию массы тела, коррекцию артериального давления.

К лабораторным эффектам можно отнести такие, как нормализация уровня инсулина, соматомедина, холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, повышение концентрации ЛПВП, снижение уровня андрогенов, ЛГ, повышение уровня ГСПГ. Дозы препаратов, используемые в терапии инсулинорезистентности, составляют от 500 до 1500 мг в сутки и подбираются индивидуально. Отметим, что длительность приема указанных препаратов составляет 3-6 месяцев и зависит от скорости нормализации лабораторных тестов.

Помимо указанных выше для улучшения функции гепатоцитов рекомендуют использовать омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК), действие которых обусловлено противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, способностью ингибировать продукцию триглицеридов, регулировать гены липидного и углеводного обмена, снижать активность липопротеинлипазы и концентрацию ЛПНП и ЛПОНП [6,8,9].

Помимо указанных выше средств до настоящего времени остается актуальным использование короткими курсами (до трех месяцев) эстроген-гестагенных препаратов для достижения ребаунд-эффектов, особенно у женщин с нарушенным ритмом менструаций, в комплексе с коррекцией метаболических нарушений.

Выбор таких препаратов основывается на антиандрогенном действии компонентов. Широко применяются препараты, в состав которых входит ципротерон ацетат в комбинации с этинилэстрадиолом (Диане-35).

При индукции овуляции на первом этапе рекомендуют применять синтетические антиэстрогены – кломифен цитрат. Препарат назначается по общепринятой схеме с 5 по 9 или с 3 по 7 дни менструального цикла. Действие его основано на специфическом связывании с эстрогенными рецепторами гипофиза и гипоталамуса, в результате чего повышается секреция ФСГ [6,9].

В соответствии с результатами исследований в одном стимулируемом кломифен цитратом цикле беременность наступает у 22% пациенток (в естественном цикле – 25%), а при стимуляции в 6 циклах – у 55-60% женщин. Следует отметить, что кломифен может использоваться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с хорионическим гонадотропином (ХГЧ), хотя повышения эффективности стимуляции овуляции от такого сочетания авторами не зарегистрировано.

При резистентности к кломифену используются методы стимуляции второй линии, такие как гонадотропины или хирургическое лечение.

Использование гонадотропинов в настоящее время применяется преимущественно в протоколах ЭКО. Выбор такого метода стимуляции суперовуляции основывается на критериях безопасности (в плане развития синдрома гиперстимуляции яичников) и эффективно-

сти [2,6].

Поскольку у женщин с СПКЯ в процессе стимуляции созревает достаточно большое число антральных фолликулов, трансформация эндометрия в стимулируемом цикле может быть нарушена и имплантация эмбриона затруднена. В связи с этим ряд исследователей предлагает использовать криоконсервацию эмбрионов с подсадкой их в последующих циклах, после того как нормализуется гормональный фон.

Хирургический метод стимуляции овуляции при СПКЯ показан кломифенрезистентным женщинам, пациенткам с перитонеальным фактором бесплодия, который нередко сопутствует СПКЯ. Рассматривая хирургическое вмешательство с точки зрения лечения гиперандрогении, ряд авторов предполагает, что при уменьшении объема яичников механически снижается синтез андрогенов и по принципу обратной связи возрастает продукция ФСГ, что в свою очередь обеспечивает созревание фолликулов [2,10]. Отметим, что эти механизмы изучены недостаточно и достоверных исследований, подтверждающих влияние хирургического лечения на гиперандрогению, до настоящего времени нет. Из хирургических вмешательств в настоящее время используют следующие: клиновидную резекцию яичников, каутеризацию, дриллинг и декортикацию. Выбор того или иного метода зависит от длительности ановуляции, толщины стромы и объема яичников. Доступ обычно лапароскопический, резекция осуществляется термо-, электро- или лазерным воздействием [10,12].

Суть проводимого вмешательства состоит в механическом разрушении андрогенпродуцирующей стромы яичника, в результате чего корректируется секреция андрогенов и нормализуется чувствительность гипофиза к гонадолиберину. Следует отметить, что у хирургического лечения СПКЯ имеется ряд положительных моментов: отсутствует риск развития синдрома гиперстимуляции яичников, многоплодной беременности, возможна коррекция перитонеального фактора бесплодия.

Таким образом на сегодняшний день диагностика основывается на положениях Роттердамской конвенции (2003) и включает, прежде всего, диагностику гиперандрогении и олиго/ановуляции, не позволяющих реализовать репродуктивную функцию. Остальные проявления СПКЯ, связанные с инсулинорезистентностью и дислипидемией, продолжают широко обсуждаться в литературе. А поскольку частота бесплодия у женщин с гиперандрогенией и ановуляцией достигает 90%, вопросы терапии таких пациенток являются крайне актуальными и требуют комплексного решения.

Использованная литература:

1. Агаджанян Э.С. Эффективность лапароскопического лазерного дриллинга яичников при синдроме поликистозных яичников в программе вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2016. № 9. С. 73-78.
2. Аганезова Н.В. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины Акушерство и гинекология. 2016. № 6. С. 18-25.
3. Богданова П.С. Антимюллеров гормон (АМГ) у девочек-подростков с гиперандрогенией /Проблемы эндокринологии. 2012. Т. 58. № 1. С. 9-16.
4. Гончаров Н.П. Особенности метаболизма дегидроэпиандростерона и современные возможности его использования для коррекции нарушений репродуктивной функции. Акушерство и гинекология. 2017. № 7. С. 18-26.
5. Дедов И.И. Эндокринология: учебник 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 328.
6. Комаров Е.К. Роль инсулинорезистентности в патогенезе гиперандрогении у женщин с нарушением репродуктивной функции / Проблемы репродукции. 2005. № 5. С. 25-31.
7. Мартазанова Б.А. Гормональный профиль после замены триггера овуляции у женщин с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников Акушерство и гинекология. 2015. № 6. С. 84-90.
8. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. М.: МЕДпресс-информ, 2005. С.207.

9. Руководство по репродуктивной медицине: пер. с англ. / Под ред. Б. Карра, Р. Блэкуэлла, Р. Азиза. М.: Практика, 2015. 832с.
10. Уварова Е.В., Хашченко Е.П. Синдром поликистозных яичников с позиций современных данных патогенеза. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. № 5. С. 54-60.
11. Awartani, K.A. Metformin and polycystic ovary syndrome: a literature review *Obstet Gynaecol Can.* 2002. Т. 24. №5. Р. 393-401.
12. Roa, J. Connecting metabolism and reproduction: Roles of central energy sensors and key molecular mediators. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014. Т. 397. №1. Р. 4-14.
13. Valsamakis G. Metabolic and other effects of pioglitazone as an add-on therapy to metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) *Hormones (Athens)*. 2013. Т. 12. №3. Р. 363-378.