

## ОБЗОРЫ

УДК 618.11-07-08

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ****Сучек К.А., Фролова А.С., Петров Ю.А.***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: ksu4ek@yandex.ru*

В статье представлены сведения о современных аспектах диагностики и лечения одной из наиболее частых причин эндокринного бесплодия – синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). На сегодняшний день распространённость синдрома среди женщин репродуктивного возраста составляет от 6–9% до 19,9%. СПКЯ является системной патологией, при которой нарушается функция всей эндокринной системы. В современной диагностике все больше внимания уделяется выявлению этиологических факторов, патогенезу гиперандрогении, оценке метаболических рисков. Женщины с данным диагнозом более подвержены риску развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, опухолевых процессов. Необходимо иметь в виду, что во время беременности происходит изменение метаболизма гормонов, что является немаловажным фактором при диагностике и лечении эндокринных патологий у женщин, планирующих беременность. Дифференциальная диагностика направлена на исключение врожденной патологии других эндокринных желез. На сегодняшний день главной задачей лечения СПКЯ является не только восстановление фертильности, а также профилактика метаболических нарушений. Поэтому при любых нарушениях репродуктивной функции необходим комплексный подход к диагностике и лечению, оценка функции органов эндокринной системы эндокринного бесплодия, ассоциированного с синдромом поликистозных яичников.

**Ключевые слова:** бесплодие, синдром поликистозных яичников, беременность, фертильность, эндокринная система

**DIAGNOSIS AND TREATMENT ENDOCRINE INFERTILITY ASSOCIATED WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME****Suchek K.A., Frolova A.S., Petrov Yu.A.***Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: ksu4ek@yandex.ru*

The article presents information on the current aspects of the diagnosis and treatment of one of the most common causes of endocrine infertility – polycystic ovary syndrome (PCOS). Today, the prevalence of the syndrome among women of reproductive age ranges from 6-9% to 19.9%. PCOS is a systemic pathology in which the function of the entire endocrine system is impaired. In modern diagnostics, more and more attention is paid to the identification of etiological factors, the pathogenesis of hyperandrogenism, and the assessment of metabolic risks. Women with this diagnosis are more at risk of developing diabetes, cardiovascular diseases, and tumor processes. It is necessary to take into account the fact that during pregnancy there is a change in the metabolism of hormones, which is an important factor in the diagnosis and treatment of endocrine pathologies in women planning pregnancy. Differential diagnosis aims to exclude congenital abnormalities of other endocrine glands. Today, the main task of the treatment of PCOS is not only the restoration of fertility, but also the prevention of metabolic disorders. Therefore, for any violations of reproductive function, an integrated approach to diagnosis and treatment, assessment of the function of the organs of the endocrine system of endocrine infertility associated with polycystic ovary syndrome is necessary.

**Keywords:** infertility, polycystic ovary syndrome, pregnant, fertility, endocrine system

Бесплодие в браке – это не только личная проблема партнёров, но огромная социально-экономическая, демографическая проблема в целом [1]. Снижение репродуктивной функции и, как следствие, бесплодие является определённым индикатором физического, психологического и сексуального здоровья населения. По различным данным отечественной и зарубежной литературы, в структуре бесплодного брака частота эндокринного бесплодия составляет 32–40% [2].

Эндокринное бесплодие имеет различные формы и причины. Клиника и лечение зависит от уровня поражения определённого звена в структуре репродуктивной системы, которые могут привести к нарушению

созревания фолликула, овуляции и/или гипофункции жёлтого тела.

Цель исследования: рассмотреть литературные данные об одной из возможных причин эндокринного бесплодия – синдроме поликистозных яичников (СПКЯ).

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – полигенное эндокринное заболевание, которое обусловлено как наследственными факторами, так и факторами внешней среды. Основными проявлениями синдрома являются: менструальная и/или овуляторная дисфункция, гиперандрогения и поликистозные изменения яичников [3, 4].

На сегодняшний день распространённость данного синдрома среди женщин репродуктивного возраста составляет от 6–9%

до 19,9%. По данным исследований среди женщин с нарушением менструального цикла СПКЯ выявляется в 17,4–46,6% случаев. СПКЯ занимает главенствующее место как причина гиперандрогении (72,1–82%). У женщин с ановуляторным бесплодием синдром выявляется в 55–91% случаев [3, 5, 6].

Различные нарушения при СПКЯ приводят к развитию осложнений как со стороны репродуктивной системы, так и всего организма в целом. Так, например, одной из причин гиперплазии эндометрия является хроническая ановуляция и как следствие, развитие рака. Развитие ожирения у женщин наблюдается в 40–80% случаев. Наряду с этими проявлениями СПКЯ приводит к нарушению углеводного обмена, инсулинорезистентностью, сахарному диабету, осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы [6].

Рассмотрим факторы риска, способствующие развитию СПКЯ. Первостепенным фактором является наследственность. Предполагается полигенный характер наследования генов, которые участвуют в биосинтезе инсулина и стероидных гормонов: INS, VNTR, CYP11 и др. Так же имеются основания для сходства предрасположенности с наследованием сахарного диабета 2 типа и ожирения.

Следующим немаловажным фактором является нарушение регуляции на различных уровнях: происходит нарушение цирchorального ритма синтеза люлиберина, для которого характерно высокая амплитуда и хаотичность выбросов, и это приводит к гиперплазии теки и стромы яичников. Увеличение количества клеток в данных зонах приводит к повышенному синтезу яичниковых андрогенов и, как следствие, развитию СПКЯ и нарушениям менструального цикла.

Нарушение углеводного обмена с развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Есть предположения, что при СПКЯ основное значение имеет тип С инсулинорезистентности, а он в свою очередь обусловлен изменением инсулиновых рецепторов. Рецепторы становятся устойчивы к инсулину, и в организме происходит компенсаторная гиперсекреция инсулина, а он стимулирует выброс андрогенов [7].

Сопутствующее ожирение, чаще висцеральное, примерно у 50% пациенток усугубляет имеющиеся нарушения чувствительности к инсулину, оказывая синергичный эффект [8].

Для того, чтобы определиться с направлением лечения данного синдрома, необходимо раскрыть механизм патогенеза. Стоит

отметить, что спустя многие годы изучения данной проблемы патогенез СПКЯ до конца не изучен. В современной литературе выделяют три основных патогенетические формы СПКЯ: первичную – яичниковую (типичная форма) и две вторичные (сочетанные) – надпочечниковую, гипоталамо-гипофизарную (центральная форма) [9].

Тесная связь функции яичников, надпочечников, гипофиза и гипоталамуса не даёт возможности определить ведущее звено в патогенезе заболевания.

Центральная теория основывается на процессе нарушения секреции гонадотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе. Данные нарушения были объединены в симптомокомплекс – гипоталамический синдром (ГС). В ГС также входят вегетососудистые и психоэмоциональные нарушения. Принято считать, что к возникновению заболевания зачастую приводят периоды гормональной нестабильности и перестройки (пубертатный период, начало половой жизни, беременность, роды и послеродовой период, климактерий) [10]. Гипоталамический синдром может быть обусловлен двумя видами поражений: первичное и вторичное. Первичное поражение является многофакторным процессом. Основными причинами первичного поражения являются: действие нейротропных вирусов, черепно-мозговая травма, стрессовый фактор, наличие в организме очагов хронического воспаления, например хронического тонзиллита. Клинически доказано, что осложнения беременности, воздействие различных неблагоприятных факторов во время течения беременности могут оказывать влияние на закладку структур гипоталамуса и формирование его связей у плода.

Наличие наследственной отягощенности в сочетании с расстройствами питания приводит к вторичному повреждению гипоталамуса. В результате такого действия происходит нарушение синтеза и метаболизма биогенных аминов (эндорфинов, дофамина, серотонина) в головном мозге. Это ведет к изменению цитохромального ритма выработки люлиберина. В свою очередь такие изменения влекут за собой нарушение ритма и амплитуды выброса ЛГ и ФСГ. Регулярная активация синтеза ЛГ приводит к чрезмерной работе клеток теки, которые синтезируют андрогены. Данная цепь патологических процессов приводит к возникновению синдрома поликистозных яичников.

Одним из важных осложнений данного синдрома является инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Патологическое действие инсулина заключается в стиму-

ляции стромы яичников, что ведёт к усилению секреции андрогенов. Хотелось бы отметить следующий факт, что приблизительно 80% молекул андрогена в крови находятся в неактивном состоянии, то есть, связаны с транспортным белком. Данный белок синтезируется в печени и носит название стероидсвязывающий глобулин. В случае избыточного нарастания андрогенов в крови, синтез транспортного белка подавляется. Следовательно, большинство молекул андрогенов оказывается в несвязанном состоянии, что приводит к избыточному воздействию на андрогензависимые ткани. Длительный первичный недостаток ферментов яичников приводит к тяжёлым клиническим проявлениям гиперандрогении [10]. Избыток андрогенов становится источником мощного внегонадного синтеза эстрогенов в жировой ткани. Это приводит к запуску интенсивной пролиферации жировых клеток и развитию постепенно прогрессирующего ожирения [11–13].

В ходе последних исследований также было выявлено влияние витамина D на процесс развития СПКЯ. Истинным витамином D принято считать холекальциферол, остальные же представители группы являются модифицированными производными витамина D. Но витамин D не проявляет активных свойств, находясь вне человеческого организма. В результате метаболических превращений в печени и почках под действием ферментов 25-, 1 $\alpha$ -гидроксилаз он превращается в активную форму. В активной форме витамин D является гормоном и, связываясь молекулами со специфическими рецепторами тканей-мишеней, способен оказывать различные биологические эффекты. Чувствительные к нему рецепторы преимущественно расположены в костной ткани, моноцитах, печени, кишечнике, паращитовидных железах и панкреатических бета-клетках. Данным расположением чувствительных рецепторов и обусловлены заболевания, развивающиеся в результате дефицита витамина D [14, 15].

Также в результате множественных исследований было обнаружено большое количество рецепторов к витамину D<sub>3</sub> в тканях репродуктивных органов: матке, яичниках, плаценте и гипофизе. Что указывает на непосредственную связь между дефицитом витамина D в организме и развитием СПКЯ. Исследования с участием пациенток с СПКЯ подтвердили связь уровня витамина D в организме и возникающих метаболических нарушений, повышением индекса массы тела, дислипидемии, инсулинорезистентностью и количеством общего тестостерона в крови. Введение допол-

нительного витамина D<sub>3</sub> либо его аналогов показало наличие положительного влияния на процесс развития фолликулов в яичниках, стабилизацию менструального цикла, а также на секрецию инсулина и липидный профиль [8, 11]. Дальнейшее изучение роли витамина D в организме способно помочь в разработке клинических рекомендаций по ведению больных с СПКЯ.

Важную роль в лечении эндокринного бесплодия играет своевременная диагностика заболеваний репродуктивной системы у женщин. Целью диагностического поиска является выявление клинических проявлений и степени их тяжести, причина развития и патогенез заболевания, влияние на репродуктивную функцию, оценка рисков, в частности: метаболических, кардиоваскулярных и онкологических.

В начале диагностического поиска следует уделить большое внимание сбору подробного анамнеза. При физикальном осмотре необходимо обратить внимание на антропометрические показатели, тип телосложения, совершить расчет индекса массы тела. Важно также установить наличие акне, гирсутизма, алопеции, себореи. Необходимо проведение гинекологического осмотра и выявление уменьшения тела матки (30% меньше нормы) и увеличения яичников (41% больше нормы). Функциональная диагностика: измерение базальной температуры, низкая эстрогенная насыщенность, ановуляция (у 88,5%). Пациенткам с подозрением на СПКЯ целесообразно провести УЗИ органов малого таза с целью обнаружения малых размеров тела матки, а также увеличенных в размере яичников сравнительно с нормой [16].

Так как около 34% пациенток имеют увеличение турецкого седла, то целесообразным является назначение МРТ и КТ. Также необходимо произвести МРТ надпочечников, для исключения опухоли.

Согласно с рекомендациями Европейской ассоциации эндокринологов 2014 г. лабораторная диагностика СПКЯ должна начинаться с определения уровня общего тестостерона, независимо от фазы менструального цикла и СССГ, расчета индекса свободного тестостерона, который в норме должен составлять менее 5%. Следует обратить внимание на то, что при СПКЯ может наблюдаться и нормальный уровень общего тестостерона. Целесообразным будет выявление уровня ЛГ, ФСГ и эстрадиола. Концентрация ЛГ может быть повышена, уровень ФСГ и эстрадиола может быть в пределах нормы. Данные исследования могут помочь в определении генеза нарушений и дифференциальной диагностике [1, 6].

Выявление метаболических нарушений также играет весомую роль в диагностике эндокринного бесплодия. Для этого проводится определение уровня липидов в крови. Характерными критериями для постановки диагноза будет повышение уровня триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП и снижение уровня ЛПВП. Для определения толерантности глюкозы к инсулину в клинической практике используется сахарная кривая. Определение инсулинорезистентности является целесообразным, так как уровень инсулина и андрогенов в крови находится в равновесии и тесно взаимосвязан между собой. Гиперинсулинемия запускает активацию цитохрома P-450, что приводит к повышению продукции андрогенов, как следствие, организм становится невосприимчив к инсулину. Для определения ИР используется индекс НОМА-IR. Пределы нормы 2,6–2,8 [2].

Так как основной причиной обращения пациенток к врачу является бесплодие, то лечение направлено на восстановление овуляторного цикла. Очень важным аспектом является учёт фенотипических особенностей, а также индивидуальный подход к лечению каждой женщины. Необходимо рекомендовать сбалансированное низкокалорийное питание, регулярную физическую активность, соблюдение режима сна и бодрствования, правильный режим труда и отдыха, отказ от вредных привычек.

При подтверждении наличия ИР необходимо назначение препаратов для увеличения чувствительности к инсулину. Таким препаратом в первую очередь является метформин. Одним из его эффектов также является стабилизация менструального цикла, что играет положительную и вспомогательную роль в лечении СПКЯ.

В качестве терапии первой линии рекомендовано использование кломифен цитрата. Он назначается в среднем по 50–100 мг в день, в течение 5 дней, начиная со 2–5 дня спонтанного или индуцированного менструального цикла. Эффективность стимуляции овуляции достигает 70–80% [17, 18]. Частота зачатия 22% на цикл [19–21]. Согласно рекомендациям, лечение проводится на протяжении не более шести овуляторных циклов. При неэффективности лечения или отсутствии условий для его применения в качестве 2-й линии терапии используется гонадотропин для стимуляции овуляции.

При использовании в терапии ФСГ, его назначают в Step-up режиме. Вначале дозировка составляет 37,5–50 МЕ в день, а затем при отсутствии роста фолликулов через неделю дозировка увеличивается на 50%. Продолжительность использования гона-

дотропинов не должна превышать 6 циклов [22, 23].

Для лечения эндокринного бесплодия также применяется метод лапароскопии. Показаниями для применения данного метода являются: резистентность к кломифен цитрату, высокий уровень ЛГ, эндометриоз, невозможность использования гонадотропина. Эффективность лапароскопического дреллинга сопоставима с применением гонадотропинов [3].

Для лечения эндокринного бесплодия эффективно используются неконтрацептивные эффекты гормональных контрацептивов. Это связано с возникновением «ребанд-эффекта» (эффекта восстановления) после отмены оральных контрацептивов. Этот эффект заключается в кратковременном торможении гипоталамо-гипофизарной яичниковой системы и последующей активацией её функции с восстановлением процесса овуляции [24–26].

### Заключение

Изучив наиболее актуальные материалы и исследования, можно сделать вывод, что СПКЯ не является ограниченным заболеванием. Проявления данного заболевания касаются множества органов и систем, а также всего организма в целом. Исходя из этого лечение должно быть направлено на нормализацию всех метаболических процессов и гормонального баланса. Следует оказывать комплексное влияние на все звенья в патогенезе синдрома для достижения стойкого терапевтического эффекта и выздоровления женского организма.

### Список литературы

1. Петров Ю.А. Семья и здоровье. М.: Медицинская книга, 2014. 312 с.
2. Антропова Н.Е., Вайхель И.К. Структура эндокринного бесплодия и значение ультразвуковой диагностики в выявлении гормонозависимых заболеваний у женщин с эндокринным бесплодием // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2006. № 3. С. 36.
3. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению) Клинические рекомендации (протокол лечения) / Министерство здравоохранения РФ. М., 2016. 25 с.
3. Orio F., Palomba S. Reproductive endocrinology: New guidelines for the diagnosis and treatment of PCOS. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014. Vol. 10 (3). P. 130–132.
4. Микляева И. А., Данилова И. К. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста // *Молодой ученый*. 2018. № 24. С. 285–289. [Электронный ресурс]. URL: <https://moluch.ru/archive/210/51502/> (дата обращения: 11.12.2019).
5. Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., Мироненко Д.М. Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников в детской гинекологии // *Международный эндокринологический журнал*. 2015. № 2. С. 158–161.
6. Найдуква А.А., Каприна Е.К., Донников А.Е., Чернуха Г.Е. Генетические аспекты формирования синдрома по-

- ликистозных яичников // Акушерство и гинекология. 2016. № 3. С. 180
7. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Студеная Л.Б., Смирнова Л.И., Манухина Е.И. Клиника, диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2008. № 4. С. 35–48.
8. Алиева Ф.Н. Изучение основных этиопатогенетических механизмов формирования синдрома поликистозных яичников // Наука XXI века. 2017. № 2. С. 57.
9. Ищенко А.И., Агаджанян Э.С., Ищенко А.А. Современные подходы в лечении синдрома Штейна – Левенталя // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015. № 2 (4). С. 20–25.
10. Блесманович А.Е., Петров Ю.А., Алехина А.Г. Синдром поликистозных яичников: классика и современные нюансы // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. № 4. С. 33.
11. Андреева Е.Н. Сравнительное изучение влияния инсулинорезистентности на андрогенную активность надпочечников и яичников у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистоза яичников // Ожирение и метаболизм. 2010. № 2. С. 45.
12. Соснова Е.А. Синдром поликистозных яичников // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016. № 3. С. 119.
13. Петров Ю.А., Блесманович А.Е., Алехина А.Г. Преждевременная овариальная недостаточность // Таврический медико-биологический вестник. 2018. Т. 21. № 2–2. С. 207–212.
14. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. Изд. 2-е. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2006. 340 с.
15. Azziz R., Adashi E.Y. Stein and Leventhal: 80 years on. *Obstetrics Gynecology*. 2016; 2. P. 247
16. Zhao Y, Qiao J. Ethnic differences in the phenotypic expression of polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2013. P. 755–760.
17. Yildizhan R., Ilhan G.A., Yildizhan B., Kolusari A., Adali E., Bugdayci G. Serum retinol-binding protein 4, leptin, and plasma asymmetric dimethylarginine levels in obese and nonobese young women with polycystic ovary syndrome. *Fertility & Sterility*. 2013. Vol. 96. P. 246–250.
18. Scott T Kelley, Skarra D.V., Rivera A.J., Thackray V.G. The gut microbiome is altered in a letrozole-induced mouse model of polycystic ovary syndrome, *PLoS ONE*. 2011. Vol. 2. P. 11.
19. Randeve H.S., Tan B.K., Weickert M.O., Lois K., Nestler J.E., Sattar N., Lehnert H. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Review of Endocrinology*. 2012. Vol. 33 (5). P. 812–841.
20. Zhao L., Guo Y., Qi Y., Yang X., Wen S., Liu Y., Tang L. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota, *PLoS ONE*. 2016. P. 11.
21. Нестеровская И.В., Осипова А.А. Неконтрацептивные эффекты гормональных контрацептивов. Часть 2. Предменструальный синдром, гиперандрогения, экстрагенитальная патология. // Акушерство, гинекология и репродуктология. 2008. № 7. С. 10–13.
22. Прилепская В.В., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М. Контрацептивные и лечебные аспекты современных методов контрацепции. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 128 с.
23. Бостанджян Л.Л., Прилепская В.Н. Комбинированная гормональная контрацепция в вопросах и ответах // Акушерство и гинекология. 2011. № 5. С. 210.
24. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 252–284.
25. Apovian C.M., Aronne L.J., Bessesen D.H. et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb. Vol. 100 (2). P. 342–362.
26. Dewailly D., Lujan M.E., Carmina E et al. et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014 May-Jun. Vol. 20 (3). P. 334–352.