

ГОУ ВПО МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. И.М.Сеченова  
ФГУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ  
ГОУ ВПО РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Т.В. Чеботникова, Ж.Л. Холодова

# СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Учебно-методическое пособие для врачей  
под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова

Рекомендуется учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию ВУЗов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей

Москва, 2008

ГОУ ВПО МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.М.Сеченова  
ФГУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ  
ГОУ ВПО РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

**Т.В. Чеботникова, Ж.Л. Холодова**

# **СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**

**Учебно-методическое пособие для врачей  
под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова**

**Рекомендуется учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию ВУЗов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей**

**Москва, 2008**

Синдром поликистозных яичников: клиника, диагностика, лечение  
Учебно-методическое пособие

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых (грант МК-788.2007.7)

**Организации разработчики:** кафедра детской эндокринологии с курсами эндокринологии и диабетологии ФППО ММА им. И.М. Сеченова (зав. каф. - проф., д.м.н. М.В. Шестакова), ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (директор - член-корр РАНН Г.А. Мельниченко).

Учебно-методическое пособие рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию ВУЗов Российской Федерации в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.  
УМО-940-Д 25.12.2007 г.

#### **Аннотация:**

Учебно-методическое пособие посвящено вопросам этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников. Учебно-методическое пособие рассчитано на врачей эндокринологов, акушеров-гинекологов, репродуктологов, дерматологов, а также на студентов высших медицинских учреждений.

#### **Коллектив авторов:**

**к.м.н. Т.В. Чеботникова** ГОУ ВПО Московская Медицинская Академия им. И.М.Сеченова, кафедра детской эндокринологии с курсами эндокринологии и диабетологии ФППО (педиатров) ММА им. И.М. Сеченова (зав. каф. - проф., д.м.н. М.В. Шестакова),

**к.м.н. Ж.Л. Холодова** ГОУ ВПО Российский Государственный Медицинский Университет кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета РГМУ (зав. каф. - проф., д.м.н. О.В. Макаров).

**по редакции академика РАН и РАНН И.И. Дедова**

#### **Рецензенты:**

**Т.В. Семичева**, д.м.н. зав. отделением нарушения пола и развития ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

**Л.Я. Рожинская**, д.м.н., зав. отделением нейроэндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

## Список сокращений

17 $\beta$ -HSD	17 $\beta$ -ГСД (17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа)
3 $\beta$ -HSD	3 $\beta$ -ГСД (3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа) и $\Delta^{4,5}$ -изомераза
17-OP	17-гидроксипрогестерон
P450c17 $\alpha$	17 $\alpha$ -гидроксилаза и C20-22-лиаза
P450c21	21-гидроксилаза
P450c11	11 $\beta$ -HSD (11 $\beta$ -гидроксилаза)
P450aldo	альдостеронсинтетаза
P450arom	ароматаза
P450scc	фермент отщепления боковой цепи (side chine cleavage enzyme) или 20,22 десмолаза
АМГ	антимюллеров гормон
ГнРГ	гонадотропин рилизинг гормон
ГСПС	глобулин, связывающий половые стероиды (синоним: СССГ сексстероидсвязывающий глобулин, SHBG)
ДГЭА-С	дигидроэпиандростерона-сульфат
ДГТ	дигидротестостерон
ЗГТ	заместительная гормональная терапия
ИРФ	инсулиноподобный фактор роста
ЛГ	лютеинизирующий гормон
НТТ	нарушенная толерантность к глюкозе
СД	сахарный диабет
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СПЯ	синдром поликистозных яичников (polycystic ovary syndrome, PCOS)
Т	тестостерон
Т4	тироксин
ТГ	триглицериды
ТРГ	тиреотропинрилизинг гормон
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
ЭКОЯ	электрокаутеризация яичников

Синдром поликистозных яичников (синдром Штейна-Левенталя) — состояние хронической ановуляции или нарушений менструального цикла и овариальной гиперандрогении в отсутствие иных причин гиперпродукции андрогенов. Такие понятия, как «болезнь поликистозных яичников», «синдром склерокистозных яичников», гиперандрогенная дисфункция яичников», «первичный» или «вторичный поликистоз яичников» ушли в прошлое, отражая лишь этапы научных представлений о возможных путях развития этого заболевания. В литературе иногда встречается термин «синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза», определяющий клиническую сущность заболевания, однако он слишком сложен для использования в практической медицине.

Данные о распространенности СПЯ существенно различаются у разных авторов и в разных популяциях, что обусловлено частым пересмотром диагностических критериев и особенностями клинической картины заболе-

вания в различных этнических группах. В современных публикациях частота СПЯ варьирует от 3,4% до 8% в Европе и США. В популяции подростков 15-18 лет славянских национальностей г. Москвы распространенность СПЯ достигает 2,4%. С возрастом количество больных увеличивается: пик манифестации СПЯ приходится на возраст 18-30 лет. К предрасполагающим факторам, способствующим развитию СПЯ, относится ожирение. Следовательно, единственно возможным способом профилактики заболевания является поддержание **стабильной нормальной** массы тела.

Специфических методов ранней диагностики (скрининга) СПЯ не разработано, однако группу риска формирования СПЯ представляют женщины, имеющие нарушения менструального цикла. При наличии аменореи или задержек менструаций более, чем на 10 дней не менее 3-х раз в год (менее 9 менструальных циклов в год) должны быть проведено обследование с целью уточнения их причины.

## Этиология

Среди причин развития СПЯ заметная роль отводится наследственному фактору, что подтверждается наличием семейных форм

заболевания, однако абсолютное большинство (95%) случаев СПЯ - спонтанные. Предполагается полигенный тип наследования



с неполной пенетрантностью и существенным влиянием факторов окружающей среды. Сегодня уже рассмотрен довольно внушительный список генов-кандидатов, однако многолет-

ние исследования генетических механизмов функциональной гиперандрогении при СПЯ не позволили установить генетическую основу заболевания.

### Основные черты наследования СПЯ:

Семейная агрегация - менделевский тип наследования

Гетерогенность признаков - участие множества генов и их аллелей

Низкая пенетрантность

Влияние факторов внешней среды

Взаимодействие генов между собой

Взаимодействие генов и факторов внешней среды

## Патогенез

Современная концепция патогенеза СПЯ заключается в том, что все многообразие его клинических и биохимических проявлений, а также отсутствие единых патоморфологических критериев могут быть обусловлены патологическим воздействием **различных эндогенных и экзогенных факторов**. Клиническая картина СПЯ во многом определяется избыточной продукцией андрогенов тканью яичника.

Первые представления (40-е гг. XX века) связывали возникновение нарушений менструального цикла и бесплодия при СПЯ с **утолщением и склерозированием белочной оболочки,**

что препятствовало овуляции и приводило к кистозному перерождению фолликулов. Однако в 50-х гг. в экспериментальных исследованиях на приматах было показано, что утолщение и склероз белочной оболочки являются вторичными и зависят от уровня эндогенных андрогенов.

С начала 60-х годов прошлого века для объяснения причин развития заболевания была предложена так называемая яичниковая теория, основанная на результатах изучения стероидогенеза *in vitro* в ткани яичника. В норме ароматизация тестостерона и андростендиона до эстрогена и эстрадиола происходит с помощью ароматазной ферментной

системы в клетках гранулезы развивающегося доминантного фолликула.

**Яичниковая гипотеза** развития СПЯ предполагает, что в основе формирования овариальной гиперандрогении при СПЯ лежит генетически обусловленный дефект ароматазной ферментной системы. Однако в последующих экспериментальных исследованиях показано, что ароматазная недостаточность возникает лишь в фолликулах с исходно замедленным развитием. При СПЯ нарушение дифференцировки клеток гранулезы антральных фолликулов и низкая ароматазная активность обусловлены снижением уровня ФСГ и/или нарушением ритма секреции гонадотропинов, что и приводит к нарушению созревания доминантного фолликула, а также к гиперпродукции андрогенов текой. Относительно низкий уровень ФСГ приводит к снижению активности ФСГ-зависимой ароматазы, и клетки гранулезы теряют способность к конверсии андрогенов в эстрогены. Гиперандрогения препятствует нормальному росту фолликулов и потенцирует их кистозную атрезию. Повышение уровня андрогенов подавляет синтез СССГ в печени, увеличивая содержание биологически активных свободных фракций половых стероидов. Среди причин остановки развития фолли-

кула и ановуляции рассматриваются дефицит ингибина В и гиперпродукция антимюллерова гормона (АМГ) в клетках гранулезной ткани фолликула.

Появление количественных методов гормонального анализа в 70-х годах XX века предопределило интерес к изучению гипоталамической регуляции функции репродуктивной системы. В конце 70-х годов предложена гипотеза о первичном **центральном дефекте** одной из важнейших систем гипоталамуса, регулирующей освобождение ГнРГ. Однако восстановление циклической функции гипоталамо-гипофизарной системы при консервативной терапии или оперативном вмешательстве довольно надежно опровергает существование первичных гипоталамических нарушений.

В середине 80-х годов S.C. Yen предложил теорию патогенеза СПЯ, согласно которой пусковым механизмом развития СПЯ **является избыточный синтез андрогенов надпочечниками** в период адренархе. В периферических тканях происходит конверсия андрогенов в эстрогены, которые сенситизируют гонадотрофы и увеличивают синтез ГнРГ, а также меняют ритм секреции гонадотропинов и их соотношение. В результате преобладания ЛГ повышается синтез андрогенов в клетках





теки фолликулов.

В процессе развития фолликулов также принимают участие различные протеины и факторы роста (в первую очередь - инсулин и ИФР-1). В 1980 г. G.A. Burghen была предложена принципиально новая теория патогенеза СПЯ, основанная на существовании ассоциации между **гиперинсулинемией** и **функциональной овариальной гиперандрогенией**.

При наличии инсулинорезистентности, типичной для СПЯ, развивается компенсаторная гиперинсулинемия. Парадоксальный феномен: несмотря на снижение чувствительности к инсулину периферических тканей, сохранена чувствительность к стимулирующему влиянию инсулина в яичниках (посредством высокого сродства инсулина к рецепторам ИФР-1). Собственно инсулин или ИФР-1 стимулирует синтез андрогенов в текальных клетках. Возрастающая концентрация андрогенов в яичнике вызывает постепенную элиминацию эстрогенпродуцирующих клеток гранулезы, с последующей гиперплазией текальных клеток, что приводит к атрезии фолликулов. Таким образом, стимуляция овариального стероидогенеза инсулином проявляется преимущественно в виде гиперандрогении. Вследствие нарушенной чувствительности к

инсулину периферических тканей гиперпродукция андрогенов может сочетаться с развитием СД 2 типа.

Инсулин и/или ИФР-1 способны стимулировать активность цитохрома P450c17a, принимающего участие в стероидогенезе как в яичниках, так и в надпочечниках. Возможно, этим объясняется частое сочетание гиперпродукции овариальных и адреналовых андрогенов у пациентов с СПЯ. Одним из ведущих механизмов развития инсулинорезистентности при СПЯ может являться дефект ранних стадий передачи инсулинового сигнала вследствие усиление инсулин-независимого серинового фосфорилирования инсулинового рецептора.

Ожирение - самостоятельный фактор, ухудшающий чувствительность периферических тканей к инсулину, и способствующий развитию нарушений углеводного обмена. Знание патогенетических механизмов развития СПЯ может способствовать выбору наиболее эффективных методов лечения.



## Клиническая картина

### Репродуктивные нарушения

Манифестация СПЯ происходит в подростковом или раннем репродуктивном возрасте. В классическом варианте после своевременного менархе менструальный цикл не устанавливается, формируется **олиго- опсо- менорея** (продолжительность менструального цикла более 35 дней, но менее 6 мес).

Задержка менструации более чем на 6 мес расценивается как **вторичная аменорея**. Первичная аменорея (полное отсутствие самостоятельных менструаций к 16-летнему возрасту), — довольно редка (не более чем у 3% больных). Итак, как правило, менархе проходит своевременно, менструации в течение первых месяцев или лет могут быть довольно регулярными. В последствии продолжительность менструального цикла удлиняется, периоды аменореи могут сменяться кровотечениями, впрочем, довольно редкими. При ановуляции даже низкое содержание эстрогенов может быть причиной пролиферативных (гиперпластических) процессов эндометрия и периодических кровотечений. Вторичная аменорея может сформироваться спустя несколько лет у 20-30% больных СПЯ. **Нарушения менструального цикла** не являются облигатным

критерием СПЯ: даже при регулярных менструальных кровотечениях у больных возможна ановуляция (или редкая овуляция - олигоовуляция), что будет причиной бесплодия (первичного, или, реже вторичного), — типичной для СПЯ проблемы. При СПЯ у 20% больных имеется регулярный менструальный цикл, а основная причина их обращения к врачу — отсутствие беременности (ановуляторное бесплодие).

### Бесплодие

— отсутствие беременности после 1 года регулярной половой жизни у пациентки, не применяющей никаких методов контрацепции. О первичном бесплодии речь идет в том случае, если у женщины ранее никогда не было беременности. Вторичное бесплодие развивается у женщин, у которых ранее были беременности, независимо от того, чем они закончилась (родами или прерыванием). При СПЯ преобладает первичное бесплодие, доля вторичного не превышает 15%. Если у женщины с СПЯ после стимуляции овуляции удалось добиться наступления беременности, этот несомненный успех не может расцениваться как полное излечение — после родов возможен рецидив клинических проявлений. В таком случае речь идет о ремиссии заболевания.



Очевидно, что больные с СПЯ нуждаются в длительном наблюдении.

## **Симптомы андрогензависимой дермопатии**

(гирсутизм, акне, себорея, алопеция) отражают периферические эффекты избытка андрогенов и являются проявлением мягкой вирилизации больных с СПЯ. Избыточный рост волос по мужскому типу у женщин, называемый гирсутизмом, — следствие стимуляции андрогенами волосных фолликулов, и превращения пушковых волос в терминальные (стержневые, жесткие и пигментированные). Терминальные волосы локализируются преимущественно на лице (верхняя губа, подбородок, зона бакенбард), на груди, вокруг сосков, по белой линии живота, поясничной области и на внутренней поверхности бедер (рис. 1). Тяжесть гирсутизма далеко не всегда соответствует степени лабораторной гиперандрогении. Незначительное повышение уровня андрогенов в периферической крови может сопровождаться выраженным гирсутизмом, и, напротив, явная биохимическая гиперандрогения у японок не приводит к развитию тяжелого гирсутизма. Несовпадение между уровнем андрогенов и степенью избыточного роста волос отражает разную индивидуальную чувствительность волосных фолли-

кулов к тестостерону (рис. 2).

В основе акне и себореи лежит усиление продукции секрета сальных желез под влиянием андрогенов. **Себорея** — результат повышенной активности сальных желез избирательно на волосистой части головы, в области лица, на груди и спине (межлопаточное пространство и область плеч).

**Акне** — заболевание сальных желез вследствие закупоривания их выводных протоков (рис. 3). Акне представляют собой спектр элементов (открытые и закрытые комедоны, папулы, пустулы, кисты). Одним из патогенетических звеньев возникновения акне является гиперандрогения (**наряду** с нарушениями липидного обмена и процессов кератинизации, возрастанием патогенности *Propionbacterium acnes*). Юношеские акне, характерные для подростков, имеют особенность спонтанное излечение приблизительно к 20 годам. К 20-летнему возрасту переходные процессы должны быть завершены. Дермопатия создает серьезное психологическое бремя для пациентки, а воспалительные формы акне могут сопровождаться перифокальным воспалением и после разрешения оставлять пигментированные пятна и рубцы.

# СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Рис. 1 Распределение зон андрогензависимого роста волос. (Ferriman D., Gallwey J. 1961)





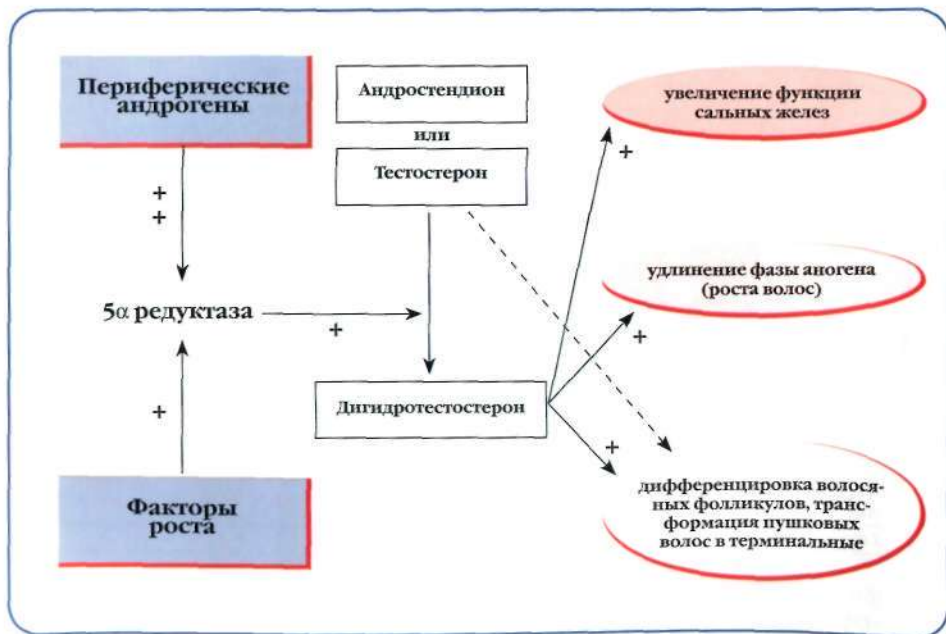
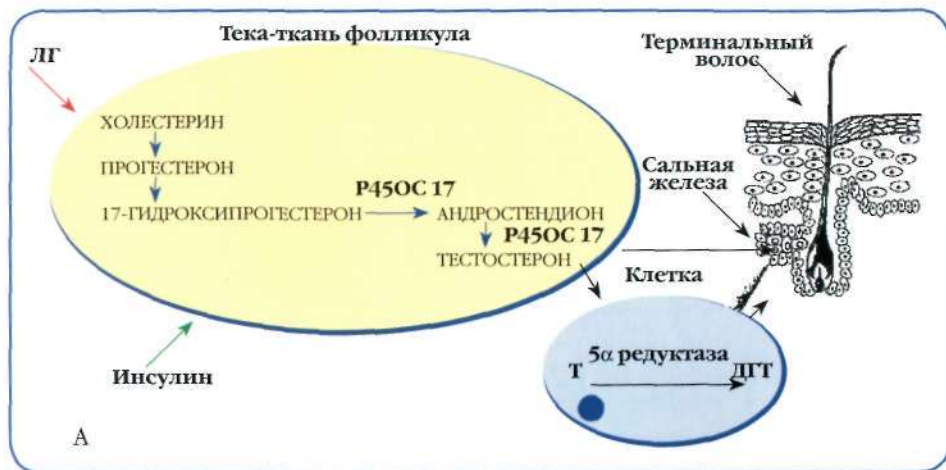
**Таблица 1. Шкала Ферримана—Голлвея и нормальные значения роста волос для здоровых женщин славянской этнической группы\***

Зона роста волос	Баллы	Описание
<b>Андрогензависимые зоны</b>		
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 $\frac{1}{4}$ 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	Широкая лента волос вдоль средней линии
	4	Рост волос в форме перевернутой буквы V («мужской треугольник»)
Плечо	1	Редкие волосы, покрывающие не более $\frac{1}{4}$ поверхности
	2	Более обширное, но неполное покрытие
	3-4	Сплошное покрытие (редкое или густое)
Бедро	1	Редкие волосы, покрывающие не более $\frac{1}{4}$ поверхности
	2	Более обширное, но неполное покрытие
	3-4	Сплошное покрытие (редкое или густое)
Гормональное число	макс = 36	
<b>Индефферентные зоны</b>		
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
Индефферентное число	макс = 8	
Гирсузное число	макс = 44	

\* При подсчете баллов для оценки степени выраженности гирсутизма зоны на предплечье и голени не учитываются

# СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Рис. 2 (А, Б) Периферические эффекты андрогенов







**Алопеция** (облысение) нетипична для больных с СПЯ, не более 3-6% больных предъявляют жалобы на выпадение волос на голове. Облысение скорее свидетельствует о длительной и высокой гиперпродукции андрогенов и более характерна для андрогенпродуцирующей (вирилизирующей) опухоли,

Андрогензависимая алопеция — прогрессирующая инволюция терминальных волос до коротких тонких волос пушкового типа с последующим их выпадением в стадии телогена. Наиболее интенсивное облысение наблюдается в лобной, центрально-теменной и височной поверхности головы (рис. 4).

*Рис. 3 Степень тяжести аспе (а - легкая, б - умеренная, в - тяжелая)*



*Рис. 4 Классификация андрогенной алопеции (стадии I-III, E. Ludwig)*



## Гипертрофия клитора:

увеличение размеров клитора свыше 10 мм - свидетельство длительной выраженной гиперандрогении. Клиторомегалия относится к симптомам вирилизации, довольно редким у больных СПЯ (не более 5%).

## Черный акантоз

acanthosis nigricans (от лат. *nigric* иметь темную окраску) дерматоз, для которого типичны ворсинчатые и бородавчатые ороговевающие разрастания черного цвета, симметрично расположенные в области естественных складок кожи и местах трения (шея, подмышечные впадины, складки под молочными железами, промежность и пахово-бедренные складки). Визуально заметны гиперпигментированные участки кожи. При СПЯ встречается не более, чем у 1-3% больных. Acanthosis nigricans часто является маркером выраженной инсулинорезистентности вследствие дефекта пострецепторного действия инсулина. R.L. Barbieri (1980) предложено для синдрома сочетанной гиперандрогении, инсулинорезистентности и черного акантоза использовать название HAIR-AN (hyperandrogenic insulin-resistant-acanthosis nigricans syndrome). Для данного синдрома типична выраженная гиперандрогения, сопряженная с аменореей, значительным избытком массы тела не только за счет жировой, но и за счет

мышечной массы. Типичным для данного синдрома является acanthosis nigricans (рис. 5).

Рис. 5 Acanthosis nigricans



## Косметические дефекты

— причина глубоких психологических переживаний молодых женщин, испытывающих симптомы дефеминизации. Изменения психики больных характеризуются симптомами депрессии. Пациентки подавлены и практически всегда видят причину своих неудач в дефектах внешности, с трудом находят контакт и предпочитают избегать социальных связей. Фактически больные с андрогензависимой дерматопатией склонны к самоизоляции.

## Ожирение

нельзя назвать исключительной принадлежностью СПЯ (рис. 6), однако доля больных с ожирением достигает 42%, что существенно выше, чем в популяции (до 30%). Ожирение фактически потенцирует развитие метаболических нарушений. Кроме того,





собственно СПЯ и ожирение - мощный фактор риска НТГ, СД 2-го типа и дислипидемии. К ожирению как диагностическому критерию должно быть критическое отношение, однако успех лечебных мероприятий у больных с СПЯ и ожирением во многом определяется прогрессом в снижении массы тела.

### Дислипидемия

- фактор риска развития атеросклероза и ИБС. Для женщин с СПЯ характерна дислипидемия (снижение уровня ЛПВП и повышение уровня триглицеридов - ТГ и ЛПНП) независимо от их ИМТ и возраста. Ожирение - самостоятельная причина дислипидемии и независимый фактор, негативно влияющий на чувствительность к инсулину.

*Рис. 6 Метаболический синдром*



# СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Таблица 2. Классификация дислипидемий (по Frederickson D.S., 1967г.)

Фенотипы	Липопротеины, содержание которых увеличено	Уровень ХС	Уровень триглицеридов	Атерогенность
<b>I</b>	Хиломикроны	В норме или ↑	↑↑↑↑	Не установлено
<b>IIa</b>	ЛПНП	↑↑	В норме	+++
<b>IIb</b>	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++
<b>III</b>	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++
<b>IV</b>	ЛПОНП	В норме или ↑	↑↑	++
<b>V</b>	ЛПОНП и хиломикроны	↑↑	↑↑↑↑	+

Таблица 3. Критерии метаболического синдрома IDF для женщин

Компоненты МС	IDF (2005)
<b>Основной критерий диагностики – абдоминальное ожирение с ОТ более 80 см в сочетании с 2 из 3-х следующих факторов (дислипидемия, артериальная гипертензия и нарушения углеводного обмена)</b>	
Общее ожирение	ИМТ>30кг/м <sup>2</sup>
Абдоминальное ожирение	ОТ >0,80 см
Дислипидемия	Триглицериды≥1,7ммоль/л и/или ХС ЛПВП <1,29 ммоль или специфическое лечение данного нарушения
Артериальная гипертензия	≥130/85 мм рт.ст. и выше или гипотензивная терапия
Нарушения углеводного обмена	Глюкоза в плазме натощак ≥5,6 ммоль/л или СД 2 типа

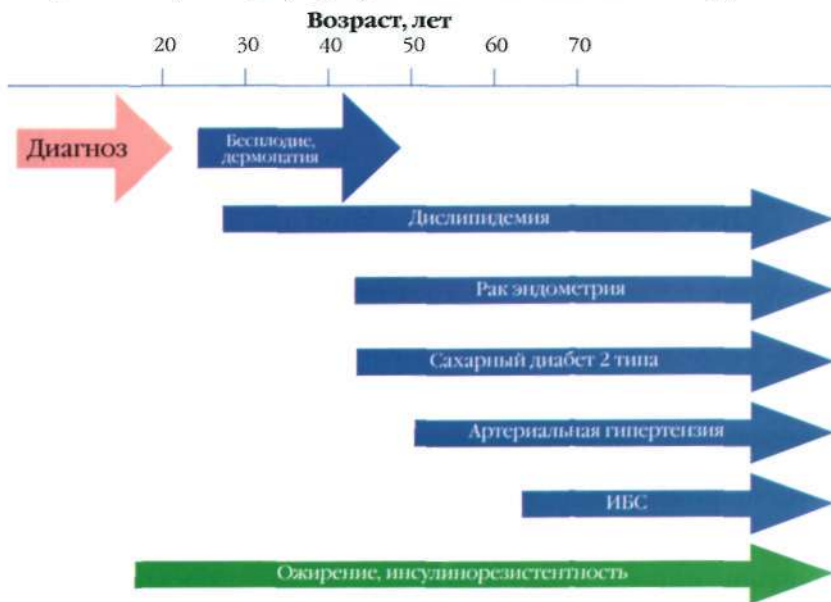
## Естественное течение заболевания

СПЯ устойчиво ассоциируется с гиперандрогенией, гиперинсулинемией и дислипидемией, но, что парадоксально, степень участия метаболических нарушений в развитии заболеваний, связанных со старением, до конца не выяснена. Для выявления и понимания взаимосвязи между наличием заболевания и развитием поздних осложнений существует принципиально важный момент - продолжительность наблюдения. Несмотря на большое количество публикаций, посвященных распространности метаболических на-

рушений у молодых больных с СПЯ, остается вопрос, действительно ли СПЯ увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа, ИБС, артериальной гипертензии и рака эндометрия, или же описываемое увеличение заболеваемости - результат высокой распространенности ожирения у больных с СПЯ.

Наиболее убедительные данные, необходимые для понимания причинно-следственных связей и механизма развития поздних осложнений СПЯ, получают в проспективных исследованиях.

Рис. 7 Сроки манифестации репродуктивных и метаболических нарушений



Однако до настоящего времени проспективные (когортные) исследования, в которых бы участвовали больные с СПЯ, отсутствуют, поэтому сегодня понимание причинно-следственных связей основано на результатах одномоментных и ретроспективных исследований. В связи с чем их данные следует переносить в клиническую практику с осторожностью и долей критики. Основная проблема организации длительных наблюдательных исследований - различие исследовательских и практических целей: больные СПЯ обращаются за врачебной помощью в репродуктивном возрасте, в связи с бесплодием или косметическими проблемами, и этот период наблюдения за больными абсолютно недостаточен для накопления данных о поздних осложнениях. Более того, в проспективных исследованиях в качестве кри-

терия оценки динамики заболевания нередко использовались так называемые суррогатные исходы - лабораторные показатели. Один из возможных выходов - рассмотрение результатов ретроспективных исследований с такими исходами (конечными точками), как развитие заболевания и смерть. Исследование распространенности метаболических нарушений и ИБС у женщин с СПЯ в анамнезе сейчас проводится в Эндокринологическом научном центре.

Цель анализа отдаленных последствий СПЯ - уточнение отдаленных осложнений и факторов риска их развития, а также обоснование необходимости скрининга осложнений и в перспективе - создание стратегии профилактики и ее оценка экономической эффективности.

## Принципы диагностики

В Роттердаме в 2003 г. принят Консенсус по диагностическим критериям СПЯ. В качестве критериев диагностики СПЯ экспертами были приняты следующие: нарушение овуляции (олиго- и ановуляция), маркером которого служат нарушения менструального цикла по типу олиго- и аменореи; клинические и лабораторные проявления гиперандрогении, наличие УЗИ призна-

ков поликистозных яичников ( $V > 9$  мл и ановуляция) при отсутствии других заболеваний, имеющих сходную клиническую картину. Диагноз СПЯ имеет право на существование только при наличии как минимум 2 из 3 диагностических критериев (рис. 8). Данные критерии диагностики позволяют отнести СПЯ к категории функционального состояния: заболевание может

не сопровождается ультразвуковыми признаками изменения структуры яичников, и, напротив, единственная находка - увеличение и поликистоз яичников при УЗИ не является основанием для установления диагноза СПЯ.

Таким образом, диагноз СПЯ остается «диагнозом исключения»: прежде всего исключаются заболевания, сопровождающиеся гиперсекрецией андрогенов надпочечниками и яичниками.

Рис. 8 Диагностические критерии синдрома поликистозных яичников



**Не входит в диагностические критерии инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена**

## Принципы диагностики андрогензависимой дерматии

С. Kitzinger (2002) дан меткий эпитет проявлениям заболевания — «воровство женственности». Клинические проявления гиперандрогении характерны для СПЯ, но в зависимости от ее тяжести внешность больных может существенно меняться. Несмотря на невысокие показатели гиперпродукции андрогенов, облик больных претерпевает заметную трансформацию. Симптомы выраженной гиперпродукции андрогенов и вирилизации для СПЯ нехарактерны, но даже легкие дефекты внешности болезненно воспринимаются женщинами с СПЯ и являются поводом для неудовлетворенности

собой и причиной невротических состояний.

При сборе анамнестических данных и общем осмотре следует выделить женщин, нуждающихся в дополнительном обследовании. Осмотр пациентки позволяет отличить нормальный рост волос от гирсутизма и гипертрихоза. Должны быть отмечены количество, особенности и распределение роста волос. Степень гирсутизма оценивают по шкале Ферримана-Голлвея (более 12 баллов, см. рис. 1). В практической деятельности выраженность акне, гирсутизма и алопеции, динамику роста волос и эффек-

Рис. 10 Гипертрихоз (а – девочка 6 лет, 2007). Гирсутизм (б)







тивность лечения проще всего документировать при помощи фото- или видеосъемки.

Сроки появления и тип распределения волос позволяют отличить легкие формы врожденного гипертрихоза от гирсутизма, формирующегося в пубертатном периоде, или андрогенпродуцирующих опухолей с быстрым развитием вирильного синдрома. В большинстве случаев необходимая для дифференцировки этих состояний информация может быть быстро получена уже во время осмотра. При сборе анамнеза необходимо уточнить, принимает ли пациентка лекарственные препараты с андрогенным эффектом (анаболических стероидов, мужских половых гормонов, даназола, циклоспоринов, интерферона) или препаратов, побочным эффектом которых является гиперпролактинемия (ятрогении). Гирсутизм

может быть одним из симптомов злокачественного новообразования, следствием гиперсекреции глюкокортикоидов или ВДКН.

Гиперандрогения обуславливает появление андрогенной дерматии различной степени тяжести, и, безусловно, ярким и самым распространенным ее проявлением являются акне. Акне — прерогатива преимущественно подростков и лиц молодого возраста, естественное проявление периода становления репродуктивной системы, однако гиперандрогения значительно продлевает период их существования. Степень тяжести угревой сыпи принято оценивать исходя из количества высыпаний на одной стороне лица (рис. 3). В практической деятельности достаточно разделить по степени тяжести на 3 категории: легкая, средняя и тяжелая формы.

*Таблица 4. Лекарственные препараты с андрогенным эффектом*

анаболические стероиды  
тестостерон и его производные даназол  
циклоспорины  
интерферон



## Диагностика репродуктивных нарушений

Манифестация СПЯ в большинстве случаев происходит в пубертатный период. Нередко уже особенности течения пубертатного периода свидетельствуют о высокой вероятности формирования СПЯ: признаками, на которые необходимо обратить внимание, являются раннее пубархе, неправильное прохождение стадий пубертатного периода (нарушение последовательности стадий полового развития) и значительное увеличение массы тела в период полового созревания. Клиническую оценку полового развития проводят согласно классификации Таннера, в которой 1-я стадия соответствует допубертатному уровню, а 5-я стадия — половозрелому субъекту.

Отсутствие овуляторной функции (ановуляция) чаще проявляется в качестве олигоменореи (менее 9 менструальных циклов в год) или аменореи. В большинстве случаев типичные симптомы СПЯ (нарушение менструальной функции и андрогенная дерматопатия) не привлекают внимания врачей, работающих с девочками-подростками, — они нередко считают ранние проявления СПЯ признаками полового созревания. Сходство клинической картины гиперандрогении с фи-

зиологическими изменениями приводит к поздней диагностике СПЯ. Регулярные менструации и менструальный цикл продолжительностью 21-35 дней — надежное свидетельство высокой вероятности овуляции: у 80% женщин с регулярным менструальным циклом имеется овуляторный цикл. Продолжительность ановуляторных циклов существенно варьирует у одной и той же женщины. Длительные периоды ановуляции могут сменяться редкими овуляторными циклами, поэтому при обсуждении диагностических критериев СПЯ было введено понятие «олигоовуляция».

Оценку массы тела и ее соответствие возрастным рамкам у детей старше 2 лет и подростков проводят на основании ИМТ (вместо ранее применявшегося соотношения роста и массы тела и определения числа стандартных отклонений) с помощью стандартных шкал (рис. 9). ИМТ рассчитывают по стандартной формуле.-

**ИМТ= масса тела (кг)/рост<sup>2</sup> (м)**



Очевидно, ни один из вышеперечисленных симптомов не является специфичным для СПЯ. По данным популяционных исследований женщин репродуктивного возраста, олиго- и аменорея (менее 9 менструальных циклов в год) наблюдаются у 12,2-22,8% женщин, а диагноз СПЯ в результате полноценного обследования верифицируется только у 4-6,8% женщин.

В табл. 5 приведен анализ чувствительности и специфичности типичных симптомов СПЯ: клинические проявления обладают относительно высокой диагностической специфичностью, но их чувствительность слишком низка 33-65%. Чувствительность — доля женщин с СПЯ (в %), у которых имеется данный симптом, специфичность — доля женщин без СПЯ (в %), у которых этот симптом отсутствует.

Соотношение чувствительности и специфичности симптомов (см. табл. 3), позволяет сделать вывод, что в отсутствие описанных симптомов диагноз СПЯ маловероятен. В то же время наличие описываемых симптомов при дальнейшем диагностическом поиске с небольшой вероятностью будет соответствовать СПЯ, и в итоге диагноз СПЯ может быть отвергнут. У женщин без нарушений менструальной функции и гирсутизма дальнейшее обследование с целью поиска СПЯ необходимо прекратить из-за отсутствия смысла: нормальная менструальная функция, отсутствие гирсутизма, акне

и бесплодия эффективно позволяют исключить СПЯ. Другими словами, **отсутствие симптомов имеет большее значение, чем их наличие.**

Наличие клинических симптомов может быть основой для дальнейшего диагностического поиска (табл. 6). При изолированных нарушениях менструальной функции, без гирсутизма необходимо продолжить обследование для исключения других эндокринных нарушений (наиболее часто - первичный гипотиреоз и гиперпролактинемический гипогонадизм). При наличии гирсутизма (более 12 баллов по шкале Ферримана-Голвея) у 65-75% обследованных может быть выявлен СПЯ. Вероятность СПЯ максимальна при сочетании нарушений менструальной функции и гирсутизма. Доля больных с СПЯ в данной фенотипической группе достигает 85%.

Отдельное место занимает вопрос об ановуляторном бесплодии при нормальном менструальном цикле — фактически данное со-

Таблица 5. Специфичность симптомов СПЯ

Симптом	Специфичность, %	Чувствительность, %
Олигоменорея	82	1*
Гирсутизм	88,7	65
Акне	93	33
Ожирение	68	35

\* - Взято в качестве диагностического критерия

стояние может быть расценено как СПЯ. Данный феномен составляет до 3,7% в структуре ановуляторного бесплодия.

Распространенность **избыточной массы тела** среди больных с СПЯ такая же, как в популяции (почти 24%), однако доля женщин с ожирением (42%) существенно преобладает среди больных с СПЯ (по сравнению с 32% в популяции США и Греции). В России и Испании доля больных с СПЯ и ожирением заметно ниже (23% и 10%). Распространенность ожирения при СПЯ зависит от этнической принадлежности, и по существу ожирение не может расцениваться в качестве универсального симптома СПЯ. Ожирение - самостоятельный фактор, потенцирующий нарушения менструальной функции: доля больных с нарушениями репродуктивной функции возрастает с увеличением

массы тела.

Клинические признаки гирсутизма или любого иного изолированного симптома довольно распространены в популяции. Какой-либо четкий признак, характерный исключительно для СПЯ, отсутствует. Выраженность симптомов может заметно варьировать, зависеть от расы, возраста и степени ожирения.

*Низкая диагностическая значимость не позволяет использовать ни один из вышеперечисленных симптомов в качестве единственного диагностического критерия. Диагностика СПЯ должна проводиться на основании данных клинической картины, инструментальных (УЗИ) и лабораторных исследований.*

# СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Таблица 6. Специфичность симптомов СПЯ

Симптом	Распространенность, %			Число * наблюдений
	Balen A.H. (1995) n=1741	Franks S. (1989) n=300	Goldzieher J.W. (1981) n=1079	
Олигоменорея	47	52	29	547
Аменорея	17	28	51	640
Гирсутизм	66,2	64	69	819
Ожирение	38	35	41	600
Акне	35	27	-	-
Алопеция	6	3	-	-
Черный акантоз	3	< 1	-	-
Бесплодие (первичное/вторичное)	20	42	74	596


\* – клинические данные исследования Goldzieher J.W. доступны частично.

## Лабораторные исследования

Одним из ведущих диагностических критериев СПЯ является увеличение содержания андрогенов в периферической крови, в первую очередь — фракции тестостерона (конверсия тестостерона в дигидротестостерон (ДГТ) происходит преимущественно внутриклеточно (рис. 2), поэтому в периферической крови женщин его концентрация минимальна и его определение неинформативно). Лабораторная диагностика СПЯ подразумевает подтверждение высокого

уровня тестостерона овариального происхождения и исключения иных причин гиперпродукции андрогенов.

Имеющиеся в нашем распоряжении методы определения тестостерона, как правило, ориентированы на оценку его общей фракции. Оценка фракций свободного биологически активного тестостерона намного более привлекательна: только 1% тестостерона в периферической крови находится в свободной



форме, в прочной связи с СССГ — 69%, и 30% легко диссоциирует из фракции, связанной с альбумином. Биологически доступный (активный) тестостерон включает обе фракции: свободную и связанную с альбумином. Однако современные тесты для определения свободной фракции тестостерона, как правило, основаны на методе иммуноферментного анализа и пока обладают недостаточной воспроизводимостью.

*Современные тест-системы для определения содержания половых стероидов достаточно уверенно работают в верхнем диапазоне значений, однако точность результатов работы на нижней границе (менее 10 нмоль/л) затруднена существующими «помехами» вследствие перекрестного реагирования с другими субстратами.*

Продукция СССГ подавляется инсулином и тестостероном, поэтому даже при выявлении нормального уровня общего тестостерона нельзя судить о его биологической активности. Кроме того, на продукцию СССГ в печени и его содержание влияет множество факторов: масса тела, эндокринные заболевания, нарушение функции печени и

даже характер питания. Поэтому одним из наиболее информативных способов определения биологически активного тестостерона является расчет его биодоступной фракции с учетом содержания СССГ.

Нормальные значения для общего и свободного тестостерона зависят от используемых в лаборатории диагностических наборов. При оценке содержания фракций андрогенов и их предшественников необходимо учитывать, что содержание андрогенов меняется ежедневно в течение менструального цикла, достигая максимума в лютеиновую фазу. Определение содержания половых стероидов целесообразно проводить в раннюю фолликулярную фазу на 5-7-й день менструального цикла. Для исключения гиперандрогении можно ограничиться только определением содержания общего тестостерона и СССГ. Так как СПЯ остается «диагнозом исключения», отвергнуть заболевания, имитирующие СПЯ, возможно с помощью дополнительных тестов: 17-ОР (неклассическая форма ВДКН), пролактин (гиперпролактинемия), ТТГ (нарушения функции щитовидной железы), ДГЭАС (опухоль надпочечников).

У больных с СПЯ имеются нарушения секреции гонадотропинов, в отличие от женщин



# СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

с регулярным менструальным циклом. Однако обсуждавшиеся в 70-х годах прошлого века в качестве критерия диагностики СПЯ изменения концентрации гонадотропинов или их соотношения (ЛГ/ФСГ более 2) отмечают только 57% исследователей. Секретция гонадотропинов проходит в импульсном режиме и в значительной степени зависит

от фазы менструального цикла, поэтому однократное определение концентрации гонадотропинов обладает крайне низкой диагностической ценностью. Вследствие этого определение гонадотропинов или их соотношения, еще встречающееся в клинической практике, не может служить адекватным методом диагностики СПЯ.

Таблица 7. Соответствие референсным значениям гормональных маркеров больных с СПЯ\*

	СПЯ (%) n=800	Контроль (%) n=120 (без нарушений менструального цикла)
Соотношение ЛГ/ФСГ > 2,5	57,5%	25%
Гиперпролактинемия (не более, чем в 2 раза выше верхней границы референсных значений)	9,7%	7%
Увеличение уровня ДГЭАС (не более, чем на 50%)	15,1%	18,5%
Увеличение уровня 17-ОР (< 8 нмоль/л)	45%	23%
Увеличение уровня Тестостерона общ.	30,2%	0
СССГ ниже референсных значений	7%	0
СССГ на нижней границе нормы (< 40 нмоль/л)	47%	4%

\* - работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых (грант МК-788.2007.7). Приведены данные отделения эндокринной гинекологии ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий (только полностью обследованные пациентки в соответствии с критериями Роттердамского консенсуса 2003г.)



Незначительные отклонения в гормональных исследованиях — довольно распространены при СПЯ: мягкая функциональная гиперпролактинемия наблюдается у 9,7% больных с СПЯ, повышение уровня ЛГ (и предлагавшегося ранее соотношения ЛГ/ФСГ) — у 57%, уровня ДГЭАС — у 15%. Парадоксально, но увеличение содержания фракции общего тестостерона наблюдается не более чем у 30% больных с СПЯ, фракции свободного тестостерона — только у 40-60%. Очевидно, что это может быть причиной диагностических ошибок.

*Не имеющие клинического значения отклонения в результатах гормонального анализа должны быть интерпретированы с учетом клинических проявлений, и при отсутствии таковых диагноз СПЯ должен быть отвергнут.*

Довольно заметная доля обследованных как больных СПЯ, так и здоровых женщин, планирующих беременность, с умеренно повышенным уровнем 17-ОР ( $< 8$  нмоль/л — следствие низкой воспроизводимости результатов коммерческих наборов). Для дифференциальной диагностики применяются диагностические пробы (малая дексаметазоновая проба, проба с гонадолиберинами).

*Несмотря на то, что инсулинорезистентность является*

*одним из механизмов патогенеза СПЯ, ни уровень инсулина, ни наличие нарушений углеводного обмена не могут быть использованы в качестве диагностических критериев заболевания.*

Для количественной оценки чувствительности периферических тканей к инсулину предлагаются следующие методы: метод эугликемического клэмп, определение уровня инсулина натощак и расчетные математические модели: «минимальная модель» НОМА, индекс Саго. Однако у здоровых людей существует значительная вариабельность содержания ПРИ, поэтому у 10-25% из них показатели могут быть такими же, как и у больных СД 2 типа. Следовательно, на основании результатов измерения ПРИ практически невозможно провести границу между наличием СД и его отсутствием.

Наиболее адекватное представление о чувствительности периферических тканей к инсулину позволяет получить количественный метод эугликемического клэмп. Однако его широкое использование проблематично из-за инвазивности требующихся манипуляций и высокой стоимости. Поиск более экономичных способов оценки чувствительности периферических тканей к инсулину привел к созданию на основе суррогатных

критериев (биохимических показателей) метода математического моделирования гомеостаза глюкозы НОМА (Homeostasis Model Assessment).

Альтернативный метод, разработанный F. Саго, основан на оценке отношения концентрации глюкозы в плазме венозной крови (в ммоль/л) к уровню иммунореактивного инсулина (ИРИ, в мкЕд/мл) натощак. Автор эмпирически определил пороговое значение и считает снижение соотношения глюкозы и ИРИ менее 0,33 критерием инсулинорезистентности.

Описанные выше методы **лабораторного подтверждения инсулинорезистентности** (эугликемического клемпа, индексы НОМА и Саго) **имеют существенные недостатки, ограничивающие их применение.**

**Во-первых**, вследствие вариабельности нормальных значений ИРИ у здоровых лиц в 25% случаев уровень ИРИ натощак и после стимуляции глюкозой не отличается от такового у лиц с явным СД.

**Во-вторых**, результаты доступного в настоящее время определения инсулина натощак и его стимулированного уровня (ПГТТ с 75 г глюкозы), используемые для расчета индексов, далеко не всегда соответствуют данным,

полученным с использованием наиболее информативного метода эугликемического клемпа.

*Фактически, определяемый ИРИ является смесью собственно инсулина и интерферирующих антител и не соответствует концентрации свободного инсулина.*

**В-третьих**, как определение инсулина, так и косвенные расчетные показатели инсулинорезистентности (НОМА и Саго) не валидизированы в качестве факторов риска развития любой (!) патологии, отсутствуют проспективные исследования, свидетельствующие, что их отклонение от расчетных показателей приводит к увеличению заболеваемости СПЯ или СД.

*Кроме того, в настоящее время нет исследований, свидетельствующих, что изменение или «улучшение» расчетных показателей инсулинорезистентности позволит снизить риск развития заболевания и его осложнений.*

Использование такого же сурrogатного критерия, как уровень ХС, стало возможным после многолетних крупных исследований, подтвердивших его клиническую значимость. При решении о назначении сенситайзеров к инсулину вопрос приходится решать эмпирически, на осно-



вании клинических данных, без лабораторного подтверждения нарушенной чувствительности к инсулину.

Итак, лабораторное подтверждение гиперинсулинемии не является критерием диагностики СПЯ, однако довольно высокая распространенность инсулинорезистентности, ассо-

циированной с другими маркерами метаболического синдрома (дислипидемия, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистая патология), служит дополнительным аргументом в пользу возможности эффективного использования сенситайзеров к инсулину в качестве метода лечения.

## Визуализация яичников

Ультразвуковой метод диагностики, предложенный в 1986 г. J. Adams, длительное время (1980-1999 гг.) оставался ведущим методом диагностики СПЯ. Диагностическим критерием ультразвуковой диагностики, типичным для СПЯ, служат увеличение объема яичников более 9 мл и наличие периферических гипоехогенных структур (фолликулов) диаметром 6-10 мм. В одном срезе должно быть не менее 8 неразвивающихся фолликулов в отсутствие признаков роста доминантного фолликула. Типичная ультразвуковая картина СПЯ представлена на рис. 11.

Описанные изменения типичны для 87% женщин с СПЯ. Однако у 25% фертильных женщин без клинических симптомов гиперандрогении, имеющих нормальные овуляторные менструальные циклы, при УЗИ-ска-

нировании визуализируется аналогичная картина. Это ставит под сомнение ценность ультразвуковой диагностики, поэтому увеличение объема и изменение структуры яичников должно расцениваться только в качестве косвенного признака СПЯ. Вместе с тем ультразвуковая визуализация — важнейший метод диагностического поиска при исключении опухоли яичников: благодаря высокой разрешающей способности возможно выявить 90% вирилизующих опухолей яичников.

Для оценки овуляторной функции используется точный и информативный метод ультразвуковой фолликулометрии. Серия УЗИ в динамике, начиная с 9-11-го дня цикла, позволяет увидеть рост доминантного фолликула и формирование желтого тела после овуляции.

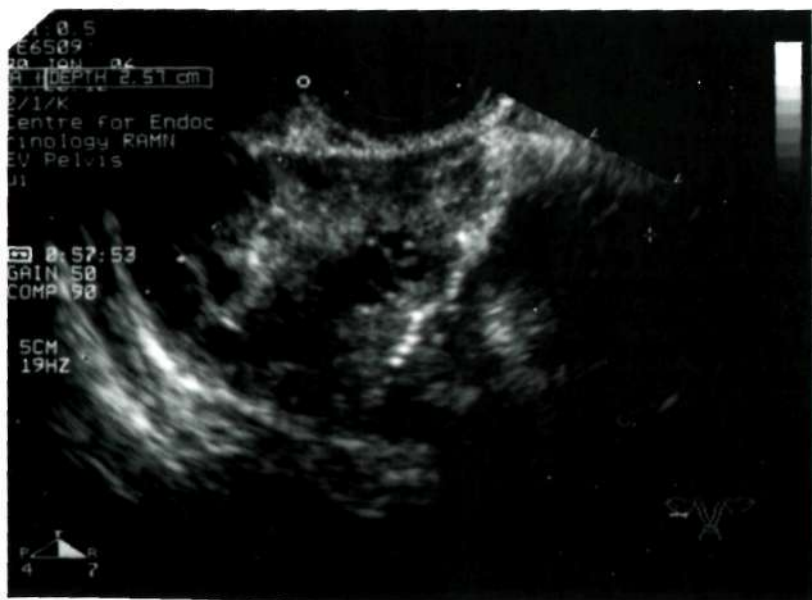
Начало динамического наблюдения за развитием фолликула зависит от продолжительности менструального цикла — адекватная лютеиновая фаза продолжается не менее 10-14 дней, а продолжительность фолликулярной фазы может существенно варьировать. Поэтому для выявления овуляции следует исходить из формулы: длительность менструального цикла - 14 дней. Начало серии исследования необходимо планировать за 4-7 дней до предполагаемой овуляции.

Методы, ранее использовавшиеся для оценки овуляторной фун-

кции (базальная температура и тест, основанный на феномене арборизации слизи шейки матки «феномен папоротника») несмотря на кажущуюся простоту и доступность, имеют только историческое значение.

*Диагностика СПЯ основана на совокупности данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований, при этом ведущим критерием СПЯ остается клиническая картина ановуляции.*

*Рис. 11 УЗИ-признаки СПЯ*





## Дифференциальная диагностика

СПЯ - клинический синдром, объединяющий различные по патогенезу состояния, обусловленные умеренной гиперпродукцией андрогенов. **Фактически СПЯ - диагноз исключения.**

Для верификации диагноза СПЯ, кроме наличия указанных критериев, необходимо исключить другие эндокринные заболевания, в первую очередь заболевания, сопровождающиеся клиническими признаками гиперпродукции андрогенов, которые могут успешно имитировать собственно СПЯ. Прежде всего СПЯ приходится дифференцировать от других форм гиперандрогении, наиболее часто необходимо исключить гиперпродукцию андрогенов надпочечникового происхождения и андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников. Алгоритм дифференциальной диагностики СПЯ представлен в таблице 8.

СПЯ - клинический синдром, объединяющий различные по патогенезу состояния, обусловленные умеренной гиперпродукцией андрогенов. **Фактически СПЯ - диагноз исключения.**

Среди заболеваний, с которыми предстоит дифференциальная диагностика, именно неклассическая форма ВДКН представляет наибольшие трудности и сопровождается наибольшим

количеством неоправданных ошибок.

Стандартное определение базального уровня 17-ОР и его нормальное значение позволяют уверенно исключить ВДКН, однако недостаточно информативно для исключения мягкой ферментативной недостаточности при неклассической форме ВДКН: легкое повышение уровня адреналовых андрогенов в том числе данного маркера - не редкость при СПЯ. В синтезе андрогенов как в надпочечнике, так и в яичнике ключевую роль играет цитохром P450c17a, активность которого повышается при гиперинсулинемии.

При двукратном определении базального содержания 17-ОР в пределах «серой зоны» (от 6 до 15 нмоль/л или от 2 до 8 нг/мл) проводят тест с 1-24АКТГ (синактен) который является наиболее информативным методом диагностики и «золотым стандартом» дифференциальной диагностики у пациентов с любой степенью недостаточности P450c21 и других дефектов стероидогенеза. Тест с синактеном надежен и информативен, и его

# СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Таблица 8. Заболевания, которые подлежат дифференциальной диагностике с СПЯ

Заболевание	Гиперандрогения	Олиго- или аменорея	Особенности	
			клинические	гормональные/биохимические
Идиопатический гирсутизм	Нет	Нет	Семейный анамнез гирсутизма	Нет
Врожденный гипертрихоз	Нет	Нет	Редко семейный анамнез гипертрихоза	Нет
Неклассическая форма ВДКН	Да	Иногда	Семейный анамнез бесплодия и/или гирсутизма	Увеличение базального уровня 17-ОН в плазме крови и в ходе стимуляционного теста
Андрогенпродуцирующая опухоль яичника или надпочечника	Да	Да	Выраженный гирсутизм и/или андрогенная алопеция, клиторомегалия	При опухоли яичника увеличение уровня тестостерона в плазме крови в несколько раз (несомненно при уровне тестостерона более 12 нмоль/л); при опухоли надпочечника – увеличение ДГЭАС
Синдром Кушинга /АКТГ-эктопированный синдром	Да	Да	Артериальная гипертензия, стрии, характерный внешний вид – «матронизм»*	Увеличение содержания св кортизола в суточной моче
Гиперпролактинемия	Нет/мягкая	Да	Галакторея	Увеличение уровня пролактина в плазме крови
Первичный гипотиреоз	Нет/мягкая	Возможно	Типичных нет	Увеличение уровня ТТГ и снижение св. Т4
Акромегалия	Нет/мягкая	Часто	Увеличение конечностей и изменение черт лица	Увеличение уровня ИФР-1 в плазме крови
Преждевременная недостаточность яичников	Нет	Да	Возможна ассоциация с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями	Увеличение уровня ФСГ в плазме крови свыше 40 мЕд/л
Дефицит 5 $\alpha$ -редуктазы	-	-	Быстрая дефеминизация в пубертатном периоде: развитие мужских вторичных половых признаков и опускание тестикулов в мошонку	Картиотип 46/XY резкое снижение уровня ДГТ при нормальном содержании тестостерона при проведении пробы с ХГ
Заболевания печени с нарушением синтетической функции	Нет/мягкая	Возможно	Типичных нет, анамнез – заболевание печени с нарушением белковосинтетической функции	Снижение уровня СССГ и увеличение биодоступного тестостерона
Дефицит массы тела	Нет	Часто	ИМТ менее 18,5 кг/м <sup>2</sup>	Снижение уровня СССГ и увеличение биодоступного тестостерона
Ожирение	Нет	Часто	ИМТ более 30 кг/м <sup>2</sup>	Снижение уровня СССГ и увеличение биодоступного тестостерона
Ятрогенные состояния*	Часто	Возможно	Зависит от длительности и механизма действия препарата	Зависит от препарата

\* - прием андрогенов, анаболических стероидов, даназола, циклоспоринов, некоторых гестагенов



результат не зависит от возраста взрослых пациентов.

*Наиболее информативный метод диагностики недостаточности Р450с21 – 90% всех больных ВДКН «золотой стандарт» – тест с 1-24 АКТГ*

В классическом варианте после определения базального уровня 17-ОР вводят 0,125 мг 1-24АКТГ и через 1 ч определяется стимулированный уровень 17-ОР. Модификация данного теста вследствие сложившихся условий (отсутствие коротко действующего 0,125 мг 1-24АКТГ при наличии пролонгированной формы - синактен-депо 1 мг) - проба с 1-24АКТГ (синактен-депо 1 мг) с определением уровня 17-ОР, кортизола, ДГЭАС и тестостерона исходно и через 24 ч. Многократное повышение уровня 17-ОР с одновременным несинхронным ответом и слабым повышением уровня тестостерона и ДГЭАС свидетельствуют в пользу ВДКН.

Методы молекулярной генетики, вошедшие в клиническую практику, имеют четкое клиническое применение: выявление известных мутаций гена CYP21 позволяет уточнить причину ВДКН, однако ничего не меняет в лечебных подходах.

## Гиперпролактинемия.

Обсуждая проблемы дифференциальной диагностики СПЯ и гиперпролактинемического гипогонадизма, следует четко разделить понятия: физиологическое увеличение пролактина при

*Определение экскреции 17-кетостероидов с мочой малоинформативно, и не может быть критерием диагностики гиперандрогении любого происхождения, поэтому должно быть исключено из алгоритма обследования*

беременности и лактации, которое не нуждается в коррекции, «гиперпролактинемия» - увеличенное содержание пролактина в крови, и «гиперпролактинемический гипогонадизм» - клинический синдром гипогонадизма и галактореи, обусловленный патологической секрецией пролактина.

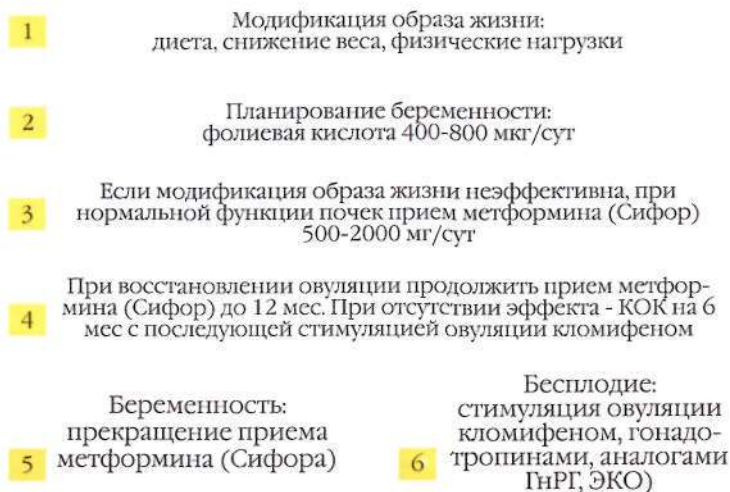
При дифференциальной диагностике СПЯ для исключения гиперпролактинемического гипогонадизма достаточно однократного определения пролактина в сыворотке крови в любой день менструального цикла или на фоне аменореи. Нормальные значения пролактина (для женщин репродуктивного возраста не более 20 нг/мл, или 600 мЕд/л) позволяют исключить гиперпро-

# СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Таблица 6. Классификация ановуляторного бесплодия (ВОЗ)

1 группа	2 группа
- гипогонадотропная ановуляция	- нормогонадотропная ановуляция - гипергонадотропная ановуляция - гиперпролактинемическая ановуляция

Рис. 13 Алгоритм восстановления фертильности



фики и не отличаются от прочих программ. Даже умеренный прогресс и снижение массы тела на 5% приводит к улучшению биохимических показателей (снижению базального уровня инсулина и биодоступной фракции андрогенов, увеличению уровня СССГ) и позволяет добиться впечатляющих результатов: в течение 6 мес овуляция восстанавливается у 55-80% больных.

Критерий эффективности - снижение массы тела на 5% от исходной в течение 3-6 мес. В тех случаях, когда мероприятия по снижению энергетической ценности рациона и увеличение физической активности не позволяют достичь желаемых результатов, назначают медикаментозную терапию такими препаратами, как сибутрамин и орлистат. Стартовая доза сибут-

рамина (Меридиа) составляет 10 мг/сут, при снижении веса менее, чем на 2 кг за 1 месяц приема следует перейти к дозировке 15 мг/сут. Крайне редкие случаи

Целевой уровень - достижение ИМТ менее 28 кг/м<sup>2</sup>.

неэффективности сибутрамина (Меридиа) - при отсутствии эффекта от приема препарата в течение 3-х мес. При приеме метформина (Сиофор) снижение инсулинорезистентности сопровождается не только уменьшением гиперандрогении, улучшением функции яичников и восстановлением овуляции, но, что очень важно, улучшением метаболических показателей. Снижение массы тела повышает эффективность индукции овуляции. Снижение массы тела должно рассматриваться в качестве обязательного подготовительного этапа восстановления фертильности при ановуляторном бесплодии у больных с ожирением.

### **Фармакологические методы индукции овуляции.**

Целью терапии ановуляторного бесплодия является зачатие, максимально приближенное к естественному: индукция развития единственного фолликула, овуляция, наступление и развитие одноплодной беременности.

Лечение ановуляторного бесплодия может проводиться как консервативно, так и в комбинации с ВРТ (внутриматочная инсеминация и ЭКО) при смешанных формах бесплодия. Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) целесообразно при неэффективности консервативной терапии бесплодия, а также при сочетании эндокринного бесплодия с мужским бесплодием, бесплодием вследствие эндометриоза или идиопатическим. Одной из серьезных проблем лечения бесплодия при СПЯ является высокая чувствительность яичников к препаратам, оказывающим стимулирующее действие на фолликулогенез, с высокой вероятностью развития СПЯ или многоплодной беременности.

**Кломифена цитрат** — нестероидный антагонист рецепторов эстрогенов, препарат первого выбора для стимуляции овуляции при СПЯ. Препарат оказывает сильное антиэстрогенное и слабое эстрогенное действие, конкурируя за места связывания с эстрогенами в их собственных рецепторах на всех уровнях репродуктивной системы и не оказывая специфического эстрогенного действия. В гипофизе и гипоталамусе кломифена цитрат действует как агонист рецепторов эстрогенов, стимулируя синтез и секрецию ГнРГ, и вторично — ФСГ и ЛГ, вызывая ответное

# СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Таблица 9. Препараты, используемые для восстановления фертильности при СПЯ

1. Антиэстрогены и ингибиторы ароматазы (кломифена цитрат, тамоксифен, летрозол).
2. Гонадотропины (чМГ, ФСГ, ЛГ рекомбинантные и мочевые).
3. Аналоги ГнРГ (агонисты и антагонисты).
4. Сенситайзеры к инсулину (метформин, глитазоны).
5. Препараты других групп, потенцирующие эффекты кломифена (КОК, дексаметазон).

развитие и созревание доминантного фолликула.

Препарат назначается в течение 5 дней: начиная со 2-5-го дня менструального цикла, обычно с 5-го по 9-й день. Начальная доза (50 мг/сут) должна рассматриваться как пробная. В каждом цикле стимуляции дозу увеличивают на 50 мг/сут, максимум до 150 мг/сут. Цель — достижение овуляции. Эффективность стимуляции возрастает с увеличением дозы. Эффективная доза при СПЯ обычно составляет 100-150 мг/сут, при достижении овуляции увеличивать дозу препарата нет необходимости и лечение продолжается той же эффективной дозой препарата. Продолжительность терапии кломифена цитратом лимитирована: максимальный срок, позволяющий выяснить целесообразность стимуляции овуляции кломифена цитратом, — 6 мес, при этом 75% беременностей достигается уже через 3 мес. После восстановления овуляции беременность может наступить спонтанно после

отмены препарата. Терапия высокими дозами (более 150 мг/сут) сопряжена с появлением антиэстрогенного эффекта в эндометрии (недостаточная пролиферация или атрофия) и в шейке матки (увеличение плотности цервикальной слизи). Поэтому при увеличении дозы более 150 мг/сут частота наступления беременностей снижается. Оценка адекватности стимуляции проводится ультразвуковым методом. Критерием эффективности служат визуализация доминантного фолликула и наступление овуляции. В качестве альтернативы кломифена цитрату предлагается ингибитор ароматазы летрозол (фемара). Основной механизм его действия — блокада конверсии тестостерона в эстрадиол. Эффективность стимуляции летрозолом такая же, как и при стимуляции кломифеном.

Несмотря на очевидные достоинства кломифена, 20% женщин остаются к нему резистентными. Потенцирование эффекта кломифена цитрата может быть вы-

звано применением препаратов ЛГ или оказывающих синергичное действие препаратов ХГЧ, которые обеспечивают необходимый овуляторный пик ЛГ. для этого достаточно введения от 5000 до 10 000 Ед ХГЧ или рекомбинантного ЛГ в дозе от 15 000 до 30 000 мЕД. В качестве альтернативы триггерный механизм можно обеспечить агонистами ГнРГ. Повысить эффективность стимуляции кломифена цитратом позволяет его комбинация с метформином в дозе 1500 мг/сут. Лечение КОК в течение 6 мес, предшествующее стимуляции способно эффективно улучшить ее результаты. Стимуляция овуляции кломифеном сразу после отмены КОК реально повышает ее эффективность.

**Гонадотропины** используются в качестве препаратов второго ряда при неэффективности кломифена цитрата. Индукция овуляции гонадотропинами обеспечивает вступление в гонадотропинзависимую фазу роста большего количества фолликулов. Эффективность рекомбинантного ФСГ и чМГ у больных СПЯ идентична.

Комбинация кломифена цитрата и гонадотропинов показана при недостаточном ответе яичников на стимуляцию кломифеном, или же выраженном антиэстрогенном периферическом эффекте кломифена. После применения кломифена цитрата по стандартной схеме на 6-7 день цикла назначают препараты, со-

Рис. 13 Эффективность применения кломифена цитрата при СПЯ (количество наступивших беременностей)



# СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Кломифена цитрат — препарат выбора для стимуляции овуляции при СПЯ

Предварительная терапия метформином улучшает результаты стимуляции овуляции кломифеном цитратом.

Предшествующая терапия КОК увеличивает частоту наступления беременности при резистентности к монотерапии кломифеном цитратом.

Терапия дексаметазоном улучшает результаты стимуляции овуляции кломифеном цитратом, увеличивая частоту наступления беременности

держашие ФСГ (Пурегон) по 75-150 МЕ 1 раз в день ежедневно, в одно и то же время суток. Далее под контролем УЗИ проводится оценка адекватности дозы и при наличии зрелого фолликула (18-20 мм в диаметре) и толщине эндометрия не менее 8 мм вводят однократно 10 000 МЕ ХГЧ.

Так как 20% женщин не отвечают на назначение кломифена цитрата овуляцией (т.е. являются кломифен-резистентными), применение препаратов, содержащих ФСГ (Пурегон), приводит к восстановлению овуляции у кломифен-резистентных женщин в 95% случаев. Стимуляция овуляции гонадотропинами показана при отсутствии адекватного фолликулогенеза после стимуляции кломифеном, то есть при доказанной кломифен-резистентности.

При применении гонадотропинов у пациенток с СПЯ стартовая

доза ФСГ низка и составляет 50 МЕ в день. Поддержание выбранной стартовой дозы в течение 14 дней в первом цикле и минимальное увеличение дозы ФСГ в последующих циклах (не более чем на 50% от начальной дозы) существенно снижает вероятность развития синдрома гиперстимуляции яичников. Стартовые ежедневные дозы ФСГ в 150 МЕ противопоказаны больным с СПЯ. Обязателен интенсивный УЗ-мониторинг, позволяющий снизить риск осложнений. Продолжительность терапии препаратами, содержащими ФСГ не должна превышать 6-ти овуляторных циклов.

Выбор аналогов ГнРГ [агонистов ГнРГ (лейпрорелин - люкрин-депо, трипторелин, гозерелин-ацетат) и антагонистов ГнРГ (центрореликс и ганиреликс)] у больных с СПЯ оправдан в случае слабого ответа на стимуляцию гонадотропинами, добавле-





ние в схему терапии аналогов не только не увеличивает частоту наступления беременности, но может увеличить риск развития синдрома гиперстимуляции яичников. При СПЯ более эффективно назначение аналогов ГнРГ в начале фолликулярной фазы цикла стимуляции.

Десенситизация гипофиза аналогами ГнРГ при резистентности к кломифена цитрату неэффективна.

Применение аналогов ГнРГ увеличивает частоту развития синдрома гиперстимуляции яичников средней и тяжелой степени.

Применение аналогов ГнРГ оправдано лишь при слабой эффективности гонадотропинов.

### **Препараты, модифицирующие чувствительность к инсулину.**

Четкая ассоциация между гиперинсулинемией и ановуляцией подтверждает необходимость снижения концентрации инсулина. Снижение массы тела помогает решить проблему, однако существует довольно заметная группа больных с гиперинсулинемией при нормальной массе тела. Итак, назначение препа-

ратов, позволяющих улучшить чувствительность к инсулину должно рассматриваться как один из методов подготовки восстановления фертильности.

*В соответствии с точками приложения действия препаратов, модифицирующих чувствительность к инсулину, препараты делят на две группы:*

- 1. Уменьшающие инсулино-резистентность, и, соответственно, повышающие чувствительность к инсулину. К ним относят бигуаниды (Сиофор), тиазолидиндионов (глитазоны) и D-chiro-inositol.*
- 2. Подавляющие всасывание углеводов в кишечнике — такие, как ингибиторы α-глюкозидазы и балластные вещества.*

**Бигуаниды** В настоящее время из всех препаратов группы бигуанидов применяется лишь метформин. Метформин (Сиофор) не влияет на секрецию инсулина, поэтому его эффекты принято обозначать не как истинно гипогликемические, а как антигипергликемические. Под воздействием метформина происходит увеличение чувствительности мышечной ткани к инсулину на 20-50%, его эффект в жировой ткани менее выражен. Метформин (Сиофор) подавля-

# СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Рис. 14 Механизм влияния метформина при стимуляции овуляции у больных СПЯ



ет печеночный глюконеогенез. Данный эффект обусловлен повышением чувствительности печеночных клеток к инсулину, угнетением в печени процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, увеличением синтеза гликогена. Метформин (Сиофор) — слабый аноректик, уменьшение потребления пищи ведет к снижению концентрации глюкозы и снижению избыточной массы тела за счет жировой ткани. Однако при СПЯ эффекта снижения массы тела не наблюдается, поэтому назначение его с целью снижения массы тела не имеет смысла.

Метформин (Сиофор) усиливает анаэробный гликолиз в тонкой кишке, что замедляет процесс

поступления глюкозы в кровь после приема пищи и снижает уровень постпрандиальной гипергликемии. За счет влияния на печеночные функции (подавление синтеза ЛПНП) метформин (Сиофор) улучшает соотношение липидных фракций. Нельзя полностью пренебрегать и его вторичным влиянием вследствие снижения базальной гликемии. В целом метформин лишь отчасти решает задачу преодоления инсулинорезистентности, устраняя ее преимущественно в печени и значительно слабее влияя на мышечную и жировую ткани.

Метформин (Сиофор) назначают 1-3 раза в сутки, максимальная доза не превышает 2,25 г. Повышение дозировки долж-



но происходить постепенно, с интервалом не менее 1 нед, что позволяет предупредить побочные реакции ЖКТ (дисфагия и металлический привкус). Препарат противопоказан во время беременности, но это не мешает назначать его с целью восстановления фертильности с последующей отменой при наступлении беременности. Ограничение наложено вследствие недостаточной изученности его безопасности у беременных (тератогенный эффект) отклонения в развитии детей.

**Глитазоны (тиазолидиндионы)** — синтетические лиганды PPAR $\gamma$ , которые располагаются преимущественно в ядрах клеток мышечной и жировой ткани, а также печени. Соединяясь с ядерными рецепторами PPAR $\gamma$ , глитазоны вызывают активацию в основном пострецепторного звена метаболизма углеводов и липидов. Другими словами, глитазоны потенцируют действие собственного эндогенного инсулина во всех периферических тканях, вторично снижая его базальную концентрацию в крови. Пиоглитазон назначают один раз в сутки, суточная доза 30 мг (максимум 45 мг). Необходим мониторинг уровня трансаминаз (АлАТ, АсАТ) во время лечения. Контроль за уровнем трансаминаз проводят до лечения, через 2 мес и в дальнейшем 1 раз в год.

Сенситайзеры к инсулину эффективно восстанавливают овуляцию в качестве монотерапии. Сенситайзеры к инсулину и кломифен потенцируют эффект друг друга при стимуляции овуляции и наступлении беременности.

### **Оперативное лечение.**

Основным методом хирургического лечения является лапароскопическая каутеризация яичников. После оперативного лечения происходит стойкое восстановление овуляции. Оперативное лечение лапаротомическим доступом сопровождается образованием спаечного процесса у 40-90% больных, поэтому, несмотря на то что восстановление овуляции происходит у подавляющего числа оперированных больных (80-90%), реально беременность наступает не более чем у 60%. Эндоскопические методы вследствие малой травматизации позволяют избежать обширного спаечного процесса. Вероятность наступления беременности после ЭКОЯ и при стимуляции гонадотропинами одинакова.

Оперативное лечение показано при отсутствии эффективности консервативных методов стимуляции овуляции.

## **Лечение гирсутизма и акне.**

Целью лечения андрогензависимой дерматопатии является стойкое снижение уровня андрогенов или предупреждение их воздействия на периферические органы. В настоящее время нет четкого лабораторного показателя, который может быть диагностическим критерием или позволяет количественно оценить результативность терапии. Методы оценки эффективности остаются качественными и поэтому субъективны.

## **Механизмы антиандрогенного действия**

- 1. Снижение продукции андрогенов.**
- 2. Увеличение связывания с транспортными белками плазмы.**

**3. Подавление периферической конверсии предшественников андрогенов в активные формы.**

**4. Конкурентное связывание с рецепторами андрогенов и блокирование клеточного ответа.**

Терапия андрогензависимой дерматопатии включает использование фармакологических и косметических средств. Для получения эффекта от лечения гирсутизма необходим довольно продолжительный период времени — не менее 6 мес, максимальный результат достигается через 9-12 мес. При лечении акне максимальный эффект достигается быстрее - через 2 мес лечения.

**Комбинированные оральные контрацептивы** остаются

*Таблица 10. Препараты, используемые для лечения гирсутизма*

1. Пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол и норгестимат, норгестрел, норэтиндрон), а также этинилэстрадиол и дроспиренон, ципротерона ацетат
2. Антиандрогены (ципротерона ацетат, спиронолактон, флутамид)
3. Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы (финастерид)
4. Агонисты ГнРГ
5. Кетоконазол
6. Топические препараты, замедляющие рост волос (эфлорнитина гидрохлорид)



одним из наиболее распространенных методов лечения гирсутизма и акне. Большинство КОК содержат этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента. Эстрогенный компонент подавляет синтез ЛГ, снижает синтез андрогенов в яичниках, независимо от дозы увеличивает уровень СССГ. Увеличение содержания СССГ, соответственно, снижает фракцию биодоступного тестостерона, и ее связывание с рецепторами андрогенов. Эстрогены оказывают прямое зависимое от дозы действие на функцию сальных желез. КОК зарегистрированы FDA как средство для лечения гирсутизма. Следует отметить возможность комбинации КОК (не содержащего ципротерона ацетата) с антиандрогенами. Наблюдаемый косметический эффект зависит от продолжительности терапии и практически не зависит от состава препаратов (этинилэстрадиол/дезогестрел или ципротерона ацетат).

**Ципротерона ацетат** — синтетическое производное 17-ОР с сильными прогестагенными свойствами. Антиандрогенное действие ципротерона ацетата основано на конкурентном связывании препарата с рецепторами андрогенов, что препятствует влиянию ДГТ и нивелирует проявления андрогензависимой дерматопии. Ципротерона ацетат обладает контрацептивным

эффектом вследствие подавления секреции гонадотропинов. Препарат используется как в качестве монотерапии (андрокур), так и в составе КОК (этинилэстрадиола 35 мг и ципротепрона ацетата 2 мг, диане-35).

**Флутамид** — мощный нестероидный препарат исключительно антиандрогенного действия. Основной метаболит флутамида (2-гидроксифлутамид) блокирует связывание ДГТ с собственными рецепторами андрогенов. В высоких дозах может также подавлять синтез и ускорять метаболизм андрогенов. Флутамид высокоэффективен при гирсутизме: 6-месячный курс терапии флутамидом приводит к нивелированию 80% проявлений гирсутизма, а спиронолактоном — только 30%

**Финастерид** — конкурентный ингибитор 2-го типа 5 $\alpha$ -редуктазы. Эффективность финастерида для лечения гирсутизма сравнима с действием спиронолактона.

*Применение антиандрогенов и ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы сопровождается высоким риском развития аномалий у детей мужского пола, поэтому во время его приема должна использоваться адекватная контрацепция.*

**Кетоконазол (низорал)** — производное имидазола. Препарат нарушает функционирование цитохрома P450, и тем самым угнетает синтез андрогенов в надпочечниках и яичниках. Однако у кетоконазола узкий терапевтический диапазон, при его приеме в терапевтических дозах отмечены случаи токсического гепатита.

**Эфлорнитина гидрохлорид (ваника)** необратимо подавляет активность фермента декарбоксилазы орнитина в коже. Результат достигается благодаря подавлению клеточного роста и синтеза полиаминов в фазе анагена или роста. Препарат выпускается в виде 13,9% крема, наносится на лицо 2 раза в день, результат заключается в подавлении роста волос, а не эпиляции.

Эффект наступает через 6-8 нед применения и не зависит от причины гирсутизма. Препарат действует локально, не поступает в кровь, при случайном проглатывании в неизменном виде выводится почками. После прекращения применения прежняя интенсивность роста волос восстанавливается через 8 нед. Возможна его комбинация с любыми другими препаратами или методами удаления волос. Ограничениями применения является беременность, так как клинические исследования его безопасности у беременных не проводилось.

Механические средства удаления нежелательных волос должны дополнять фармакологическую терапию гирсутизма (депиляция и лазерная эпиляция).

Наиболее эффективный препарат или антиандроген неизвестны, как и оптимальный косметический метод для лечения гирсутизма у больных с СПЯ.

Оптимальным способом лечения гирсутизма при СПЯ является сочетание различных методов.



## Лечение метаболических нарушений.

Ранее основная цель лечения больных с СПЯ заключалась в восстановлении фертильности и коррекции косметических проблем. Однако изменение представлений о механизмах развития заболевания и сочетание СПЯ с нарушением обмена липидов и глюкозы привели к изменению алгоритма обследования и тактики лечения больных. Исходя из современных представлений о принципиальной роли инсулинорезистентности в развитии СПЯ и сопряженных метаболических нарушений, предполагается, что уменьшение инсулинорезистентности и гиперинсулинемии может благоприятно повлиять на течение заболевания и отдалить манифестацию СД 2 типа.

Поскольку у большинства пациентов с СПЯ имеется ожирение, играющее важнейшую роль в механизмах развития инсулинорезистентности, то трудно переоценить роль снижения массы тела в лечении этого заболевания. Умеренное снижение массы тела позволяет эффективно предупредить развитие СД 2-го типа у больных с ожирением и НТГ. Рекомендации по снижению массы тела стандартны, и не имеют каких либо специфических особенностей у больных СПЯ (ведение дневника самоконтроля, ограничение калорийности

питания, увеличение физической активности). Снизить массу тела сложно, но еще сложнее удерживать достигнутый вес. В тех случаях, когда мероприятия по снижению энергетической ценности рациона и увеличение физической активности не позволяют достичь желаемых результатов, назначают медикаментозную терапию такими препаратами, как **сибутрамин** и **орлистат**.

**Сибутрамин (меридиа)** - препарат центрального действия. Его фармакологическое действие заключается в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы. Вследствие такого двойного механизма действия сибутрамин оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса: усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи, снимает пищевую зависимость и способствует нормализации пищевого поведения. Сибутрамин увеличивает расход энергии (вследствие усиления термогенеза), уменьшает снижение скорости метаболизма, происходящее при похудении, помогая удержанию достигнутого результата.

Оптимальными суточными дозами сибутрамина, которые бе-

запасны и хорошо переносятся, являются 10 и 15 мг. Применение сибутрамина в сочетании с низкокалорийной диетой и изменением образа жизни в значительной степени повышает эффективность немедикаментозной терапии в снижении массы тела и последующего удержания достигнутых результатов.

## Постменопауза у больных с СПЯ в анамнезе.

В позднем репродуктивном периоде и перименопаузе почти 2/3 больных с проявлениями андрогензависимой дермопатии отмечают клинически явное улучшение. Основными клиническими проблемами при СПЯ в анамнезе являются высокий риск нарушений углеводного обмена и оптимальный выбор препаратов для ЗГТ. Ведущими механизмами развития отдаленных осложнений у больных СПЯ являются инсулинорезистентность и потенцирующее ее ожирение. Комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, объединены рамками метаболического синдрома. Фактически, СПЯ может расцениваться как частный случай метаболического синдрома: когда манифестация заболевания начинается именно с репродуктивных нарушений.

Система мероприятий и клинические рекомендации по ведению больных с СПЯ в анамнезе не разработаны, однако, учитывая высокий риск метаболических нарушений во многом для таких больных могут быть использованы рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Основной целью лечения больных с СПЯ в анамнезе является профилактика сопутствующих заболеваний и предупреждение их осложнений. Основной принцип лечения СПЯ - коррекция метаболических нарушений не имеет возрастных ограничений.

При верифицированном диагнозе СД 2 типа оправдано назначение сенситайзеров к инсулину (Сиофор или препараты класса глитазонов) или инсулинотерапии. Метформин (Сиофор) улучшает чувствительность к инсулину периферических тканей, снижает продукцию глюкозы печенью, замедляет всасывание углеводов в кишечнике и улучшает показатели липидного обмена. Рекомендуемая суточная доза метформина (Сиофор) от 1500 до 2500 мг/сут, длительность лечения 6-24 мес. Глитазоны эффективно снижающие секрецию инсулина и увеличивающие чувствительность периферических тканей, фактически снижают его содержание в крови. Основной целью лечения СД 2 типа у женщин с СПЯ в анам-



незе является предупреждение сосудистых осложнений.

Наиболее эффективным методом лечения климактерических расстройств является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). В период постменопаузы принципиально важно принятие решения о возможности и безопасности применения заместительной терапии половыми стероидами. Терапевтические мероприятия и выбор препарата определяются основными клиническими проблемами: длительностью постменопаузы, целью лечения и доминирующей клинической картиной: наличием ожирения, метаболических нарушений или гирсутизма. Как правило, степень выраженности гирсутизма в постменопаузе заметно снижается, и специфической терапии не требуется.

Показания к ЗГТ у больных СПЯ не отличаются от таковых для обычных женщин. Основной целью является лечение климактерического синдрома. Принцип назначения - начало терапии низкими дозами *натуральных* эстрогенов в перименопаузе или ранней постменопаузе.

При выборе препарата для ЗГТ лимитирующим фактором является наличие метаболических нарушений, в первую очередь высокий риск развития СД 2 типа. Очевидно, используемые препараты не должны оказывать нега-

тивного эффекта на углеводный и липидный обмены. В целом, приятным сюрпризом исследований HERS (2003) и PEPI (1998) стало позитивное влияние ЗГТ на показатели углеводного обмена (снижение заболеваемости СД 2 типа и уровня ИРИ). Несмотря на убедительно доказанное позитивное влияние ЗГТ на углеводный обмен, в настоящее время нет никаких показаний для их использования с целью профилактики СД 2 типа. Прогестины в составе препаратов для ЗГТ необходимы только для контроля состояния эндометрия, у женщин после гистерэктомии проводится монотерапия натуральными эстрогенами.

*ЗГТ не потенцирует нарушения углеводного обмена.*

*Позволяет сохранить привычное качество жизни.*

*Не приводит к увеличению массы тела.*

Естественно, что назначение эстрогенов, как у здоровых женщин, так и у больных с СПЯ в анамнезе в период пери- и постменопаузы является патогенетически обоснованным. Натуральные эстрогены, применяемые для ЗГТ не только не обладают гипергликемизирующим эффектом, длительное применение эстрогенов снижает риск перехода НТГ в СД 2 типа. При анализе влия-

ния прогестинов на метаболизм глюкозы выявлено, что для пациентов с высоким риском нарушений углеводного обмена его подбор принципиально важен. Такие прогестины, как дидрогестерон и дросперинон признаны нейтральными; в то время как левоноргестрел и медроксипрогестерона ацетат снижают чувствительность к инсулину. Однако при использовании комбинированных препаратов для ЗГТ, положительный эффект эстрогенов существенно превалирует над эффектами прогестинов.

Необходимость препаратов с периферической антиандрогенной активностью (финастерид) и ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы (флутамид) в постменопаузе остается на усмотрение врача. В принципе, возможна их комбинация с препаратами для ЗГТ, не обладающими антиандрогенным эффектом. В период перименопаузы, как правило, 2/3

больных с проявлениями андрогензависимой дерматопатии отмечают клинически явное улучшение. Сохранение проявлений гиперандрогении в периоде перименопаузы диктует необходимость выбора препаратов для ЗГТ с антиандрогенным эффектом прогестинового компонента климен (ципротерона ацетат).

Длительность курса может быть различной и зависит от времени появления и характера климактерических расстройств. В любом случае, с увеличением возраста меняются стратегические цели заместительной терапии половыми стероидами и снижаются дозировки эстрогенного компонента. Решение «за» или «против» начала терапии должна принять сама женщина, после обсуждения всех возможных перспектив с лечащим врачом (информированное согласие).

Таблица 11. Препараты для ЗГТ

## Препараты для ЗГТ с метаболически нейтральными прогестинами

### Перименопауза

фемостон 1/10 (1 мг 17 $\beta$ эстрадиола и 10 мг дидрогестерона)  
фемостон 2/10 (2 мг 17 $\beta$ эстрадиола и 10 мг дидрогестерона)

### Постменопауза

фемостон 1/5 (1 мг 17 $\beta$ эстрадиола и 5 мг дидрогестерона)  
климодиен (2 мг эстрадиола валерата и 2 мг дисногеста)  
анжелик (1 мг эстрадиола гемигидрата и 2 мг дросперинона)

## Препараты для ЗГТ с прогестинами, обладающими антиандрогенным эффектом

### Перименопауза

климен (2 мг эстрадиола валерата и 1 мг ципротерона ацетата)

### Постменопауза

-