

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ С УЧЕТОМ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

В статье рассматривается проблема репродуктивного здоровья больных с синдромом поликистозных яичников. В ней содержатся современные представления об этиопатогенезе данного заболевания, клинико-лабораторной характеристике больных, а также медикаментозных способах восстановления фертильности в зависимости от гормонального статуса и обменных нарушений у пациенток, страдающих данной патологией.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – наиболее частая эндокринная патология, встречающаяся у 15% женщин репродуктивного возраста, у 73% женщин с ановуляторным бесплодием и у 85% женщин с гирсутизмом [1]. СПЯ – гетерогенная патология, характеризующаяся ожирением, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, нарушением гонадотропной функции, увеличением размеров яичников и особенностями их морфологической структуры [2].

Длительное время изучение СПЯ ограничивалось вопросами терапии бесплодия, сопровождающего эту патологию. В начале 80-х годов появились данные о метаболических нарушениях у женщин, страдающих СПЯ. Эта проблема в настоящее время все больше привлекает внимание клиницистов и исследователей, поскольку речь идет о развитии гипергликемии, дислипидемии, гипертензии и связанных с ними такими заболеваниями, как инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). СПЯ часто способствует инсулинорезистентности (ИР), т.е. снижена инсулинозависимая утилизация глюкозы периферическими тканями. Результатом инсулинорезистентности является гиперинсулинемия, играющая важную роль в синтезе андрогенов яичниками. По современным представлениям синтез андрогенов в яичниках (в клетках тека и стромы) происходит под влиянием лютеинизирующего гормона (ЛГ), инсулина, синергичным ему действием инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1), активирующих фермент P450c17A, участвующий в синтезе тестостерона из предшественников (холестерол – прегненелон – прогестерон – 17ОН-прогестерон – андростендион – тестостерон). Понятно, что резистентность

к инсулину и как следствие гиперинсулинемия играют важную роль в избыточном образовании андрогенов и развитии СПЯ [3].

В последние годы были получены многочисленные данные о ведущей роли инсулинорезистентности в патогенезе атеросклероза, гипертензии, ожирения, ИНСД. Определена ключевая роль инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома, который включает компенсаторную гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе или ИНСД, висцеральный тип ожирения, артериальную гипертензию, дислипидемию и нарушения свертывающей системы крови [4].

В 1980 году Burghen и соавторы впервые описали взаимосвязь между гиперинсулинемией и гирсутизмом у женщин с СПЯ. Было доказано, что у женщин с СПЯ отмечается более высокая частота и степень инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. Все больше исследователей подтверждает роль гиперинсулинемии в патогенезе СПЯ и возникновении отдаленных осложнений.

Инсулинорезистентность является важным фактором патогенеза ИНСД. По данным ВОЗ нарушения толерантности к глюкозе или ИНСД выявлены у 40% женщин с СПЯ и ожирением. Риск развития ИНСД при СПЯ в сочетании с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью в 7 раз выше, чем в популяции [5].

Инсулинорезистентность характерна практически для всех пациенток с СПЯ, независимо от массы тела. Согласно литературным данным, ожирение встречается у 35-60% больных с СПЯ, причем они чаще, чем худые пациентки, страдают ановуляцией и гирсутизмом. В результате многочисленных

исследований было доказано, что ожирение приводит к ухудшению клинического и эндокринного статуса пациенток с СПЯ. Причем большую роль играет не абсолютная масса тела, а характер распределения жировой ткани. Висцеральный тип ожирения усугубляет состояние инсулинорезистентности у женщин с СПЯ, что связано с биохимическими особенностями висцеральной жировой ткани: она очень чувствительна к липолитической стимуляции и слабо реагирует на антилиполитический эффект инсулина. Резистентность жировой ткани к инсулину проявляется неспособностью инсулина подавлять окисление липидов, приводящее к высвобождению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), что в свою очередь угнетает окисление глюкозы в мышцах и приводит к повышению образования в печени липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), что сопровождается снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). У женщин с СПЯ снижен уровень ЛПВП, повышено соотношение ЛПНП/ЛПВП и повышен уровень ТГ. Многочисленными исследованиями было показано, что увеличения массы тела в отдельности не может объяснить изменения в липидном обмене, так как при СПЯ эти изменения не коррелируют с массой тела. Вопрос о влиянии гиперандрогении и гиперинсулинемии на липидный обмен при СПЯ требует дальнейшего изучения.

В последние годы получены многочисленные данные о важной роли лептина в этиопатогенезе СПЯ. Лептин – продукт гена *ob* (ген ожирения), белок весом 17 кило Дальтон. Открыт в 1999 году, продуцируется адипоцитами в сытом состоянии. Общее количество лептина в организме прямо пропорционально массе жировой ткани, физиологически выше у женщин, чем у мужчин. Выработка лептина в адипоцитах стимулируется инсулином и в меньшей степени глюкокортикоидами и зависит от размеров жировых клеток. Лептин проникает в гипоталамус, избирательно рецептируется вентромедиальными ядрами и вызывает насыщение. Важнейший аспект нейроэндокринных механизмов регуляции массы тела состоит в том,

что под влиянием лептина в центрах голода уменьшается выработка *У*. Лептин стимулирует продукцию контррегуляторного по отношению к нейропептиду *У*, глюкогонотропного пептида-1, подавляющего аппетит и пищевое поведение. Нейропептид *У* регулирует аппетит через центральные и периферические механизмы. Сигнал для контроля поступления пищи связан с лептином, который модулирует активность пептидов в гипоталамусе [6]. Однако, роль лептина при ожирении у женщин с СПЯ требует дальнейшего изучения.

#### **Цель исследования**

Разработать методы лечения синдрома поликистозных яичников на основании изучения гормонального статуса и метаболических нарушений.

#### **Задачи исследования**

1. Определить гормональный статус у больных с синдромом поликистозных яичников.
2. Изучить метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников, позволяющие обосновать терапию данной патологии, в зависимости от гормонального статуса.

#### **Материал и методы исследования**

Под нашим наблюдением находилось 44 женщины с СПЯ в возрасте от 20 до 30 лет. Были собраны подробный анамнез и жалобы больных, данные объективного осмотра (оценивались степень ожирения с учетом их индекса массы тела (ИМТ), тип ожирения с использованием отношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), степень выраженности гирсутизма по шкале Ферримана-Голлвея), данные тестов функциональной диагностики (ТДФ), гинекологического осмотра, клинического и биохимического исследования крови. Всем женщинам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза, обзорная краниография. Проводилось исследование содержания в сыворотке крови концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстради-

ола, прогестерона, тестостерона методом иммуноферментного анализа; определение концентрации лептина методом, основанным на принципах прямого твердофазного иммуноферментного анализа на 5-7 день самостоятельного или индуцированного менструального цикла. Выявление инсулинорезистентности проводилось на основании определения базальной и стимулированной концентрации глюкозы в сыворотке крови при проведении теста толерантности к глюкозе. У всех обследуемых определялось содержание в сыворотке крови в-липопротеидов и холестерина. Все больные были проконсультированы эндокринологом.

Всем больным с метаболическими нарушениями назначали комплексную консервативную терапию, включая гормональную – Диане-35, стимуляцию овуляции; коррекцию метаболических нарушений, у 4-х пациенток применяли парлодел, учитывая выявленную гиперпролактинемию.

#### Результаты и обсуждение

Из анамнеза – позднее менархе у 13,6% больных, нарушение менструального цикла по типу вторичной олигоменореи у 43,2% больных, у 9,1% - вторичная аменорея. Из живущих регулярно половой жизнью 29-ти женщин беременность имела место у 12, в 7 случаях завершилась самопроизвольным выкидышем до 7 недель, 5 беременностей прерваны искусственным абортom. У всех женщин с нарушением менструального цикла (65,9%) проводилась медикаментозная регуляция менархеподобных кровотоков в течение последних двух лет среднечрезвычайными оральными контрацептивами (ОК), стимуляция овуляции медикаментозно ни у кого не использовалась. При обследовании выявлены: гирсутизм – у 31,8% женщин, акне, стрии - у 20,5% пациенток. У 11,4% женщин наблюдалось ожирение 1 степени, у 6,8% - 2 степени, избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9) – у 18,2% больных. По тестам функциональной диагностики и ультразвуковому исследованию ановуляция имела место у 68,2% больных, у 15,9% – овуляторные циклы с недостаточностью лютеиновой фазы (ЛФ).

При УЗИ органов малого таза выявлялись увеличенные в той или иной степени поликистозные яичники, гиперплазия эндометрия (м-эхо > 12 мм на 13-15 день менструального цикла) была отмечена у 18,2% больных.

Содержание гормонов в сыворотке крови больных с СПЯ представлено в таблице 1.

У 15,9% пациенток с избыточной массой тела выявлены нарушения липидного спектра крови по типу гиперхолестеринемии, повышенного уровня в-липопротеидов. Нарушение толерантности к глюкозе наблюдалось у 15,9% больных, из них нормальная масса тела у 4,5% , избыточная – у 11,4%. Из проконсультированных эндокринологом 40 женщин (90,9%) диффузный зоб 1 степени выявлен у одной; гиперплазия щитовидной железы 1 степени, гипотиреоз - у четырех, аутоиммунный тиреоидит 1 степени – у одной.

У больных с синдромом поликистозных яичников с нормальной массой тела (ИМТ 20-24,9) отмечен нормальный или несколько сниженный уровень ФСГ, повышенный уровень ЛГ, тестостерон – на верхней границе нормы, эстрадиол и пролактин в пределах нормы. Выявленные изменения гормонального статуса у пациенток с СПЯ с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9) и ожирением (снижение уровня ФСГ, нормальный или повышенный уровень ЛГ, соотношение ЛГ/ФСГ>3, повышенный уровень эстрадиола, легкая ги-

Таблица 1. Содержания гормонов в сыворотке крови

Определяемый гормон	Уровень
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), мМЕ/л	0,5-8,4
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), мМЕ/л	3,5-16,7
Эстрадиол, пг/мл	10,0-78,6
Прогестерон, нмоль/л	0,8-10,6
Тестостерон, нмоль/л	1,9-4,2
Пролактин, мМЕ/л	98,6-906,1

Таблица 2. Содержание лептина в сыворотке крови.

	уровень
ИМИМТ (20-24,9)	16,5±3,9 нг/мл
ИИМТ (25-29,9)	41,36±4,4 нг/мл*
ИМТ > 30	57,1±5,51 нг/мл*

\*-достоверное различие p<0,05

перпролактинемия, тестостерон незначительно увеличен или на верхней границе нормы), вероятнее всего объясняются повышением уровня метаболитических эстрогенов.

В результате исследования установлено, что уровень лептина увеличивается по мере нарастания массы тела. Данные представлены в таблице 2.

Аналогичная тенденция получена при выявлении инсулинорезистентности. У 7,4% женщин с нарушением толерантности к глюкозе содержание лептина составило 61,53 нг/мл (ИМТ 29,6) и 74,45 нг/мл (ИМТ 38,9); у 3,7% - 23,22 нг/мл (ИМТ 19). У пациенток с СПЯ с выявленной по УЗИ гиперплазией эндометрия у 7,4% женщин с нормальной массой тела уровень лептина достигал 6,65 нг/мл; с ожирением 1 ст. – 55,61 нг/мл; с ожирением 2 ст. – 28,31 нг/мл.

Лечебная тактика во многом зависит от заинтересованности пациентки в беременности. На 1-м этапе лечения проводилась нормализация метаболитических нарушений, на 2-м – гормональная терапия (Диане-35), стимуляция овуляции кломифеном. Основным принципом метаболитической терапии у больных с ожирением явилась редуциционная и физические нагрузки, также проводилось лечение сиофором. Отмечалось снижение концентрации ЛГ в сыворотке крови до 6,7-10,3 мМЕ/л, тестостерона до 2,0-2,75 нмоль/л и лептина до 23,31-37,29 нг/мл, что клинически проявилось установлением ре-

гулярного менструального цикла. Стимуляция овуляции кломифеном и/или гонадотропинами способствовало восстановлению овуляции у 67,8%, фертильности – у 46,4% пациенток с нормальной массой тела. У больных с СПЯ с ожирением овуляция восстановилась у 37,5%; фертильность ни у одной из пациенток. В результате неэффективности консервативной терапии бесплодия у 37,5% проводилось хирургическое лечение – лапароскопическая резекция или каутеризация яичников.

### Выводы

1. У пациенток с ИМТ в пределах (20-24,9) отмечается повышенный уровень ЛГ при нормальном уровне ФСГ в сыворотке крови (ЛГ/ФСГ>3), уровень лептина в сыворотке крови увеличивается по мере нарастания массы тела.

2. Инсулинорезистентность является важным звеном в патогенезе развития метаболитического синдрома, который в свою очередь при СПЯ уточняет патогенетические механизмы данной патологии и предлагает пути воздействия для восстановления функции яичников и, что не менее важно, профилактики ССЗ, ИНСД.

3. Патогенетически обоснованная, поэтапная терапия с учетом эндокринно-метаболитических особенностей заболевания способствует восстановлению репродуктивного здоровья пациенток с СПЯ.

### Список использованной литературы:

1. Waterworth D.M., Bennet S.T. et al Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome // Lancet. 1997.- Vol. 349. P. 986-990.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: Медицинское информационное агенство, 1997,- 188с
3. Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Эпидемиология нарушенной толерантности к глюкозе // Проблемы эндокринологии, 1999.- №2.
4. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б. Ановуляция и инсулинорезистентность. М.: Издательская группа «ГЭО-ТАР-Медиа», 2006,-106с
5. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Медицинское информационное агенство, 1998,-95с.
6. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis // Endocr. Rev. - 1997. – Vol. 18061.- P. 774-800.