

Синдром поликистозных яичников.

Управление рисками, или риск-менеджмент

О. А. Белодед

Кафедра акушерства, гинекологии и онкогинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования,
Медицинский центр «Молекула», г. Харьков

Резюме

В последнее время осуществлено множество исследований, посвященных синдрому поликистозных яичников (СПКЯ), его патогенезу, методам диагностики и лечения. Они самым существенным образом изменили отношение к проблеме. Аббревиатура осталась той же — СПКЯ, однако теперь складывается представление об этом заболевании как о многоликом симптомо-комплексе с разнообразными фенотипами. СПКЯ — междисциплинарная проблема. Сейчас все больше внимания уделяется методам профилактики и составлению индивидуальных программ ведения женщин с СПКЯ. Модификация образа жизни, питания — основа повышения качества жизни таких пациенток. В июле 2018 года Centre for Research Excellence in PCOS (Австралия) общественности были представлены новые рекомендации, основанные на доказательных данных в области СПКЯ, — International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS, 2018).

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, патогенез, диагностика, лечение.

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. RISK MANAGEMENT

О. А. Beloded

Department of Obstetrics, Gynecology and Oncogynecology of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
Medical Center "Molecule", Kharkiv

Resume

Many studies, which are devoted to polycystic ovary syndrome (PCOS), its pathogenesis, methods of diagnosis and treatment have been recently analyzed. Many views have changed in the most significant way. The abbreviation remained the same – PCOS, but now there is an idea of this disease as a multifaceted symptom complex with a variety of phenotypes. PCOS is an interdisciplinary problem. Now more attention is paid to methods of prevention and preparation of individual programs for management of women with PCOS. Modification of lifestyle, nutrition - this is the basis for improving the quality of life of these patients. In July 2018, the Australian Center for Research Excellence in PCOS provided the public with new recommendations based on evidence in the field of polycystic ovary syndrome. International evidence-based guideline for the assessment and management of the polycystic ovary syndrome (PCOS, 2018). The article presents a clinical case from our own practice.

Key words: polycystic ovary syndrome, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — одна из самых распространенных в гинекологии форм эндокринопатий у женщин. Заболевание обусловлено как наследственными факторами, так и факторами внешней среды [1]. Закономерности наследования этого заболевания окончательно не изучены, однако с учётом клинико-лабораторной неоднородности синдром, скорее всего, имеет полигенный или многофакторный тип наследования. Показатели встречаемости СПКЯ зависят от возраста, используемых критериев диагностики и особенностей популяционной выборки. Например, когда у женщин имеются нарушения менструального цикла, частота выявления синдрома составляет 17,4–46,4 % случаев, при наличии кли-

нических проявлений гиперандрогении — 72,1–82%, при ановуляторном бесплодии — 55–91% случаев [2]. Статистические данные встречаемости СПКЯ в подростковом и менопаузальном периоде противоречивы, так как существуют определённые трудности в постановке диагноза.

Для многих женщин диагноз СПКЯ звучит как «очень страшное» заболевание, так как в его названии присутствует термин «поликистоз». На самом деле — это не опухолевое образование, без кист в яичниках, просто отмечаются множественные антральные фолликулы с нарушенным процессом развития и дифференцировки. Поэтому в будущем, возможно, изменится и его определение.

Риски СПКЯ

К сожалению, этот синдром сопровождается многими рисками, о которых женщины даже и не подозревают. СПКЯ сопровождается метаболической дисфункцией (которая вначале может и не определяться лабораторными методами диагностики), овуляторным бесплодием, раком эндометрия, развитием сердечно-сосудистых заболеваний и их негативных последствий, сахарным диабетом 2 типа, преждевременными родами, перинатальной смертностью, ночным апноэ, психическими расстройствами и другими серьёзными состояниями. При СПКЯ очень часто развивается нарушение жирового и углеводного обменов, что проявляется гиперинсули-



немией, нарушением толерантности к углеводам (инсулинорезистентностью). Можно сказать, что СПКЯ — это синдром рисков, требующий междисциплинарного подхода. В страховании существует популярный термин «риск-менеджмент» или «управление рисками». Это очень точно подходит и к СПКЯ. «Риск-менеджмент» или «управление рисками в переводе с английского — процесс управления, направленный на принятие и выполнение решений. Результатом этого процесса управления становится снижение вероятности возникновения неблагоприятного результата и минимизация возможных потерь.

Управление рисками имеет множество математических моделей, которые пока не применяются в медицине. Так, еще в 1738 году швейцарский математик Даниил Бернулли дополнил теорию вероятностей и показал, что в процессе принятия решения люди уделяют больше внимания размеру последствий, нежели их вероятности. Это привело к созданию кривой Фармера (кривой приемлемой вероятности рисков событий против их последствий, техникам вероятностной оценки риска (Probabilistic Risk Assessment, PRA), или вероятностной оценки безопасности (Probabilistic Safety Assessment, PSA). Если с этих позиций рассматривать СПКЯ, мы понимаем, что специалисты и пациенты порой не оценивают как вероятность, так и последствия рисков и обращают внимание лишь на лечение клинических симптомов: регуляция менструального цикла, бесплодие, акне, себорея, алопеция, гирсутизм.

Новые международные рекомендации менеджмента СПКЯ

Известно, что полная безопасность не может быть гарантирована никому, независимо от образа жизни. И все же, для женщин с СПКЯ необходимо разрабатывать действенные пожизненные программы управления рисками (риск-менеджмент), которые продлят жизнь и улучшат ее качество. Так, в июле 2018 года Австралийским Centre for Research Excellence in PCOS общест-

венности были представлены новые рекомендации, основанные на доказательных данных в области СПКЯ, — International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS, 2018). Этот документ заменил предыдущий, который был одобрен Австралийским National Health and Medical Research Council (NHMRC) еще в 2011 г. Новые рекомендации предложены в качестве основного международного руководящего документа, так как они подготовлены в тесном сотрудничестве со многими национальными и международными обществами/организациями, такими как Европейское общество по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Американское общество по репродуктивной медицине (ASRM), а также с более чем 30 другими, в том числе представляющими интересы пациенток с СПКЯ. Проектом управлял Project Board под эгидой Международного консультативного комитета, общее руководство осуществляет видный австралийский эксперт в области СПКЯ проф. Helena Teede.

В этом руководстве сделан акцент на долгосрочных стратегиях управления СПКЯ и профилактике метаболических и других последствий. Это особенно важно, так как правильное ведение женщин с СПКЯ — это также программа онкопрофилактики (рак эндометрия и яичников) и прегравидарной подготовки у женщин, которые планируют беременность. Риск развития СПКЯ повышается на 30–50% у пациенток с его семейным анамнезом [3, 4].

Скрининг и особенности диагностики СПКЯ

В настоящее время для диагностики СПКЯ используются критерии Национального института здоровья (NIH) США (1990) [5], пересмотренные в 2012 г.; согласованные критерии ASRM и ESHRE, принятые в Роттердаме [6], и критерии Общества по гиперандрогенниям и СПКЯ (AE-PCOS Society) [7].

Для постановки диагноза СПКЯ (исключение составляют подростки) необходимо наличие двух критериев из трех, а также исключение других заболеваний со сходной симптоматикой.

Критерии постановки диагноза СПКЯ (PCOS, 2018):

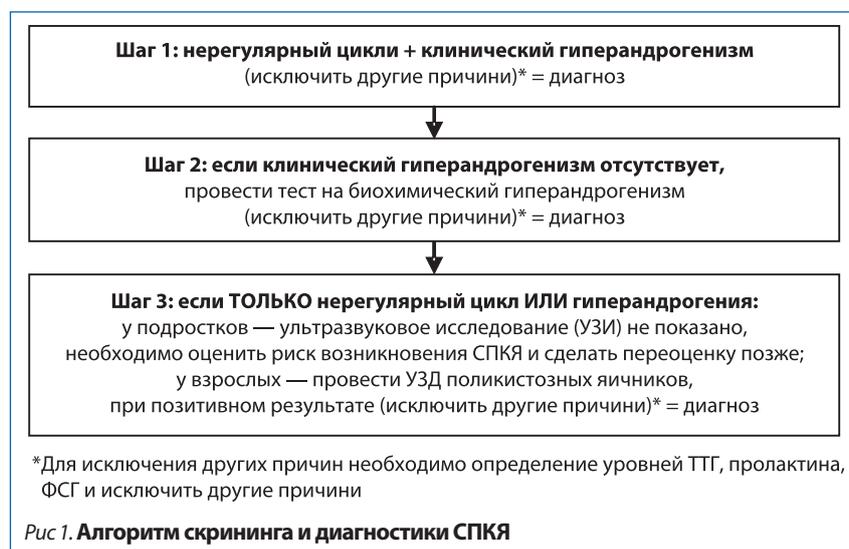
- дисфункция яичников (ановуляция), как правило, на фоне нерегулярного менструального цикла. Однако необходимо помнить о том, что ановуляция может быть и при регулярном менструальном цикле, поэтому ановуляция считается более значимой;
- гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая);
- ультразвуковые изменения яичников.

Алгоритм скрининга, диагностические критерии, оценка риска и возраста пациентки представлены на рисунке 1.

Итак, рассмотрим критерии постановки диагноза СПКЯ подробнее.

1. Ановуляция

Ановуляцию можно заподозрить по уровню прогестерона во 2 фазу цикла.



При сохраненном менструальном цикле необходимо измерение прогестерона в сыворотке крови на 20–24 день цикла, при снижении его ниже 3–4 нг/мл цикл считается ановуляторным [8]. О наличии хронической овуляторной дисфункции свидетельствует отсутствие овуляции в 2-х циклах из 3-х [7, 8].

Нерегулярный менструальный цикл:

- нормальный процесс в течение первого года после менархе (как часть переходного пубертатного периода):
- > 1 до < 3 лет после менархе: < 21 или > 45 дней;
- > 3 лет после менархе до перименопаузы: < 21 или > 35 дней или < 8 циклов в год;
- > 1 года после менархе — > 90 дней на один цикл;
- первичная аменорея в возрасте 15 лет или > 3 лет после телархе (развитие молочных желез).

2. Гиперандрогения (ГА)

Различают клиническую и/или биохимическую ГА.

При **клинической ГА** необходимо тщательное изучение анамнеза, выяснение наличия акне, алопеции, гирсутизма.

При **акне** общепринятые критерии оценки тяжести отсутствуют.

При **алопеции** необходима визуальная оценка Людвига. При развитии андрогензависимого выпадения волос наблюдается прогрессирующий переход терминальных волос в волосы, подобные пушковым (vellусоподобные), так называемая «миниатюризация» волосяных фолликулов. Терминальные волосы имеют средний диаметр более 0,06 мм, в то время как vellусоподобные — менее 0,03 мм. У здоровых людей процент vellуса и подобных ему по диаметру волос не должен превышать 20%, при андрогенной алопеции происходит увеличение данного показателя.

При **гирсутизме** (показатель Ферримана-Галлвея ≥ 4 –6) необходимо учитывать этнический признак вариабельности плотности волос (пушковые и терминальные волосы) и оценивать по терминальным: стержневым и пигментированным, имеющим 5 мм в длину и более. Распространенность

гирсутизма одинакова среди этнических групп, однако показатели степени тяжести по шкале Ферримана-Галлвея могут отличаться по этому признаку. У представительниц Юго-Восточной Азии диагностически значимо повышение суммы баллов по шкале Ферримана-Галлвея более 3.

Самолечение, косметологические процедуры могут осложнять оценку акне и гирсутизма.

Оценка **биохимической ГА** наиболее полезна для диагностика СПКЯ и/или фенотипа, когда клинические признаки ГА (в частности, гирсутизм) неясны или отсутствуют. Уровень гормонов не определяется на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК), а только через 3 месяца после их отмены.

Какие гормоны необходимо определять в первую фазу менструального цикла?

Антимюллеров гормон (АМГ) с целью постановки диагноза СПКЯ не определяется. Однако его уровень при комплексной оценке с фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) и эстрадиолом на 3–5 день менструального цикла имеет определенную прогностическую значимость при лечении бесплодия. Также за последние годы получены интересные данные о влиянии повышенных концентраций АМГ на репродуктивный прогноз. Повышенный в 2–3 раза уровень АМГ при СПКЯ может быть причиной фолликулярной резистентности к ФСГ в яичниках (снижается чувствительность к ФСГ отдельных фолликулов яичников и блокируется превращение андрогенов в эстрогены посредством ингибирования активности ароматазы, тем самым дополнительно усугубляется ГА) [9].

Повышение уровня циркулирующего АМГ возникает не только вследствие увеличения количества мелких антральных фолликулов, вырабатывающих АМГ, но и благодаря повышенной секреции АМГ гранулёзой этих фолликулов [10].

У пациенток с ановуляторным фенотипом СПКЯ концентрации ФСГ, как правило, недостаточны для преодоления

ингибирования активности ароматазы АМГ в антральном фолликуле. Проводятся экспериментальные работы, направленные на снижение уровня АМГ с последующим анализом репродуктивных исходов, но это только начало исследований.

Определение свободного тестостерона и индекса свободных андрогенов

необходимо проводить используя высококачественные методы, такие как жидкостная или экстракционная хроматография, масс-спектрометрия (LCMS). Определение свободного тестостерона радиометрическим или иммуноферментным методом имеет слабую чувствительность и точность, поэтому рекомендуют определять индекс свободных андрогенов или индекс свободного тестостерона.

Определение уровней андростендиона и дегидроэпиандростерона

сульфата (DHEAS) не является основным для постановки диагноза СПКЯ, однако важно для определения источника гиперандрогении. Оно обеспечивает ограниченную дополнительную информацию в диагностике СПКЯ (врожденная дисфункция коры надпочечников, опухоль надпочечников, синдром или болезнь Иценко-Кушинга). Определение этих гормонов оправдано, когда общий или свободный тестостерон не повышены.

Интерпретация уровней андрогенов должна основываться на контрольных диапазонах, используемых данной лабораторией, учитывая, что диапазоны для разных методов и лабораторий могут широко варьировать, при значительном повышении уровней андрогенов необходимо искать другую причину, например, опухоль надпочечников или яичников (однако некоторые андроген-секретирующие новообразования могут вызывать только незначительную или умеренную гиперандрогенемия).

17-гидроксипрогестон (17-ОН) определяется в раннюю фолликулиновую фазу с целью диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников, а кортизол в слюне в 23.00 — для скрининга синдрома или болезни Иценко-Кушинга. Если уровень 17-ОН больше 10 нмоль/л — врожденная дисфункция коры надпочечников (2—



10 нмоль/л — «серая» зона, требуется проведение вечерней пробы с синактеном, но он не зарегистрирован, разрешен только синактен-депо, однако для оценки проб с синактен-депо отсутствуют критерии).

Также при необходимости исследуют **гормоны щитовидной железы** (тиретропный, тироксин свободный, антитела к пероксидазе щитовидной железы).

3. Ультразвуковая диагностика (УЗД)

Ультразвук не должен использоваться для диагностики СПКЯ у женщин < 8 лет после менархе из-за особенностей мультифолликулярной структуры яичников на этом этапе жизни. Трансвагинальное ультразвуковое исследование предпочтительнее при диагностике СПКЯ у сексуально активных женщин при их согласии, трансабдоминальное УЗД проводят в ситуациях, когда противопоказаны КОК. При трансвагинальном УЗД подсчитывают все фолликулы диаметром от 2 до 9 мм, измеряют объем, а также оценивают толщину и структуру эндометрия в группах риска (своевременная диагностика его патологии). Нет необходимости индивидуально измерять толщину эндометрия всем женщинам с СПКЯ.

При использовании эндовагинальных ультразвуковых датчиков с полосой частот, которая включает 8 МГц, порог для СПКЯ — количество фолликулов в яичнике ≥ 20 и/или объем яичника ≥ 10 мл с двух сторон при отсутствии лютеиновых кист или доминантных фолликулов. При обнаружении доминантного фолликула (более 10 мм в диаметре) или желтого тела ультразвуковое исследование нужно повторить в следующем цикле.

При использовании более старой технологии (не 8 МГц) или абдоминальном сканировании порог для СПКЯ — объем любого яичника ≥ 10 мл (без подсчета количества фолликулов).

Итак, предпочтительно использование трансвагинального доступа, при регулярных менструациях — в ранней фолликулярной фазе, а при олиго/аменорее — в любое время либо на 3–5-й дни после менструации, индуцированной прогестероном.

У пациенток с нерегулярными менструальными циклами и гиперандрогенией для диагностики СПКЯ ультразвуковое исследование яичников не требуется, однако оно определяет полный фенотип СПКЯ.

Сейчас **выделение фенотипов СПКЯ** является обязательным (PCOS, 2018):

- фенотип А: гиперандрогения и/или гиперандрогенемия + овуляторная дисфункция (ановуляция) + УЗД изменения;
- фенотип В: гиперандрогения и/или гиперандрогенемия + овуляторная дисфункция (ановуляция);
- фенотип С: гиперандрогения и/или гиперандрогенемия + УЗД изменения;
- фенотип D: гиперандрогения и/или гиперандрогенемия + овуляторная дисфункция (ановуляция) + УЗД изменения.

Существуют определенные трудности в постановке **диагноза СПКЯ у подростков**, особенно при отсутствии эндокринологических заболеваний, которые сопровождаются гиперандрогенией. Это связано с тем, что нерегулярный менструальный цикл, акне, мультифолликулярные яичники, олигоановуляция — это физиологические особенности, характерные для данного возраста и становления репродуктивной системы. В этом возрасте главное — не допустить гипердиагностики (поэтому симптомы отслеживают во времени, необходимо наличие трех критериев из трех), ультразвуковое исследование рекомендуется проводится не раньше, чем через 8 лет после начала менархе (из-за особенностей мультифолликулярной структуры яичников на этом этапе жизни). Физиологически, в течение первого года после менархе, гормональные реакции не соответствуют репродуктивному возрасту. В течение второго года после менархе продолжительность примерно половины менструальных циклов колеблется в диапазоне 21–45 дней на фоне низкого уровня прогестерона [11].

Начало регулярных овуляторных циклов связано также с возрастом наступления менархе. Если менструация начинается до 12 лет, 50% циклов являются овуляторными в первый год, от 12 до 13 лет — до 50% циклов яв-

ляются овуляторными к третьему году, после 13 лет 50% циклов являются овуляторными к 4,5 годам. Большинство нерегулярных циклов может быть овуляторным через два года после менархе, причем 80% циклов находятся в пределах 21–45 дней. К третьему году после менархе — 95% овуляторные, однако могут оставаться нерегулярными до пятого года. В возрасте 18 лет более 50% девочек, которые имеют олиго/аменорею, имели ее и в 15 лет [12].

Нельзя забывать о возможных рисках, если диагноз СПКЯ у девушки подтвердится в будущем. Поэтому для подростков с признаками СПКЯ без однозначных диагностических критериев, для подростков с нерегулярным циклом и/или овуляторной дисфункцией (до назначения КОК) и/или с повышенной массой тела их состояние на данный момент определяется как «повышенный риск развития СПКЯ». Необходимо проводить оценку их состояния через 8 лет после менархе, также необходимо дать рекомендации по питанию, модификации образа жизни, и при необходимости, контролировать жировой и углеводный обмен.

Таким образом, необходимо индивидуально рассматривать сроки, методы диагностики и потенциальные последствия постановки/отсрочки в постановке диагноза СПКЯ у подростков. Терапия в группах риска может быть начата при нерегулярных циклах и без других диагностических критериев СПКЯ. Особенно важно формировать диспансерную группу или группы риска при подозрении на СПКЯ.

В менопаузальном периоде также существуют определенные трудности в диагностике СПКЯ. В этом периоде жизни диагноз СПКЯ можно считать вероятным при наличии гиперандрогении (в первую очередь, необходимо исключить андрогенсекретирующие опухоли и гипертекоз яичников) и/или в случае, если в репродуктивном возрасте был диагноз СПКЯ.

Своевременная постановка диагноза СПКЯ или формирование групп риска СПКЯ необходимо для создания программы профилактики или лечения не только гормональных, а и метаболических нарушений. При СПКЯ имеет



место частое сочетание гиперандрогении и инсулинорезистентности (ИР). При ИР наблюдается снижение реакции инсулин-чувствительных тканей на гормон инсулин при его достаточном уровне в крови. ИР обнаруживается у 30–70% больных с СПКЯ, имеющих избыточную массу или ожирение, а у пациенток с нормальной массой тела встречается в 20–25% случаев. В дальнейшем, при наличии у пациентки ИР возникает компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), которая является важным звеном патогенеза ГА. Существуют следующие **механизмы, согласно которым инсулин повышает синтез андрогенов в крови:**

- высокая концентрация инсулина в крови и лютеинизирующего гормона (ЛГ) напрямую воздействует на тека- и стромальные клетки яичников, что приводит к повышению синтеза андрогенов;
- избыток инсулина снижает уровень глобулина в печени, связывающего тестостерон, что приводит к повышению уровня свободных андрогенов в крови [13].

Особая роль — у жировой ткани, в которой под действием ароматаз в адипоцитах осуществляется внегонадный синтез андрогенов и эстрогенов, периферическая резистентность к инсулину также может быть результатом дисфункции адипоцитов. В будущем мы ожидаем результатов новых исследований о влиянии гормонов желудочно-кишечного тракта у женщин репродуктивного возраста на развитие СПКЯ и его прогноз. А сегодня установлено, что СПКЯ, ожирение, ИР и ГИ на фоне ожирения или нормальной массы тела приводят к эндокринно-метаболическим расстройствам, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, патологии эндометрия.

Управление рисками

Именно поэтому в рекомендациях PCOS 2018 большое внимание уделяется вопросам профилактики, которые можно назвать как управлением рисками (риск-менеджмент).

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и управление весом:

- у женщин с СПКЯ контроль веса — 1 раз в 6–12 месяцев;
- измерение веса, роста, ИМТ, окружность живота, соотношения окружность талии / окружность бедра (критерии ВОЗ), обязательно при первом визите;
- рекомендации женщинам контролировать свой вес;
- у всех женщины с СПКЯ необходимо оценивать факторы риска ССЗ;
- учитывать дополнительные факторы риска ССЗ — ожирение, курение, дислипидемию, гипертонию, нарушение толерантности к глюкозе, отсутствие физической активности;
- женщины с СПКЯ с избыточным весом и ожирением, независимо от возраста, должны сделать липидограмму (холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности и уровень триглицеридов);
- после этого частота измерения должна основываться на наличии гиперлипидемии и риска ССЗ;
- все женщины с СПКЯ должны измерять кровяное давление ежегодно или чаще при наличии рисков ССЗ;
- определение дислипидемии особенно актуально перед назначением КОК, так как ее наличие в сочетании с другими факторами риска осложнений ССЗ является ограничением к их назначению (Критерии преемственности контрацепции ВОЗ, 2015).

Особое внимание при СПКЯ необходимо уделять наличию обструктивного апноэ во сне и его связи с сердечно-сосудистыми рисками и последствиями. Не доказано, что уменьшение встречаемости обструктивного апноэ приводит к снижению сердечно-сосудистых катастроф, однако наличие этого состояния в сочетании с метаболическими нарушениями, сахарным диабетом 2 типа, клиническим атеросклерозом и/или патологией почек увеличивает риски ССЗ и их осложнений [14].

Поэтому необходимо вовремя выявлять симптомы обструктивного апноэ во сне: храп, ощущение «невывыпания» после пробуждения, сонливость днем, утомляемость как причина нарушения настроения. При подозрении на данное состояние в последующем может быть применена простая анкета («Берлинский опросник»). При

положительном результате — направление к специалисту.

Профилактика нарушений углеводного обмена и его последствий, в частности сахарного диабета 2 типа:

- у женщин с СПКЯ независимо от возраста риск развития этих состояний и заболеваний увеличен в 5 раз в Азии, в 4 раза в Северной и Южной Америке и в 3 раза в Европе;
- гликемический статус необходимо проверять у всех женщин с установленным диагнозом СПКЯ с последующим контролем 1 раз в 1–3 года (при наличии других факторов);
- оценивают: глюкозу натощак, глюкозотолерантный тест или гликозилированный гемоглобин;
- глюкозотолерантный тест обязательно рекомендуется женщинам высокой группы риска с СПКЯ, включая:
 - ИМТ > 25 кг/м², у Азиаток > 23 кг/м²;
 - нарушение толерантности к глюкозе или гестационный диабет в анамнезе, семейный анамнез сахарного диабета 2 типа;
 - гипертонию или этническую принадлежность высокого риска;
 - перед планированием беременности;
 - при постановке на учет и на 24–28 неделе беременности;
 - при лечении бесплодия у женщин с СПКЯ.

Существует еще одно грозное последствие СПКЯ — **рак эндометрия**. Врачи и женщины с СПКЯ должны знать о повышенном (в 2–6 раз) риске развития рака эндометрия до менопаузы, хотя абсолютный риск рака эндометрия у таких женщин остается относительно низким. Оптимальные методы профилактики гиперплазии эндометрия и рака эндометрия отсутствуют. Прагматический подход может включать терапию КОК или прогестинами у женщин с СПКЯ и с циклами более 90 дней.

Какие скрининговые мероприятия предлагаются для раннего выявления рисков рака эндометрия? Рутинное ультразвуковое исследование толщины эндометрия при СПКЯ не рекомендуется.

Однако выявление утолщения эндометрия при вагинальном УЗИ требует проведения биопсии эндометрия, на-



личие факторов риска рака эндометрия (длительная аменорея, аномальное маточное кровотечение, ожирение или избыточный вес) — вагинального УЗИ и биопсии эндометрия.

Лечение СПКЯ

Таким образом, СПКЯ — это состояние, которое всегда сопровождается не только гормональными, а и метаболическими нарушениями, что требует выработки пожизненного алгоритма ведения пациенток. Поэтому первым шагом в лечении СПКЯ должно быть информирование женщины о ее состоянии, рисках и о том, что здоровый образ жизни — это «не пустые слова», а ключ к долголетию и качественной жизни. Рекомендуемое лечение включает гормональные контрацептивные средства в качестве терапии первой линии для коррекции менструальных нарушений и гирсутизма/акне в сочетании с физическими занятиями и правильным питанием. Экспертная группа PCOS (2018) не рекомендует использование метформина в качестве терапии первой линии у всех женщин с СПКЯ, но этот препарат следует назначать пациенткам с диабетом 2 типа или нарушением толерантности к глюкозе, у которых не удастся достичь снижения массы тела с помощью диеты и физических занятий. Метформин также рекомендуется тем женщинам, которым противопоказаны гормональные контрацептивные средства, или они их по каким-то причинам не

переносят, или входят в группу риска по возникновению СД, избыточного веса и ожирения (рис. 2).

Итак, **КОК могут быть рекомендованы:**

- в репродуктивном возрасте для коррекции гиперандрогении и нерегулярного цикла;
- у подростков с доказанным СПКЯ для лечения гиперандрогении и дисменореи;
- у подростков с недоказанным СПКЯ (группа риска) для лечения гиперандрогении и дисменореи.

Препараты, содержащие 35 мг этинилэстрадиола с ципротерона ацетатом, не должны быть препаратами первой линии в связи с доказанным риском тромбозов.

Различные препараты КОК имеют схожую эффективность при лечении гирсутизма.

Самые низкие эффективные дозы эстрогена (например, 20–30 мкг этинилэстрадиола или эквивалент доз), препараты биоидентичного эстрогена требуют дальнейшего рассмотрения, оценки их эффективности, профиля метаболических рисков, побочных эффектов, стоимости и доступности. КОК назначают согласно критериям преемственности ВОЗ, показаниям и противопоказаниям (относительным и абсолютным) согласно инструкции. КОК могут сочетаться с метформином и/или антиандрогенами.

Перед назначением КОК обязательно необходимо учитывать специфические факторы риска СПКЯ: высокий ИМТ, гиперлипидемию, гипертонию.

Одним из наиболее удачных решений для терапии первой линии при гиперандрогенных дерматопатиях, акне, гирсутизме, СПКЯ является оригинальный КОК с хлормадинона ацетатом (ХМА) — Белара. В настоящее время с целью всестороннего изучения свойств ХМА выполнено более 1700 (!) исследований, в которые были вовлечены в общей сложности более 1 млн пациенток; в составе комбинированного эстроген-гестагенного средства его назначают в 40 странах мира. ХМА является производным натурального прогестерона, что объясняет не только его антиандрогенный эффект, а и относительную метаболическую нейтральность, незначительное влияние на частоту рисков венозных тромбозов. Белара обладает благоприятными лечебными эффектами, напоминая механизм действия стероидов:

- действует системно и на тканевом уровне на обмен андрогенов, метаболизм жиров и углеводов. Системное действие: уменьшается синтез андрогенов в яичниках и надпочечниках, в результате чего снижается их концентрация в крови; на тканевом уровне: уменьшается внегонадный синтез андрогенов, количество висцерального жира, повышается чувствительность мышечной ткани к действию инсулина за счет блокады 5-альфа-редуктазы I типа и нако-



- пление ХМА в жировой ткани;
- действует периферически на уровне рецепторов. Антиандрогенное действие за счет уменьшения количества андрогеновых рецепторов и изменения характера взаимодействия с ними. Также некоторое повышение чувствительности рецепторов к действию инсулина приводит к улучшению состояния при инсулинорезистентности, что объясняет метаболическую нейтральность на фоне антиандрогенного эффекта Белары;
 - изменяет передачу сигналов между клетками и внутри клеток, продуцирующих стероид (адипоциты, клетки ооцита и т.д.), что требует дальнейшего изучения и объясняет интерес к ХМА в настоящее время. ХМА не взаимодействует с ГСПС, не вытесняет из связи с ним тестостерон и, тем самым, не изменяет содержание свободной фракции этого андрогена в системном кровотоке. Это значит, что на концентрацию ГСПС при приеме указанной комбинации влияет только этинилэстрадиол, увеличивая его синтез, но не настолько, как это сделал бы препарат с иным гестагенным компонентом. Благодаря своим липофильным свойствам ХМА хорошо проникает в жировую ткань и частично депонируется.

По этой причине он длительно сохраняется в организме: период полувыведения составляет 36–39 ч. Накопление ХМА в жировой ткани, позитивное влияние на пищевое поведение (уменьшается аппетит) и на обмен липидов: снижение уровня липопротеинов низкой плотности — ЛПНП и увеличение уровня липопротеинов высокой плотности — ЛПВП объясняет, что на фоне приема Белары происходит уменьшение количества висцерального жира. Таким образом, к концу 7-дневного перерыва остаётся невыведенной около четверти последней дозы гестагена, что свидетельствует о минимальной остаточной антиандрогенной актив-

ности вещества. В связи с этим нельзя судить об антиандрогенной активности Белары, используя только данные теста Хершбергера, который характеризует антиандрогенную активность прогестинов только на уровне рецепторов, не учитывая влияния на обмен и синтез андрогенов в жировой ткани. В крупнейшем постмаркетинговом исследовании (данные для которого предоставили около 1600 гинекологов Германии) с участием 11638 пациенток, неудовлетворённых приёмом других гормональных контрацептивов по поводу акне/себореи и поэтому перешедших на ХМА-содержащий препарат, было показано, что длительное использование Белары не влияет на степень кардиоваскулярного риска и не вызывает ожирения. Снижение кардиоваскулярных рисков на фоне приема Белары, вероятно, происходит за счет уменьшения концентрации МР-2 в плазме у женщин с СПКЯ [Fatar M. et al., 2005; Vanden Borne S.W. et al., 2009]. Также на фоне приема Белары было подтверждено отсутствие негативного влияния препарата на инсулинорезистентность и липидный профиль, а также снижение риска тромбозов [Schneider J. et al., 2009].

Нельзя однозначно говорить о том, что применение КОК при СПКЯ повышает риск ВТЭ [Bird S.T. et al., 2012]. В исследованиях центров по контролю и профилактике заболеваний не было отмечено негативного влияния КОК, напротив, наблюдалось протективное действие данных препаратов. Благоприятный эффект КОК исследователи объясняют тем, что под их влиянием нормализуется соотношение ЛГ/ФСГ и уровень андрогенов, что оказывает положительное влияние на фибринолиз. Чтобы утверждать, что прием КОК на фоне СПКЯ повышает риск возникновения ВТЭ, необходимо проведение дополнительных исследований. Белара является достаточно изученной в этом вопросе, доказано, что

она обладает минимальным риском возникновения венозных тромбозов. Благодаря описанным особенностям ХМА его применение в составе Белары безопасно у женщин, имеющих предрасположенность к развитию инсулинорезистентности, метаболическим нарушениям на фоне гиперандрогении [Bouchard P., 2005]. Дополнительные преимущества Белары связаны с тем, что хлормадинаона ацетат в головном мозге, как и натуральный прогестерон, метаболизируется до одного и того же нейростероида — аллопрегнанолон.

Аллопрегнанолон является агонистом ГАМКа рецепторов, за счет чего и реализует свои положительные эффекты. Это особенно важно, так как при СПКЯ происходят изменения психологического статуса женщин, а применение препаратов с выраженным антиандрогенным эффектом может усугублять это состояние. Также Белара не оказывает отрицательного влияния на либидо.

Выводы

Метаболические нарушения у женщин с СПКЯ ведут к осложнениям беременности, а с возрастом — к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Синдром поликистозных яичников это диагноз исключения и предполагает выработку индивидуальных программ управления рисками возникновения заболеваний в разные периоды жизни. Управление рисками позволяет изменить качество жизни женщин с СПКЯ. Информирование и обучение врачей, женщин с СПКЯ, акцентирование их внимания на модификации образа жизни и питания позволяют предотвратить долгосрочные осложнения СПКЯ, включая метаболические нарушения и рак эндометрия, то есть те заболевания, которые можно выявлять и лечить на ранних стадиях.

Список литературы — в редакции

Поступила: 02.08.2018

Сведения об авторе

Ольга Александровна Белодед, к. мед. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и онкогинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, ведущий специалист кабинета патологии шейки матки областного центра онкологии, член Американской и международной ассоциации по кольпоскопии и цервикальной патологии (ASCCP и I.E.C.P.C.), глава Харьковского региона украинской ассоциации по кольпоскопии и цервикальной патологии (УАКЦК), директор Медицинский центра «Молекула», Лауреат премии «Фавориты Харькова» в номинации «Врач года-2018».

Адрес: 61000, г. Харьков, ул. Гоголя, 7



