

Л.М. Семенюк, М.Є. Яроцький

ДОМІНУВАННЯ АНДРОГЕНІВ І СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

Термін "синдром полікістозних яєчників" (СПКЯ) було затверджено 1984 року на одному із засідань ВООЗ. СПКЯ – патологія структури та функції яєчників, основними проявами якої є хронічна ановуляція та гіперандрогенія [1, 3]. Частота неплідності у жінок із цим захворюванням, за даними різних авторів, складає від 35% до 74%, частота гірсутизму – 17-83% [2-6].

1990 року рішенням Національного інституту здоров'я США було визначено, що провідними моментами у діагностиці СПКЯ є:

- порушення процесів овуляції;
- клінічні та лабораторні дані, що свідчать про гіперандрогенію;
- виключення інших захворювань, які супроводжуються гіперандрогенними станами (некласична форма вродженої гіперплазії кори надниркових залоз (ВГКН), андрогенсекретуючі пухлини, гіперпролактинемія, захворювання щитоподібної залози).

Згідно з протоколом робочої групи Товариства репродуктивної медицини, для встановлення діагнозу СПКЯ необхідно є наявність двох із трьох критеріїв:

- ановуляція або олігоовуляція;
- клінічні та біохімічні ознаки гіперандрогенії;
- полікістозні яєчники.

Крім цього, потрібно виключити інші причини гіперандрогенії [4, 5].

Полікістозні зміни яєчників у популяції за результатами ультразвукового дослідження (УЗД) визначаються у 22% жінок із регулярним менструальним циклом, тому критерії діагностики СПКЯ вимагають уточнення, оскільки ця патологія супроводжується метаболічним синдромом, домінуванням андрогенів, ановуляцією, неплідністю, ожирінням.

Питання етіопатогенезу СПКЯ наразі залишаються дискусійними [2, 7, 10]. Це багаточинникова патологія, з можливим генетичним де-

термінуванням, у патогенезі якої задіяно центральні механізми (гонадотропна функція гіпофіза), яєчникові чинники, екстраоваріальні ендокринні та метаболічні порушення, що визначають клінічну картину та морфологічні зміни яєчників [5, 6]. Клінічні ознаки СПКЯ можуть маніфестувати будь-коли: у період адренархе, у підлітковому та репродуктивному віці [1, 4, 6].

На підставі клінічних проявів виділяють 3 форми СПКЯ: типову (синдром Штейна-Левенталя), змішану (яєчничово-надниркову) та центральну (з вираженими симптомами порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи) [1, 2]. Основні клінічні симптоми СПКЯ включають порушення оваріально-менструального циклу, ановуляцію, неплідність, гірсутизм, ожиріння, двобічне збільшення яєчників. До головних діагностичних методів СПКЯ входять клінічні, гормональні, ультразвукові, лапароскопічні та патоморфологічні [4, 5].

У більшості хворих на СПКЯ в анамнезі відзначаються пізні або вчасні менархе, порушення менструального циклу за типом первинної або вторинної олігоменореї, у 10-15% випадків – дисфункціональні маткові кровотечі за рахунок гіперплазії ендометрію [4-8]. Часто має місце неплідність, переважно первинна, частота якої, за даними різних авторів, складає 71-98% [4, 5]. Вагітність самостійно настає зрідка та переривається за типом вагітності, що не розвивається; між вагітностями – тривалі періоди неплідності [2-6]. За даними тестів функціональної діагностики, в основному, виявляють ановуляцію та, іноді, овуляторні цикли з недостатністю лютеїнової фази (НЛФ).

Гірсутизм, ступінь якого визначається за шкалою Ферримана та Голлвея, трапляється у 45-60% випадків і практично завжди поєднується із підвищеним рівнем андрогенів яєчничового та/або надниркового походження. Стрії, акне, підвищена пігментація у ділянках вилиць, поти-

лиці та під пахвами, низький тембр голосу, раннє закриття зон росту, підвищена маса тіла відзначаються у 56,1% випадків серед пацієнток із діагнозом СПКЯ.

За результатами гормонального дослідження виявляється високий рівень тестостерону, підвищений рівень ЛГ. Рівень ФСГ може бути нормальним, але співвідношення ЛГ/ФСГ перевищує 2,5, рівень 17-КС збільшено. Підвищений рівень андрогенів виявляється у 73% пацієнток із СПКЯ. Поєднання зростання рівня яєчникових (Т) і надниркових (ДЕА, ДЕАС) андрогенів відзначається у 33% спостережень [1, 6].

Біохімічні характеристики плазми крові у хворих на СПКЯ включають підвищені рівні тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, знижений вміст ліпопротеїнів високої щільності. Пацієнтам із СПКЯ для виявлення метаболічних змін і діабету 2-го типу необхідно проводити визначення рівня глюкози у крові та глюкозо-толерантний тест [3, 5, 7].

За результатами УЗД діагностуються полікістозні яєчники. У більшості хворих (91%) визначаються зменшення передньо-заднього розміру матки з одночасним збільшенням розмірів та об'єму яєчників (98%). У 90% випадків яєчково-матковий індекс складає понад 3,5. Нерідко виявляються потовщення оболонки та множинні підкапсулярні кісти невеликих розмірів [4, 5].

Лапароскопічні ознаки СПКЯ включають збільшення розмірів яєчників, причому у 91% випадків двобічне; гладеньку, блискучу (100%), щільну та потовщену (97%) оболонку яєчника; виражений судинний малюнок на поверхні оболонки яєчника (100%); множинні підкапсулярні кісти невеликих розмірів, які просвічуються крізь оболонку яєчника та добре помітні на розрізі; відсутня вільна перитонеальна рідина у позаматковому просторі (85%) [7-10].

До морфологічних ознак СПКЯ належать збільшення кількості примордіальних, зріючих і кістозно атрезуючих фолікулів у 2-5 разів; відсутність жовтих тіл; склероз і потовщення капілярів (97%); потовщення білкової оболонки у 2 і більше разів (97%) [2-6].

Терапевтичні підходи до лікування СПКЯ залежать від вирішення питання про збереження репродуктивної функції у пацієнтки.

Перший етап терапії спрямовано на виявлення індивідуальних ендокринних порушень у

кожної пацієнтки з СПКЯ. Відповідно до виявлених змін пацієнти для подальшої терапії розподіляються на підгрупи залежно від провідної ендокринної проблеми.

За наявності нейроендокринних проявів, ожиріння, інсулінорезистентності лікування слід починати зі зниження маси тіла за допомогою дієти, фізичних навантажень, медикаментозних засобів, голкової рефлексотерапії. За наявності інсулінорезистентності застосовують препарати, дію яких спрямовано на підвищення чутливості тканин до інсуліну (метформін) протягом 3-6 місяців. Застосування метформіну у пацієнток із СПКЯ приводить до збільшення засвоєння глюкози тканинами, не спричинює гіпоглікемії. На тлі приймання даного препарату відбувається зменшення маси тіла на 4%, рівень андрогенів, за даними деяких авторів, знижується на 20%, ступінь гірсутизму не змінюється [3, 4]. Метформін регулює менструальний цикл, частота настання самостійної вагітності на тлі такої терапії складає близько 3-5% [5-9]. Протипоказаннями для проведення лікування метформіном є печінкова та ниркова недостатність, загроза розвитку молочнокислого діатезу.

За поєднання СПКЯ та гіперпролактинемії пацієнтам рекомендовано терапію агоністами дофаміну (бромокриптин, хінаголід, каберголін тощо) протягом 6 місяців під контролем рівня пролактину. За таких умов відновлення спонтанної овуляції та настання вагітності відбувається у 32-45% випадків [1, 2]. Жінкам, які не планують вагітності, показано механічну або внутрішньоматкову контрацепцію.

Пацієнтам із поєднанням яєчкової та надниркової гіперандрогенії на тлі СПКЯ призначають дексаметазон (доза залежить від рівня 17-ОН і ДГЕАС) протягом 6-12 місяців. Застосування глюкокортикоїдів приводить до настання вагітності у 18-20% випадків. [4-7]. Для корекції гормонального профілю та менструального циклу у пацієнток цієї групи доцільно використовувати комбіновані естроген-гестагенові препарати з антиандрогенною активністю. Естрогеновий компонент контрацептиву (діане-35) підсилює продукцію секс-стероїд-зв'язуючого глобуліну печінки (ССЗГ) і підвищує його рівень у крові, гестаген з антиандрогенним ефектом ципротерон-ацетат завдяки високій хімічній спо-

рідненості з тканинними білками – цитоплазматичними та ядерними рецепторами андрогенів запобігає взаємодії з ними тестостерону, андростерону та ДГТ. Наслідком такої дії є неможливість гормональної активації відповідних ланок ядерної ДНК та експресії специфічних генів, пригнічення синтезу білків і нуклеїнових кислот. На тлі тривалого використання діане-35 відзначається зниження гірсудного числа, оскільки зменшується вміст рецепторів андрогенів та активність 5 α -редуктази волосяних фолікулів. Позитивним ефектом тривалого використання діане-35 у жінок із СПКЯ є нормалізація розмірів яєчників, зменшення кількості та розмірів великих фолікулів і кіст, зниження вмісту в яєчниках сполучної тканини [5-9].

Після припинення застосування діане-35 настання вагітності за принципом "ребаунд-ефекту" відзначається у 6-10% випадків [3, 4]. Цей відсоток можна шляхом наступного застосування прямих і непрямих стимуляторів овуляції збільшити до 18-25% [5, 9].

Другий етап – відновлення овуляторної функції. Стимуляція овуляції проводиться із застосуванням кломіфену. У пацієнок із СПКЯ та гіперпролактинемією кломіфен слід призначати на тлі продовження приймання бромокриптину або його аналогів.

У жінок із гіперандрогенією надниркового генезу лікування починають із призначення кортикостероїдних препаратів, а стимуляцію овуляції кломіфеном проводять лише на тлі нормалізації рівня андрогенів [4-6]. Ефективність стимулюючої терапії сягає 60-75%, частота настання вагітності – 29-35%, практично не відрізняючись у пацієнок з нормо- та гіперандрогенією.

Подальший алгоритм обстеження таких пацієнок вимагає виключення супутньої патології малого таза, що її не було діагностовано перед початком гормональної терапії, проведення лапаро- та гістероскопії.

Пацієнок із відсутністю овуляції після проведення комплексного обстеження та неможливості корекції кломіфеном відносять до "кломіфен-резистентних", і вони потребують у подальшому використання прямих стимуляторів овуляції.

Третій етап лікування пацієнок із СПКЯ полягає у стимуляції овуляції комбінованими

препаратами людського менопаузного гонадотропіну (лМГ) і хоріонічного гонадотропіну або препаратами чистого ФСГ [4].

Сьогодні лікування проводиться за двома схемами: традиційною та у режимі низьких доз. Ефективність щодо настання овуляції та вагітності для обох підходів є практично однаковою: частота відновлення овуляції складає близько 70-85%, вагітності – 45-58% [5, 6].

Отже, слід відзначити, що комплексна діагностика СПКЯ та диференційовані підходи до усунення домінування андрогенів за цієї патології дозволяють досить успішно лікувати пацієнок із порушенням менструального циклу та відновлювати їх репродуктивну функцію.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Дубосарская З.М.* Репродуктивная гинекология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты) / З.М. Дубосарская, Ю.А. Дубосарская / Днепропетровск: Лира, 2008. – С. 229-261.
2. *Дубосарская З.М.* Теория и практика эндокринной гинекологии / З.М. Дубосарская, Ю.А. Дубосарская., Ю.М. Дука, В.Т. Нагорнюк / Днепропетровск: Лира, 2010. – С. 199-280.
3. *Манухин И.Б.* Клинические лекции по эндокринной гинекологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 174-189.
4. *Назаренко Т.А.* Синдром поликистозных яичников / Т.А. Назаренко / М.: МЕДпресс-информ, 2005. – С. 100-138.
5. *Овсянникова Т.В.* Эпидемиология бесплодного брака. Практическая гинекология / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской / М.: МЕДпресс-информ, 2001. – С. 341-382.
6. *Русакевич П.С.* Гиперандрогения в клинике невынашивания беременности (методические рекомендации) / П.С. Русакевич / Минск: БЕЛМАПО, 2007. – 33 с.
7. *Сидельникова В.М.* Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова / Москва: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 101-163.
8. *Сидельникова В.М.* Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих / М.: МИА. – 2010. – С. 95-136.
9. *Chronic Hyperandrogenic Anovulation* (ed. By Coelingh Bennik H.J.T. et al.) / New Jersey: 1991. – P. 13-19, 47-54.
10. *Kokaly W.* Treatment of hirsutism following long-term successful treatment with estrogen-progestogen combination / W. Kokaly, T.J. McKenna // *Clinical Endocrinol.* – 2000. – Vol. 52. – P. 378-382.

РЕЗЮМЕ

Доминирование андрогенов и синдром поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста
Л.М. Семенюк, Н.Е. Яроцкий

Описаны клинические проявления синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), подходы к его диагностике и лечению. Показано, что комплексная диагностика СПКЯ и дифференцированные подходы к коррекции доминирования андрогенов при этой патологии позволяют довольно успешно лечить пациенток с нарушениями менструального цикла и восстанавливать их репродуктивную функцию.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, доминирование андрогенов, репродуктивная функция.

SUMMARY

Dominance of androgens and polycystic ovary syndrome in women of reproductive age
L. Semenyuk, N. Yarotskiy

Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome (PCOS), approaches to its diagnosis and treatment are revealed. It is shown that a comprehensive diagnosis of PCOS and differentiated approaches to correcting androgen dominance in this pathology allow quite successfully to treat patients with menstrual irregularities and restore reproductive function.

Key words: polycystic ovary syndrome, androgen dominance, reproductive function.

Дата надходження до редакції 27.08.2013 р.