

УДК 618.11

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ
ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ**

Большкина Ю.С.

Студент

*Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н. П. Огарева*

Саранск, Россия

Радынова С.Б.

К. м. н., Доцент

*Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н. П. Огарева*

Саранск, Россия

Храмов А.А.

Студент

*Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н. П. Огарева,*

Саранск, Россия

Аннотация. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одно из наиболее изучаемых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста во всем мире, характеризующееся гиперандрогенией, нарушением менструального цикла и поликистозом яичников. СПКЯ занимает ведущее место в структуре эндокринного бесплодия у женщин репродуктивного возраста. Учитывая, что бесплодие в браке остается на достаточно высоком уровне, несмотря на современные достижения в области репродукции человека, необходимо тщательное изучение подходов к лечению синдрома поликистозных яичников и ассоциированных с ним состояний. Изучив и проанализировав актуальные

публикации, в данной статье мы предоставили текущие знания об особенностях течения и тактике ведения пациенток с СПКЯ и инсулинорезистентностью.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, овуляторная дисфункция, инсулинорезистентность, ожирение, бесплодие.

TACTICS OF MANAGING PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME AND INSULIN RESISTANCE

Bolkina Yu.S.

Student

National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev

Saransk, Russia

Radynova S.B.

K. M. N., Associate Professor

National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev

Saransk, Russia

Khramov A.A.

Student

National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev

Saransk, Russia

Annotation. Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is one of the most studied endocrine disorders in women of reproductive age worldwide, characterized by hyperandrogenism, menstrual cycle disorders and polycystic ovaries. PCOS takes the leading place in the structure of endocrine infertility in women of reproductive age. Considering that infertility in marriage remains at a rather high level in spite of the modern achievements in the field of human reproduction, the approaches to treatment of polycystic ovary syndrome and the conditions associated with it should be thoroughly studied. Having studied and analyzed relevant publications, in this article

we provided current knowledge about the features of the course and tactics of managing patients with PCOS and insulin resistance.

Keywords: polycystic ovary syndrome, ovulatory dysfunction, insulin resistance, obesity, infertility.

На сегодняшний день проблема поликистозных яичников имеет актуальную значимость, обусловленную, во-первых, высокой распространенностью в структуре эндокринного бесплодия, достигающей 55-91% [8]. Во-вторых, до сих пор нет единой точки зрения в вопросе об этиологии и патогенезе СПКЯ, несмотря на широкое обсуждение.

Синдром поликистозных яичников — мультифакториальная патология с вариабельной клинической симптоматикой, которая является общесоматической проблемой, определяющей репродуктивный потенциал женщины. Структурные изменения яичников, гиперандрогения и относительная гиперэстрогения определяют клиническую картину СПКЯ, а именно нарушение менструального цикла, гирсутизм и бесплодие.

СПКЯ характеризуется повышением концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) и его влиянием на тека-клетки и клетки стромы яичника, в результате которого увеличивается синтез андрогенов. Последние подвергаются периферическому превращению посредством ароматизации в эстрогены, а эстрогены в свою очередь поддерживают хроническую ановуляцию. Пониженный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) стимулирует рост фолликулов, однако их полного созревания и овуляции не наступает [2].

Одной из теорий развития СПКЯ является теория инсулинорезистентности, клиническим проявлением которой в большинстве случаев является наличие избыточной массы тела или ожирения [12]. Инсулинорезистентность выявляется у 50–70% женщин с СПКЯ и играет важную роль в патогенезе данной патологии — нарушая гипоталамо-гипофизарно-яичниковую взаимосвязь приводит к овуляторной дисфункции [6].
Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

Хотя инсулинорезистентность может быть у пациенток с СПКЯ и любой массой тела, она встречается практически у всех женщин с СПКЯ и ожирением, что является определяющим звеном при выборе тактики их ведения.

Современные подходы к лечению являются ключевыми в оказании эффективной помощи пациенткам, что позволяет улучшить результаты восстановления репродуктивной функции и профилактики отдаленных осложнений СПКЯ. Восстановление менструальной и генеративной функций можно добиться только на фоне нормализации массы тела. Ошибка врача – стимуляция овуляции на фоне ожирения [5].

В 2018 году в Польше было проведено исследование у тучных пременопаузальных женщин, которое показало, что снижение массы тела, независимо от метода лечения ожирения (гипокалорийная диета, метформин или орлистат), способствует повышению уровня инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), что приводит к улучшению инсулинорезистентности [19]. Это еще раз подтверждает, что начало лечения пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела должно начинаться с нормализации массы тела.

Очень важным является использование консервативных методов лечения, так как они имеют меньшую экономическую стоимость и более безопасны. У пациенток с СПКЯ и инсулинорезистентностью рекомендуется использовать терапевтическую модификацию образа жизни (ТМОЖ), включающую физические упражнения и редуциционную диету, что способствует снижению избыточной массы тела, нормализации менструальной функции и улучшению ряда метаболических показателей (преимущественно – углеводного обмена), однако ответ имеет индивидуальный характер [1]. Если ТМОЖ недостаточно эффективна, то рекомендуется использовать инсулиносенситайзеры. Наиболее изученным в этом вопросе является метформин. Следует помнить, что ожирение не всегда сочетается с инсулинорезистентностью, поэтому необходима ее диагностика на основании определения уровня инсулина в сыворотке крови и

проведения перорального глюкозотолерантного теста. Только в случае установления инсулинорезистентности необходимо назначать метформин.

Метформин – основной препарат, который позволяет скорректировать нарушения углеводного обмена, а также оказывает ряд плеiotропных эффектов, обуславливающих возможность применения препарата при метаболическом синдроме, ожирении, СПКЯ [3]. Препарат относится к группе бигуанидов, его действие направлено на уменьшение выраженности инсулинорезистентности и повышение чувствительности периферических рецепторов к инсулину в печени, мышцах и жировой ткани [10]. Метформин не влияет на количество инсулина в крови, но изменяет его фармакодинамику за счет снижения соотношения связанного инсулина к свободному и повышения соотношения инсулина к проинсулину.

Назначение метформина клинически значимо для метаболического здоровья, но динамика снижения массы тела на его фоне минимальна и составляет 1–5 кг в год. Поэтому в качестве монотерапии метформин может быть назначен женщинам с СПКЯ и инсулинорезистентностью с нормальной массой тела, а для лечения пациенток с СПКЯ и ожирением метформин рекомендован в качестве комбинированной терапии с другими препаратами, зарегистрированными для снижения массы тела [22]. Так, новый комбинированный препарат – редуксин форте представляет собой фиксированную комбинацию метформина (850 мг) и сибутрамина (10 или 15 мг) в одной таблетке. Его применение у пациенток с ожирением на фоне нарушений углеводного обмена позволяет не только добиться значимого снижения массы тела, но и одновременно воздействовать на чувствительность рецепторов к инсулину, и, как следствие, снижение гиперинсулинемии. В результате обеспечивается интенсификация метаболического контроля и повышается эффективность снижения массы тела и терапии ожирения в целом [3].

У пациенток с ИМТ ≥ 30 кг/м² возможна фармакотерапия ожирения, однако целесообразность ее рутинного применения при СПКЯ не поддерживается. В Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

настоящее время на российском фармацевтическом рынке широко применяются для лечения ожирения следующие препараты: сибутрамин, редуксин форте (комбинация метформина и сибутрамина), орлистат [3; 13; 14]. При ИМТ >40 кг/м² или >35 кг/м² при наличии осложнений, связанных с ожирением (гипертензия, дислипидемия, СД 2 типа, синдром обструктивного апноэ сна), рекомендуется применение бариатрической хирургии [1].

Бариатрическая хирургия изменяет пищеварительную систему пациента таким образом, чтобы организм потреблял значительно меньше калорий. После бариатрической операции организм расходует больше калорий, чем потребляет, что и приводит к стойкому снижению веса. При гастрощунтировании и продольной резекции желудка пациент меняет пищевое поведение, ему не хочется есть. Это связано с тем, что удаляется часть желудка, в котором продуцируется гормон грелин, отвечающий за чувство голода. Так объясняет основные принципы бариатрической хирургии Станкевич Владимир Романович – врач-хирург, член Российского Общества Бариатрических хирургов, Международной Федерации хирургии ожирения и метаболических расстройств в своем интервью [11].

Женщины, страдающие от нарушений менструального цикла или ановуляции, после бариатрических вмешательств имели нормализацию менструального цикла и у них увеличивалась частота наступления беременности, о чем свидетельствуют данные работ [18; 21; 23]. По мнению Irene Gonzalez, беременность после бариатрической хирургии безопасна как для матери, так и для плода. Однако существует достаточно данных, в которых сообщается, что женщины с предшествующим хирургическим лечением ожирения имеют повышенный риск рождения детей с недостаточной массой тела [17].

Пациенткам с СПКЯ, не заинтересованным в беременности, рекомендуются любые методы контрацепции с учетом критериев приемлемости. При применении комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) у

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

большинства пациенток с СПКЯ польза превышает риски. КГК не оказывают негативного влияния на фертильность пациентки в будущем [1]. При выборе КТГ следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим антиандрогенным эффектом.

Женщинам с СПКЯ, планирующим беременность проводят стимуляцию овуляции после коррекции метаболических нарушений [4]. Результаты исследований показали, что еще до начала лечения бесплодия у женщин с избыточным весом и ожирением необходимо реализовывать программу по снижению веса [7]. Таким образом лечение ожирения должно предшествовать индукции овуляции.

Первая линия лечения ановуляторного бесплодия при СПКЯ – консервативная терапия кломифена цитратом (КЦ). Он представляет собой антиэстрогенный препарат, однако в малых дозах усиливает выработку гонадотропных гормонов гипофиза и способствует созреванию фолликула. Немаловажным достоинством данного препарата является низкая вероятность развития такого грозного осложнения, как синдром гиперстимуляции яичников [4]. Однако, в некоторых западных странах от кломифена цитрата уже отошли, где ему на смену пришел летрозол.

Летрозол – высокоселективный нестероидный ингибитор ароматазы, действие которого реализуется за счет снижения биосинтеза эстрогенов и тем самым в совокупности с механизмом отрицательной обратной связи, приводит к повышению продукции гонадотропинов, росту фолликула и созреванию ооцита. Применение летрозола, в отличие от кломифена, не оказывает периферического антиэстрогенного эффекта на толщину эндометрия, что способствует nidации оплодотворенной яйцеклетки [9].

Вторая линия лечения ановуляторного бесплодия при СПКЯ при неэффективности терапии первой линии или отсутствии условий для ее применения: стимуляция овуляции гонадотропинами или лапароскопический дреллинг яичников.

Стимуляция овуляции гонадотропинами применяется при неэффективности кломифена цитрата. Однако при их использовании, особенно в сочетании с аналогами гонадотропин-рилизинг гормона, повышается риск развития гиперстимуляции яичников [4]. Применение гонадотропинов возможно только в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий.

Хирургическое лечение – лапароскопический дреллинг яичников (ЛДЯ). Наиболее вероятным механизмом действия ЛДЯ является деструкция фолликулов и стромы яичников, что вызывает уменьшение уровня сывороточных андрогенов и ингибинов, в результате чего происходит увеличение продукции ФСГ и вследствие этого восстановление овуляторной функции яичников. ЛДЯ также способствует увеличению кровотока в яичниках, что обеспечивает повышение доставки гонадотропинов. В ответ на ЛДЯ синтезируются местные факторы роста, в том числе ИФР-1, в дальнейшем способные усиливать действие ФСГ на фолликулогенез [20]. Лапароскопический дреллинг яичников – безопасный и эффективный метод индукции овуляции у женщин с бесплодием и СПКЯ. Частота наступления беременности аналогична таковой при терапевтических методах индукции овуляции. При этом меньший риск синдрома гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности делает дреллинг более предпочтительным, чем терапия гонадотропинами. Частота развития тяжелого спаечного процесса и преждевременной недостаточности яичников сводится к минимуму при правильной технике оперативного вмешательства [15]. Несмотря на это было проведено исследование, которое показало неблагоприятное влияние данного вида лечения на исходы ЭКО [16]. По результатам этого исследования, в группе женщин с ЛДЯ в анамнезе было изъято меньшее количество ооцитов, меньшее количество эмбрионов надлежащего качества и количество криоэмбрионов по сравнению с группой женщин с СПКЯ, но без ЛДЯ в анамнезе и с группой контроля. Частота наступления беременности также оказалась выше в группе без ЛДЯ в анамнезе.

Таким образом, определяя тактику ведения пациенток с СПКЯ и инсулинорезистентностью необходимо начать с лечения последней. Рекомендуется использовать ТМОЖ, включающую физические упражнения и диету, а также инсулиносенситайзеры и фармакотерапию ожирения. При ИМТ >40 кг/м² или >35 кг/м² при наличии осложнений, связанных с ожирением, рекомендуется применение бариатрической хирургии. Пациенткам с СПКЯ, не заинтересованным в беременности, рекомендуются любые методы контрацепции с учетом критериев приемлемости. Женщинам с СПКЯ, планирующим беременность проводят стимуляцию овуляции, после коррекции метаболических нарушений.

Библиографический список:

1. Адамян М.А., Григорян О.Р., Гринева Е.Н., Густова-рова Т.А., Дедов И.И., Демидова Т.Ю., Зайдиева Я.З., Карахалис Л.Ю., Лизнева Д.В., Мельниченко Г.А., Соболева Е.Л., Спиридонова Н.В., Суплотова Л.А., Сутурина Л.В., Тарасова М.А., Уварова Е.В., Филиппов О.С., Хамошина М.Б., Чернуха Г.Е., Шереметьева Е.В., Ярмолинская М.И. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). – М., 2015. – 22с.
2. Андреева Е.Н. Синдром поликистозных яичников: этиология, патогенез, диагностика и лечение: научно-практическое руководство / Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, И.И. Дедов – М.: ВИДАР, 2016. – 62 с.
3. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2020. - № 1. – С. 17-26.
4. Блесманович А.Е., Петров Ю.А., Алехина А.Г. Синдром поликистозных яичников: классика и современные нюансы // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. - №4. – С. 33-37.

5. Гинекология: национальное руководство / под. ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 704 с.

6. Ильина И.Ю. Особенности лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. - №4. – С. 254-259.

7. Коннон С.Р.Д., Союнов М.А. Бесплодие в эру ожирения: эпидемиология и методы его преодоления // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. - № 3. – С. 105-112.

8. Милеева Л.В., Алексанян Я.Н. Синдром поликистозных яичников как причина эндокринного бесплодия // Смоленский медицинский альманах. – 2019. - №1. – С. 194-195.

9. Морчиладзе А.З. Роль ингибитора ароматазы – летрозола в преодолении ановуляторного бесплодия // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. - №4. – С. 68-74.

10. Мохорт Т.В. Метформин: реальные и потенциальные клинические сценарии // Медицинские новости. – 2019. - №11 (302). С. – 20-28.

11. Станкевич В.Р. Бариатрическая хирургия // Клиническая практика. – 2018. - №1.

12. Сулейманова Н.М., Шамхалова И.А. К вопросу синдрома поликистозных яичников у женщин с метаболическими нарушениями и без них // Научные исследования. – 2018. - №4. – С. 55-57.

13. Тачкова О.А., Артымук Н.В., Сухова Н.А. Эффективность лечения ожирения у бесплодных женщин репродуктивного возраста с применением орлистата // МиД. – 2019. - №3. – С. 27-31.

14. Шишкова В.Н., Хадзегова А.Б., Ющук Е.Н. Сибутрамин в лечении ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2010. - №2. – С. 16-20.

15. Юсубова В.Р. Лапароскопический дреллинг яичников — «за» и «против» // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. - №2. – С. 68-72.

16. Cai J., Liu L., Sun L., Sha A., Jiang X., Ren J. Effects of previous ovarian drilling on cumulative ongoing pregnancy rates among patients with polycystic ovarian syndrome undergoing in vitro fertilization // International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 2016. - №134(3). – P. 272-277. doi:10.1016/j.ijgo.2016.03.008

17. González I., Lecube A., Rubio M.Á., García-Luna P.P. Pregnancy after bariatric surgery: improving outcomes for mother and child // International journal of women's health. – 2016. - №8. – P. 721-729. doi:10.2147/IJWH.S99970

18. Gosman G.G., King W.C., Schrope B., Steffen, K.J., Strain, G.W., Courcoulas, A.P., Flum, D.R., Pender, J.R., Simhan, H. N. Reproductive health of women electing bariatric surgery. // Fertility and sterility. – 2010 -№94(4). – P.1426-1431. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.08.028

19. Kujawska-Luczak, M., Szulinska, M., Skrypnik, D., Musialik, K., Swora-Cwynar, E., Kregielska-Narozna, M., Markuszewski, L., Grzymislawska, M., Bogdanski, P. The influence of orlistat, metformin and diet on serum levels of insulin-like growth factor-1 in obese women with and without insulin resistance // Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society. – 2018. - №69(5). doi:10.26402/jpp.2018.5.08

20. Lebbi I., Ben Temime R., Fadhlaoui A., Feki A. Ovarian Drilling in PCOS: Is it Really Useful?. // Frontiers in surgery. – 2015. - №2. doi:10.3389/fsurg.2015.00030

21. Magdaleno R. Jr., Pereira B.G., Chaim E.A., Turato E.R. Pregnancy after bariatric surgery: a current view of maternal, obstetrical and perinatal challenges. // Archives of gynecology and obstetrics. – 2012. - №285. – P. 559-566. doi:10.1007/s00404-011-2187-0

22. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms // Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. – 2014. - №21(5). – P. 323-329. doi:10.1097/MED.0000000000000095

23. Musella M., Milone M., Bellini M., Fernandez M.E., Fernandez L.M., Leongito M., Milone F. The potential role of intragastric balloon in the treatment of

obese-related infertility: personal experience // Obesity surgery. – 2011. - №21(4). – P. 426-430. doi:10.1007/s11695-010-0167-2

Оригинальность 91%