

## ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И НАРУШЕНИЕ РЕПРОДУКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Цель исследования** – провести анализ современных данных о влиянии инсулинорезистентности на нарушение репродуктивной функции женщины.

**Методология исследования.** При проведении обзора литературы использовались следующие базы данных: Elibrary.ru, Cochrane, Medline, PubMed, HINARY. Слова для поиска: «insulin resistance, polycystic ovary syndrome, infertility».

**Результаты и их обсуждение.** Обнаружено 329 публикаций (1977-2016 гг.). Критериям поиска соответствовали 138 публикаций (2000-2016 гг.). В исследовании проанализированы данные о влиянии инсулинорезистентности на нарушение репродуктивной функции женщины. Ановуляция и гиперандрогения, причиной которых является инсулинорезистентность, являются основными дефинициями синдрома поликистозных яичников.

**Заключение.** В обзоре представлена современная точка зрения диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников на этапе коррекции метаболических нарушений, регуляции цикла и лечения бесплодия, что важно для правильного понимания клинических задач.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инсулинорезистентность; синдром поликистозных яичников; бесплодие.

Shilova O.Yu., Gladkaya V.S.

Katanov Khakass State University, Abakan, Russia

### INSULIN RESISTANCE AND REPRODUCTIVE DAMAGE (LITERATURE REVIEW)

**Purpose of the study** – to conduct the analysis of current data on the effect of insulin resistance on the violation of women reproductive function.

**Methodology of the study.** In the literature review, the following databases were used: Elibrary.ru, Cochrane, Medline, PubMed, HINARY. The words for search were: «insulin resistance, polycystic ovary syndrome, infertility».

**Results and its discussion.** 329 publications (1977-2016) were found out. 138 publications corresponded to the search criteria from 2000 to 2016 years. The study analyzed the data on the effect of insulin resistance on the violation of the reproductive function of women. Anovulation and hyperandrogenism, the cause of which is insulin resistance, are the main definitions of the polycystic ovary syndrome.

**Conclusion.** The review presents a modern point of view on the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome at the stage of correction of metabolic disorders, regulation of the cycle and infertility treatment, which is important for proper understanding of clinical problems.

**KEY WORDS:** insulin resistance; polycystic ovarian syndrome; infertility.

С точки зрения эволюции, инсулинорезистентность (ИР) рассматривается как приспособительный механизм выживания в условиях недостатка пищи и может возникать как физиологическое явление. К развитию ИР предрасполагают многие физиологические или патологические состояния: пожилой или подростковый возраст; беременность; ночной сон; гиподинамия; ожирение; инфекция; стресс; голодание; уремия; цирроз печени; кетоацидоз; антитела, блокирующие рецепторы инсулина; эндокринные заболевания (синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитоз, тиреотоксикоз, гипотиреоз). Суточные, сезонные, возрастные, связанные с беременностью или болезнями колебания потребления пищи и расхода энергии требуют гомеостатической универсальности, в том числе способности изменять чувствительность к инсулину, что позволяет межклеточной мембране оптимизировать переменный приток питательных веществ [42, 43].

#### Корреспонденцию адресовать:

ГЛАДКАЯ Валентина Сергеевна,  
655017, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Вяткина, д. 16, кв. 12.  
Тел.: +7-913-541-35-04.  
E-mail: vgladkaya@mail.ru

При отсутствии внешних неблагоприятных факторов в виде избыточного питания, гиподинамии инсулинорезистентность носит транзиторный характер и не реализуется в метаболические нарушения. При избыточном потреблении углеводов включается физиологический механизм down-регуляции рецепторов инсулина, т.е. уменьшается число рецепторных мест к инсулину. В этих условиях проявляется генетически детерминированный пострецепторный дефект транспорта глюкозы, развивается резистентность тканей к инсулину и компенсаторный гиперинсулинизм [25, 42, 43, 45, 46].

Снижение количества связывающих рецепторных мест к инсулину в разных тканях происходит неодинаково. ИР затрагивает, в первую очередь, печень, мышечную и жировую ткани. Сохранившаяся чувствительность гормонопродуцирующих тканей яичников к инсулину в условиях его избытка приводит к развитию целого комплекса гормональных нарушений репродуктивной системы даже при отсутствии клинических и биохимических признаков ИР [6, 21, 28].

**Цель исследования** – провести анализ современных данных о влиянии инсулинорезистентности на нарушение репродуктивной функции женщины.

**Методология исследования** — при проведении обзора литературы использовались следующие базы данных: Elibrary.ru, Cochrane, Medline, PubMed, HINA-RY. Словами для поиска были: «insulin resistance, polycystic ovary syndrome, infertility».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время неоспоримым признано положение о том, что инсулинорезистентность лежит в основе некоторых гинекологических заболеваний, протекающих с хронической ановуляцией и гиперандрогенией [14, 34]. Наиболее часто встречающимися заболеваниями репродуктивной системы, этиопатогенетически связанными с гиперинсулинизмом, являются синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и гиперпластические процессы эндометрия. Овариальная дисфункция в виде хронической ановуляции встречается почти в 100 % случаев этих заболеваний: при СПКЯ является причиной бесплодия, при гиперпластических процессах эндометрия реализуется в абсолютную или относительную гиперэстрогению, что приводит в конечном итоге к развитию патологии эндометрия. Патогенетически обоснованное лечение пациенток этих групп предполагает не только назначение гормональных препаратов с целью регуляции менструального цикла, но и коррекцию патофизиологических процессов, сопровождающих инсулинорезистентность приводящих к овариальной дисфункции [8, 9, 34].

*Влияние инсулина на яичниковый стероидогенез* реализуется как через собственные рецепторы, так и опосредовано через рецепторы инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1). Инсулин стимулирует гормональную активность всех отделов яичника: гранулёзу, теку, строму, что приводит к повышению синтеза всех половых стероидов [1, 28]. Однако наиболее значимо влияние инсулина на повышение активности  $17\alpha$ -гидроксилазы и  $17\alpha$ -лиазы, ключевых ферментов биосинтеза андрогенов в яичниках. Активация стероидогенеза происходит ещё и за счёт повышения количества рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) в гранулёзе, вызванное гиперинсулинизмом. Ростовые эффекты инсулина на яичник проявляются в стимуляции интерстициальных клеток теки, что, помимо гиперандрогении, приводит к формированию поликистозной структуры и увеличению его объёма. Избыток андрогенов тормозит фолликулогенез, вызывая преждевременную атрезию фолликулов [21, 25].

Таким образом, яичниковый стероидогенез при инсулинорезистентности характеризуется избыточным образованием андрогенов, монотонным характером секреции эстрадиола ( $E_2$ ), не достигающим уровня

середины фолликулярной фазы здоровой женщины [1, 2, 6].

*Центральные механизмы действия инсулина* заключаются в сенсibilизации клеток гипофиза к действию гонадотропин-рилизинг гормона (Гн-РГ). Секреция ЛГ более чувствительна к его влиянию, кроме того, период полураспада ЛГ более продолжительный, чем у фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Следствием этого является дисбаланс гонадотропинов за счёт преимущественного повышения синтеза ЛГ. Это состояние усугубляется влиянием монотонного уровня яичниковых эстрогенов, сильнее тормозящих ФСГ. Высокий базальный уровень ЛГ, помимо избыточной стимуляции теки, тормозит развитие фолликулов, вызывая хроническую ановуляцию. Таким образом, влияние гиперинсулинизма на гонадотропную активность гипофиза состоит в повышении уровня секреции ЛГ, что приводит к усилению порочного круга, приводящего к ановуляции, олигоменореи, гиперандрогении, поликистозной морфологии яичников [1, 9].

*Периферические эффекты инсулина.* Помимо непосредственного действия на яичниковый стероидогенез, инсулин оказывает влияние на метаболизм андрогенов, снижая концентрацию глобулинов, связывающих половые стероиды (ГСПС) и (ИПФР-1). ГСПС — глобулин, связывающий половые стероиды, образуется в печени. Он вступает в связь с половыми гормонами, переводя их в транспортную (биологически неактивную) форму. Снижение количества ГСПС при инсулинорезистентности приводит к увеличению фракции биологически активных андрогенов, что усиливает андрогенизацию [1, 2, 7, 9].

ИПФР-1 относится к группе цитокинов, отвечающих за рост и дифференцировку клеток (ростовые эффекты). В организме белки-цитокнины оказывают короткодистанционное (ауто- и паракринное) действие, посредством которого реализуются многочисленные межклеточные связи. Повышение биодоступности ИПФР-1 происходит за счёт снижения уровня его связывающего белка. Также инсулин увеличивает количество рецепторов к ИПФР-1 в тканях яичника. Увеличение концентрации свободного ИПФР-1 в сочетании с дополнительной экспрессией рецепторов ИПФР-1 оказывает гонадотропинстимулирующий эффект на яичники, усиливая стероидогенез, в первую очередь, за счёт активного синтеза андрогенов интерстициальными клетками. Таким образом, периферические (ростовые) эффекты инсулина приводят к усилению яичниковой гиперандрогении [21, 25, 28].

В настоящее время связь между инсулинорезистентностью и СПКЯ является общепризнанной и встречается в этой группе пациенток в 2-3 раза чаще, чем в общей популяции. Установлено, что при СПКЯ инсулинорезистентность может иметь место как при по-

### Сведения об авторах:

ГЛАДКАЯ Валентина Сергеевна, врач акушер-гинеколог, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ХГУ им. Н.Ф. Катанова, г. Абакан, Республика Хакасия, Россия. E-mail: vgladkaya@mail.ru

ШИЛОВА Ольга Юрьевна, врач акушер-гинеколог, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ХГУ им. Н.Ф. Катанова, г. Абакан, Республика Хакасия, Россия. E-mail: olgashilovaa@mail.ru

вышенной, так и при нормальной массе тела [1, 4, 21, 28].

Рассмотренные выше особенности функционирования репродуктивной системы при ИР формируют типичный симптомокомплекс СПКЯ: хроническую ановуляцию, гиперандрогению, поликистозную морфологию яичников. Признанная большинством специалистов этиопатогенетическая зависимость синдрома поликистозных яичников от ИР трансформировала понимание СПКЯ из изолированной патологии репродукции в глобальную проблему здоровья [17, 18, 42, 43].

Не отрицая значение инсулинорезистентности в развитии СПКЯ, следует подчеркнуть, что основным маркером этого синдрома является гиперандрогения, а не ИР. По-видимому, механизмов формирования гиперандрогении значительно больше [6, 9, 21].

*Современные диагностические критерии СПКЯ* основаны на критериях Национального института здоровья США (NIH), (1990), пересмотренные в 2012 году; согласованные критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека, Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме (2003); критерии Общества по гиперандрогениям и СПКЯ (AE-PCOS Society) (2006) [16-18, 27, 29, 30, 36].

После пересмотра критериев NIH (1990) в 2012 году принято решение о предпочтительном использовании для постановки диагноза СПКЯ согласованных критериев ASRM/ESHRE (2003) с обязательным указанием клинических вариантов. Данный подход к диагностике СПКЯ поддерживается и Endocrine Society (США) (27).

#### *Клинические варианты СПКЯ:*

1. Гирсутизм, гиперандрогения, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ.
2. Гиперандрогения, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ.
3. Гирсутизм, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ.

4. Гирсутизм, гиперандрогения, олигоановуляция.
  5. Гирсутизм, олигоановуляция.
  6. Гиперандрогения, олигоановуляция.
  7. Гирсутизм, поликистозная морфология яичников по УЗИ.
  8. Гиперандрогения, поликистозная морфология яичников по УЗИ.
  9. Олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ.
- (\* с 1 по 6 — классические фенотипы СПКЯ).

Поскольку гиперандрогения может быть проявлением других эндокринных заболеваний, постановка диагноза СПКЯ требует исключения других эндокринопатий, сопровождающихся сходной клиникой. С учётом всего многообразия признаков объединённая рабочая группа Европейского Общества репродукции и эмбриологии человека, Американского Общества репродуктивной медицины (ESHRE/ASRM) предлагает следующую интерпретацию клинико-лабораторных состояний [28, 36].

#### **Дифференциальная диагностика СПКЯ**

*Идиопатический гирсутизм (ИГ).* Истинное повышение уровня андрогенов, помимо гирсутизма, всегда сопровождается овариальной дисфункцией, от минимальных её проявлений в виде гиполитеизма и ановуляции при регулярном менструальном цикле до аменореи. Если у пациентки с гирсутизмом имеются достоверные признаки овуляторного цикла (двухфазная ректальная температура, УЗ-признаки овуляции, определение прогестерона), наиболее вероятно предположить идиопатический гирсутизм. ИГ относится к *рецепторному варианту гиперандрогении*, обусловленному генетически детерминированным повышением количества фермента 5 $\alpha$ -R в андрогеновых рецепторах кожи [16, 28, 41].

*Тотальный гиперкортицизм (ТГ).* Наиболее выраженные проявления ТГ развиваются при эндогенном патологическом гиперкортицизме (болезнь или

**Таблица**  
**Диагностические критерии СПКЯ в соответствии с основными консенсусами**  
**Table**  
**Diagnostic criteria PCOS according to major consensus**

|                         | NIH<br>1990 г.                                                                         | ESHRE/ASRM<br>2003 г.                                                                                                                  | AE-PCOS<br>2006 г.                                                                                                                     | NIH<br>2012 г.                                                                                                                         |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Критерии<br>диагностики | Гиперандрогения клиническая<br>или биохимическая.<br>Олигоменорея и/или<br>ановуляция. | Гиперандрогения клиническая<br>или биохимическая.<br>Олигоменорея<br>и/или ановуляция.<br>Поликистозная морфология<br>яичников по УЗИ. | Гиперандрогения клиническая<br>или биохимическая.<br>Олигоменорея<br>и/или ановуляция.<br>Поликистозная морфология<br>яичников по УЗИ. | Гиперандрогения клиническая<br>или биохимическая.<br>Олигоменорея<br>и/или ановуляция.<br>Поликистозная морфология<br>яичников по УЗИ. |
| Условия                 | Два из двух критериев при<br>исключении другой патологии                               | Два из трех критериев при<br>исключении другой патологии                                                                               | Два из двух критериев при<br>исключении другой патологии                                                                               | Два из трех критериев<br>при исключении другой<br>патологии со спецификацией<br>клинических фенотипов СПКЯ                             |

#### **Information about authors:**

GLADKAYA Valentina Sergeevna, obstetrician-gynecologist, candidate of medical sciences, docent, the chair of pediatrics, obstetrics and gynecology, Katanov Khakass State University, Abakan, Republic of Khakassia, Russia. E-mail: vgladkaya@mail.ru

SHILOVA Olga Yurievna, obstetrician-gynecologist, candidate of medical sciences, docent, the chair of pediatrics, obstetrics and gynecology, Katanov Khakass State University, Abakan, Republic of Khakassia, Russia. E-mail: olgashilova@mail.ru

синдром Иценко-Кушинга, АКТГ-эктопированный синдром) и функциональном гиперкортицизме, сопровождающем метаболический синдром, ожирение, юношеский диспитуитаризм, алкогольное поражение печени. В связи с многочисленностью биологических эффектов кортикостероидов на организм проявления тотального гиперкортицизма многокомпонентны. Избыточная продукция кортизола приводит к формированию своеобразного «кушингоидного» морфотипа. Проявлением этого является верхний тип ожирения, трофические изменения кожи в виде её гиперкератоза, гиперпигментации, стрий. Миопатия, характерная для пациентов с ТГ, приводит к характерному истончению конечностей, атрофии мышц передней брюшной стенки, что сопровождается увеличением живота. Избыток кортизола и надпочечниковых андрогенов (DEA-S и DEA) приводит к избыточному росту пушковых (гипертрихоз) и остистых (гирсутизм) волос [24, 46].

К системным проявлениям тотального гиперкортицизма относят: артериальную гипертензию, электролитно-стероидную кардиомиопатию, инсулинорезистентность, остеопороз, вторичные иммунодефициты, энцефалопатию. При функциональном гиперкортицизме абсолютное повышение уровня кортизола в плазме обычно не регистрируется. К визуализационным методам топической диагностики патологического ТГ относят рентгенографию черепа, компьютерную томографию, МРТ головного мозга и надпочечников, УЗИ надпочечников [2, 24, 41].

*Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН).* При неклассическом варианте ВДКН имеет место повышение синтеза только надпочечниковых андрогенов (DEA-S и DEA), поэтому клиническая картина этой патологии заключается в изолированной гиперандрогении. Выраженность гиперандрогении зависит от степени дефекта гена и может проявляться от врожденных пороков развития наружных половых органов до стёртой картины гиперандрогении. Поскольку DEA-S может быть повышен при тотальном гиперкортицизме, дифференциальная диагностика ВДКН основана на определении 17-ОН-прогестерона, главного «маркера» этой патологии. Основным критерием диагностики неклассической формы ВДКН является повышение уровня 17-ОН-прогестерона. При «пограничных» значениях 17-ОН-прогестерона рекомендуется проведение стимуляционного теста с АКТГ [3, 40, 41].

Значимым для диагностики ВДКН является повышение уровня 17-ОН-прогестерона (в первой фазе менструального цикла до 8-00 часов утра) более 400 нг/дл или 13 нмоль/л. К повышению базального уровня 17-ОН-прогестерона более 200 нг/дл (6 нмоль/л) проводит АКТГ-стимуляционный тест с внутривенным введением 0,25 мг АКТГ (Cortrosyn, Synacten); диагностически значимым является повышение уровня стимулированного 17-ОН-прогестерона более 1000 нг/дл или 33 нмоль/л. В ряде случаев для подтверждения диагноза могут быть применены генетические методы исследования.

*Гиперпролактинемия.* Повышенный уровень пролактина оказывает стимулирующий эффект на сетча-

тую зону коры надпочечников с повышением продукции надпочечниковых андрогенов. Сопутствующая гиперпролактинемическому гипогонадизму гипоэстрогенная обуславливает торможение синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к повышению фракции свободных андрогенов, усиливая гиперандрогению. Обычно гиперпролактинемия сопровождается стёртыми вариантами гиперандрогении за счёт повышения синтеза слабых надпочечниковых андрогенов [31, 39].

*Гипотиреоз.* Гормональная диагностика гипотиреоза проста и основана на определении тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного Т<sub>4</sub> (СТ<sub>4</sub>). В случаях, когда ТТГ повышен на фоне нормального уровня СТ<sub>4</sub>, диагностируют субклинический гипотиреоз. Повышение ТТГ при одновременном снижении СТ<sub>4</sub> свидетельствует о манифестном гипотиреозе. Показаниями для коррекции субклинического гипотиреоза левотироксином (L-T<sub>4</sub>) являются: повышение ТТГ более 10 мМЕ/л или стойкое повышение ТТГ в интервале от 5 до 10 мМЕ/л при двукратном контроле. Показателем адекватности назначения L-T<sub>4</sub> является уровень ТТГ в диапазоне 0,5-1,5 мМЕ/л [16, 17].

### Диагностика СПКЯ

Диагностика СПКЯ основана на регистрации клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции и морфологии яичников с помощью ультрасонографии.

*Гиперандрогения.* Оценка гирсутизма рекомендуется по шкале Ферримана-Галвея. У представительниц европеоидной и негроидной рас патогномичным является превышение значения суммы баллов по указанной шкале 8 баллов, у представительниц Юго-Восточной Азии — более 3 баллов [3, 37, 39, 41].

*Лабораторная диагностика гиперандрогенемии.* Диагностическое значение при СПКЯ имеет повышение в сыворотке крови уровней общего тестостерона или свободного тестостерона. ДЭАС и андростендион являются вспомогательными маркерами биохимической гиперандрогении при СПКЯ. Исследование общего тестостерона с помощью прямого РИА более экономично, чем метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, и приемлемо при адекватном контроле качества. Недостаточно эффективны методы определения общего тестостерона, основанные на иммуноферментном анализе; прямые методы определения уровня свободного тестостерона. Наиболее эффективно: исследование концентраций общего тестостерона с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS), газовой хроматографии с масс-спектрометрией (GC-MS) и РИА, экстракцией органическими растворителями с последующей хроматографией [3, 24, 41, 44].

*Диагностика олигоменореи и ановуляции.* При сохранённом менструальном цикле ановуляция подтверждается измерением прогестерона в сыворотке крови на 20-24 дни цикла. Снижение уровня прогес-

терона ниже 3-4 нг/мл свидетельствует об ановуляторном цикле. О наличии хронической овуляторной дисфункции свидетельствует отсутствие овуляции в 2-х циклах из 3-х, и цикл продолжительностью более 35 дней [3, 12].

**Ультразвуковые критерии диагностики СПКЯ.** Для диагностики поликистозных яичников необходимо наличие в яичнике 12 и более фолликулов, имеющих диаметр 2-9 мм, и/или увеличение овариального объёма более 10 мл. Увеличение овариального объёма считается более надёжным критерием диагностики СПКЯ, чем количество фолликулов. Рекомендуется проведение ультразвукографии трансвагинальным доступом на 3-5 дни после менструации, индуцированной прогестероном [3].

Для диагностики поликистозных яичников достаточно, если данные критерии имеются хотя бы в одном яичнике. При обнаружении доминантного фолликула (более 10 мм в диаметре) или желтого тела ультразвуковое исследование нужно повторить в следующем цикле. Характер распределения фолликулов, увеличение объёма и повышение эхогенности стромы можно не описывать [3, 24, 36].

При трансвагинальном исследовании с использованием высокочастотных датчиков (8 МГц) поликистозная морфология яичников диагностируется при наличии 25 и более фолликулов диаметром от 2 до 10 мм и/или объём яичника более 10 см<sup>3</sup> [3].

**Диагностика нарушений углеводного обмена, инсулинорезистентности.** На первом этапе обследования рекомендуется исследовать уровень глюкозы натощак, затем проводить пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ). Если нет возможности проведения ПГТТ, для скрининга нарушений углеводного обмена у женщин с СПКЯ рекомендуется определение гликозилированного гемоглобина. Повторное проведение ПГТТ рекомендуется каждые 3-5 лет или чаще, если имеется центральное ожирение, прибавка веса и/или симптомы развития сахарного диабета [3, 45, 46].

**Пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ).** Методика проведения теста: концентрации глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида измеряют натощак и через 2 часа после приема 75 граммов сухой глюкозы, растворенной в 250 мл воды. В период проведения теста исключаются курение, прием пищи и воды, физические нагрузки.

По второй модификации теста уровни глюкозы и инсулина измеряют натощак и через 30, 60, 90, 120 минут после приема глюкозы. Расчёт интегральных показателей производят по «площади под инсулиновой кривой», которая равна сумме концентраций ИРИ плазмы до начала теста и через 30, 60, 90, 120 минут.

Концентрация ИРИ в плазме крови утром натощак более 12,5 мкМЕ/мл и через 2 часа после нагрузки глюкозой более 28,5 мкМЕ/мл свидетельствуют о наличии гиперинсулинемии.

Критерием метаболического синдрома считают концентрацию С-пептида более 1,2 нмоль/л до на-

чала теста и более 1,4 нмоль/л через 2 часа после приёма глюкозы. Концентрацию глюкозы крови натощак более 5,5 ммоль/л расценивают как гипергликемию натощак [19], а более 6,7 ммоль/л — как сахарный диабет. В качестве критерия повышенного суммарного инсулинового ответа считают показатель площади под инсулиновой кривой более 80 мкМЕ/мл.

**Для диагностики метаболического синдрома (МС)** у женщин необходимо наличие 3 из 5 критериев (IDF, 2009) [41, 43, 45]:

- увеличение объёма талии более 88 см (для женщин азиатского происхождения выше 80 см);
- триглицериды более 1,7 ммоль/л или приём препаратов для лечения данного нарушения;
- ЛПВП менее 1,3 ммоль/л;
- систолическое АД более 130 мм рт. ст., или диастолическое АД более 85 мм рт. ст., или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии.
- глюкоза плазмы натощак более 5,6 ммоль/л.

#### **Лечение синдрома поликистозных яичников**

Ведение пациенток с СПКЯ предусматривает два алгоритма: базисный и ситуационный. *Базисная терапия СПКЯ* предполагает многолетнюю программу реабилитации, включающую следующие виды лечения: устранение проявлений андрогензависимой дерматопатии, нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений, регуляция менструального цикла, предупреждение поздних осложнений СПКЯ. *Ситуационная терапия* пациенток с СПКЯ — это преодоление конкретных проблем: бесплодия и гиперпластических процессов эндометрия [8, 12, 15, 22].

**Антиандрогенная терапия.** Для лечения гирсутизма рекомендуется использовать низкодозированные комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), содержащие либо нейтральный гестаген, либо гестаген с антиандрогенным действием [8, 19, 29].

При выраженном гирсутизме КГК комбинируются с антиандрогенами. Лечебное действие спиронолактона начинается с дозы 25-50 мг/сутки. Средняя терапевтическая доза составляет 50-100 мг, режим использования непрерывный, продолжительность приема — два месяца. На фоне приема спиронолактона возможно возникновение полименореи, поэтому его целесообразно комбинировать с КГК.

Ципротерона ацетат принимают в обратном циклическом режиме по 5 мг — 100 мг в сутки с первого по пятнадцатый дни цикла на фоне КГК. Монотерапия антиандрогенами применяется только при наличии противопоказаний к применению КГК.

Другие периферические антиандрогены (финастерид 250 мг/сутки, флутамид 5 мг/сутки) не зарегистрированы в России для применения у женщин. Также не доказана эффективность метформина для лечения гирсутизма. Оценка эффективности антиандрогенной терапии проводится не ранее, чем через полгода от её начала [3, 8].

**Регуляция менструального цикла.** Женщинам с СПКЯ, не заинтересованным в беременности, рекомендуется длительный приём КГК, которые решают многоцелевые задачи:

- торможение ЛГ-опосредованного синтеза андрогенов тека-клетками яичников;
- снижение уровня биологически активных андрогенов за счёт стимуляции синтеза ГСПС эстрогенами КОК;
- периферическое антиандрогенное действие некоторых гестагенов, которые конкурентно ингибируют рецепторы андрогенов и блокируют 5 $\alpha$ -редуктазу (ципротерона ацетат, хлормадион, диеностест);
- КГК снижают продукцию надпочечниковых андрогенов за счёт подавления продукции АКТГ;
- метформин рекомендован в качестве терапии 2-й линии у пациенток с СПКЯ и нерегулярными менструациями [3, 44].

**Лечение инсулинорезистентности.** Нормализация индекса массы тела у тучных пациенток коррелирует не только с купированием симптомов гиперандрогении, но и нормализацией менструального цикла, эндокринного профиля и восстановлением фертильности [5, 14, 19, 45, 46].

Терапевтическая модификация образа жизни (диета, физические нагрузки) является обязательным условием проводимого лечения. Фармакотерапии подлежат только пациентки с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> или ИМТ более 27 кг/м<sup>2</sup> при наличии: гипертензии, дислипидемии, СД-2, обструктивного апноэ сна. В качестве средств медикаментозного лечения ожирения могут быть использованы сибутрамин и орлистат. При наличии СД 2 типа или отсутствии эффекта от диеты при НТГ у пациенток с СПКЯ возможно применение метформина [14, 23].

**Лечение бесплодия.** Пациентка, планирующая беременность, переводится на другую модель регуляции менструального цикла. В течение года планирования беременности, в зависимости от уровня эстрогеновой насыщенности, рекомендуются различные варианты циклической гормональной терапии [(3, 8, 15, 38]:

1. Дидрогестерон 20 мг/сут. или микронизированный прогестерон 200 мг интравагинально с 14 по 25 дни цикла.
2. Дидрогестерон 20 мг/сут. или микронизированный прогестерон 200 мг интравагинально с 14 по 25 дни цикла в комбинации с эстрадиолом валерата 2 мг в эти же дни.
3. Эстрадиол 2 мг с первого по 28 дни цикла в комбинации с дидрогестероном 20 мг/сут. или микронизированным прогестероном 200 мг интравагинально с 14 по 28 дни цикла. Возможно использование готовых лекарственных форм, применяемых для менопаузальной гормональной терапии.

Периодически оценивают овуляторность цикла (УЗИ и контроль прогестерона на 22-24 дни цикла). При сохранении ановуляторных циклов приступают к лечению бесплодия после исключения других

причин (трубно-перитонеальный, мужской факторы). Принципы лечения бесплодия при СПКЯ представлены в консенсусе, принятом группой экспертов в 2008 году в г. Тессалоники (Греция) [22].

В качестве терапии первой линии для лечения ановуляторного бесплодия при СПКЯ используют кломифен цитрат (КЦ) в качестве терапии первой линии, назначается по 50-100 мг в день в течение 5 дней, начиная со 2-5 дня спонтанного или индуцированного менструального цикла. Стартовая доза составляет 50 мг в день [22, 35].

При сохранении ановуляции доза увеличивается до 100-150 мг. Лечение КЦ проводится, как правило, в течение не более 6 овуляторных циклов. Неэффективно — дополнительное назначение ХГЧ в середине цикла как триггера овуляции. В качестве терапии первой линии для стимуляции овуляции при СПКЯ возможно использование летрозола, особенно при невысоком уровне антимюллеровского гормона и отказе женщины от ВРТ. Использование метформина у пациенток с СПКЯ и бесплодием рекомендуется только при нарушении углеводного обмена или для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников у женщин с СПКЯ при использовании ВРТ [32, 33, 35].

При неэффективности кломифен цитрата проводится стимуляция овуляции гонадотропинами или лапароскопия. Продолжительность использования гонадотропинов не должна превышать 6 циклов [35, 37, 39].

Основные показания к лапароскопии у женщин с СПКЯ и бесплодием: резистентность к кломифен цитрату, другие показания к лапароскопической операции (эндометриоз, трубно-перитонеальный фактор бесплодия), невозможность мониторинга при использовании гонадотропинов. Лапароскопический дрелинг применяется только для решения проблемы бесплодия. Эффективность лапароскопического дрелинга и применения гонадотропинов сопоставимы. Монополярная электрокаутеризация и лазер применяются с одинаковой эффективностью. Для достижения эффекта при СПКЯ достаточно 3-4-х пункций яичника, с большим их числом ассоциировано возрастание риска преждевременной овариальной недостаточности. Если через 12 недель после лапароскопии овуляция отсутствует, возможно применение кломифен цитрата или гонадотропинов [10, 11, 13, 26].

Завершающим этапом лечения бесплодия при СПКЯ является ВРТ. В этой группе пациенток имеется высокий риск гиперстимуляции яичников, поэтому в настоящее время чаще всего применяется длинный протокол с антагонистами РГ-ГТ и рекомбинантным ФСГ, рекомендуется перенос одного эмбриона [3, 4, 22].

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Andreeva EN, Karpova EA, Shmeleva OO et al. Influence of insulin on function of ovaries. *Reproduction problems*. 2005; 4: 27-34. Russian (Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Шмелева О.О. и др. Влияние инсулина на функцию яичников // Проблемы репродукции. 2005. № 4. С. 27-34.)
- Dedov II, Melnichenko GA. Sindrom of polycystic ovaries. M.: MIA. 2007; 361 p. Russian (Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. М.: МИА. 2007. 361 с.)
- Clinical references. Obstetrics and gynecology (protocols of treatment). M.: Media Sphere, 2016. 470 p. Russian (Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (протоколы лечения). М.: Медиа Сфера, 2016. 470 с.)
- Kovalyova YuV. Treatment of anovulatory sterility at patients with a syndrome of polycystic ovaries. *Reproduction problems: special release of the VI intern. congress on genesial medicine*. 2011; 261-262. Russian (Ковалева Ю.В. Лечение ановуляторного бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции: спец. выпуск VI междунар. конгр. по репрод. медицине. 2011; 261-262.)
- Kuznetsova IV, Konovalova VN. Metabolic disturbances at a syndrome of polycystic ovaries. *Obstetrics and gynecology*. 2004; 4: 9-11. Russian (Кузнецова И.В., Коновалова В.Н. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. 2004. № 4. С. 9-11.)
- Manukhin IB, Gevorkyan MA, Chagay NB. Androgens and insulin resistance (review of literature). *Reproduction Problems*. 2005; 11(2): 27-31. Russian (Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б. Андрогены и инсулинорезистентность (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2005. Т. 11, № 2. С. 27-31.)
- Mkrtumyan AM, Chagay NB. The relationship between ovarian hormones, fat mass and insulin resistance. *Reproduction problems*. 2005; 5: 55-59. Russian (Мкртумян А.М., Чагай Н.Б. Взаимосвязь между гормонами яичников, массой жировой ткани и инсулинорезистентностью // Проблемы репродукции. 2005. № 5. С. 55-59.)
- Nazarenko TA. Syndrome of polycystic ovaries. M.: Medical press-inform, 2005. 208 p. Russian (Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 208 с.)
- Ovsyannikova TV, Demidova IYu, Glazkova OI. Gonadotrophic function of insulin. Giperandrogeniya and giperinsulinemiya (review of literature). *Reproduction problems*. 1998; 6: 5-8. Russian (Овсянникова Т.В., Демидова И.Ю., Глазкова О.И. Гонадотропная функция инсулина. Гиперандрогения и гиперинсулинемия (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 1998. № 6. С. 5-8.)
- Porov AA et al. Genesial surgery during VRT era. *Reproduction problems: special release of the VI intern. congress on genesial medicine*. 2011; 268-269. Russian (Попов А.А. и др. Репродуктивная хирургия в эпоху ВРТ // Проблемы репродукции: спец. выпуск VI междунар. конгр. по репрод. медицине. 2011; 268-269.)
- Radzinsky VE, Dukhin AO, Aleev IA, Oparin IS. Prospects of genesial surgery. *Reproduction problems: special release of the VI international congress on genesial medicine*. 2011; 270-271. Russian (Радзинский В.Е., Духин А.О., Алеев И.А., Опарин И.С. Перспективы репродуктивной хирургии // Проблемы репродукции: спец. выпуск VI междунар. конгр. по репрод. медицине. 2011; 270-271.)
- Shilin DE. Syndrome of polycystic ovaries: international diagnostic consensus (2003) and modern ideology of therapy. *Pharmateka*. 2004; 12: 12-18. Russian (Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии // Фарматека. 2004. № 12. С. 12-18.)
- Abu Hashim H, Al-Inany H, De Vos M, Tournaye H. Three decades after Gijunnaess's laparoscopic ovarian drilling for treatment of PCOS; what do we know? An evidence-based approach. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 288(2): 409-422.
- Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(2): 342-362.
- Artini PG et al. Best methods for identification and treatment of PCOS. *Minerva Ginecol*. 2010; 62(1): 33-48.
- Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 781-785.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Positions statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(11): 4237-4245.
- Azziz R et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009; 91(2): 456-488.
- Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*. 2011; 3: 25-35.
- Ben-Shlomo I, Younis JS. Basic research in PCOS: are we reaching new frontiers? *Reprod Biomed Online*. 2014; 28(6): 669-683.
- Catteau-Jonard S, Dewailly D. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: the role of hyperandrogenism. *Front Horm Res*. 2013; 40: 22-27.
- Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Hum Reprod*. 2008; 23(3): 462-477.
- Domecq JP et al. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(12): 4655-4663.
- Drosdzol-Cop A et al. Diagnosing polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Ginekol Pol*. 2014; 85(2): 145-148.
- Dumesic DA, Richards JS. Ontogeny of the ovary in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2013; 100(1): 23-38.
- Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6: CD001122.
- Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012; 97(1): 28-38.
- Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12): 4546-4556.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(12): 4565-4569.
- Livadas S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome: definitions, phenotypes and diagnostic approach. *Front Horm Res*. 2013; 40: 1-21.
- Melmed Sh, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011; 96(2): 273-288.
- Nardo LG, Bosch E, Lambalk CB, Gelbaya TA. Controlled ovarian hyperstimulation regimens: a review of the available evidence for clinical practice. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. *Hum Fertil (Camb)*. 2013; 16(3): 144-150.
- NIH/NICHD Reproductive Medicine Network. Effect of letrozole versus clomiphene on live birth in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized double-blind multicenter trial. *Fertil Steril*. 2013; 100(3 suppl): S51.
- Norman RJ et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007; 370: 685-697.
- Perales-Puchalt A, Legro RS. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2013; 78(8): 767-772.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004; 19: 41-47.
- Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis and treatment. *Am J Med*. 2014 May 21. pii: S0002-9343(14)00356-8.
- Siristatidis C et al. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction 2013. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 8: 10: CD006606. doi: 10.1002/14651858.CD006606.pub3.
- Sirmans S, Pate K. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013; 6: 1-13.

40. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9): 4133-4160.
41. Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: Biochemical criteria Best Practice & Research. *Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006; 20(2): 177-191.
42. Stapor N, Ben-Skowronek I. Insulin resistance in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2015; 31(3): 107-115. DOI: 10.18544/PEDM-20.03.0010.
43. Syed Ikmal SI, Zaman Huri H, Vethakkan SR, Wan Ahmad WA. Potential biomarkers of insulin resistance and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Int J Endocrinol.* 2013. № 698567. doi: 10.1155/2013/698567.
44. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD006105. doi: 10.1002/14651858.CD006105.pub2.
45. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin. Endocrinol.* 2000; 52: 595-600.
46. Yildiz BO, Azziz R. Ovarian and adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome: report of the 4th special scientific meeting of the Androgen Excess and PCOS Society. *Fertil Steril.* 2010; 94(2): 690-693.

\* \* \*