Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) относится к числу часто встречающихся в современных условиях клинических симптомокомплексов и неизменно привлекает внимание многочисленных исследователей.

**Определение понятия. Частота**. Под синдромом поликистозных яичников понимают клинический симптомокомплекс, характеризующийся олиго- или аменореей, сочетающейся с эндокринными сдвигами в виде повышения уровня ЛГ, андростендиона и тестостерона на фоне нормального или сниженного содержания ФСГ в плазме периферической крови. Несколько менее постоянными признаками являются гирсу-тизм, ожирение и увеличение яичников. Вместо термина “синдром поликистозных яичников” клиницисты иногда по-прежнему используют термин “синдром склерокистозных яичников” соответственно первоначальным представлениям об одном из клинико-патогенетических вариантов заболевания.

Основополагающая публикация о синдроме склерокистозных яичников принадлежит Stein и Leventhal которые описали семь гирсутных женщин, страдавших бесплодием, аменореей и/или ановуляторной олигоменореей, у которых было выявлено увеличение яичников поликистозного характера, что трактовалось как следствие нарушения гормональных влияний. По данным гистологического исследования были выявлены множественные кисты в субкортикальном слое яичников, утолщение белочной оболочки с фиброзом подлежащих тканей и большое число атретических фолликулов с утолщением theca interna. После клиновидной резекции яичников у больных восстановился регулярный менструальный цикл, и у двух пациенток наступила беременность. В последующем данное заболевание получило название синдрома Штейна—Левенталя; его диагностическими критериями на протяжении длительного периода времени служили аменорея, гирсутизм, ожирение, бесплодие и увеличенные поликистозно-измененные яичники. Вместе с тем в отечественной литературе еще в 1915 г. Я. К. Хачкарузов опубликовал описание двустороннего увеличения (в 2—3 раза) яичников у пяти молодых женщин с нарушениями менструального цикла. Наблюдения проводились во время операций, предпринятых в связи с подозрением на внематочную беременность. При этом обнаружились характерные морфологические особенности поликистозных яичников: утолщение белочной оболочки яичника, склерозирование ткани яичника и отсутствие желтых тел. Позже С. К. Лесной (28) сообщил об успешном лечении больных с аменореей и олигоменореей путем клиновидной резекции яичников и подробно описал морфологические изменения, характерные для поликистозных яичников. Наблюдения, накопленные в течение последних десятилетий, заметно расширили представления об этом заболевании, но оно до сих пор остается загадочным и потому многие из получаемых в ходе последующих наблюдений факты не всегда трактуются однозначно

Мы уже упоминали, что синдром поликистозных яичников относится к числу довольно распространенных гинекологических заболеваний. Согласно данным литературы, частота его выявления составляет 1,4% от общего числа чревосечений в гинекологической клинике; при обследовании выборочных контингентов женщин, страдающих бесплодием, частота выявления болезни — от 0,6 до 4,3%. Ряд исследователей отмечают (без упоминаний о верификации диагноза) более широкий диапазон колебаний частоты данной патологии среди гинекологических больных — от 1,8 до 11%, а среди больных, у которых нарушения менструального ритма сочетаются с гир-сутизмом, — даже 68%.

**Патогенез. В** последнее время значительно расширились представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников и развитии его клинических проявлений. Установлено, что характерные для этого синдрома изменения в яичниках можно обнаружить при различных патологических состояниях: адрс-ногенитальном синдроме, синдроме Иценко—Кушинга, гипер-пролактинемии, генитальном туберкулезе, а также на фоне хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний гениталий, хронической тонзиллогенной инфекции, перенесенной в пубертатном периоде или в ранней репродуктивной фазе и т. п. Кроме того, ряд стрессорных ситуаций (психические травмы, резкая смена климато-географической зоны проживания) способны спровоцировать появление симптомов заболевания.

В современной гинекологической эндокринологии существует четкое представление о наиболее распространенных формах данного заболевания. К ним следует отнести типичную форму синдрома ноликистозных яичников с овариальной гиперандро-генией, в определенной степени соответствующую истинному синдрому Штейна— Левенталя в его первоначальной трактовке; сочетанную форму заболевания, развивающегося на фоне яичниковой и надпочечниковой гиперандрогении, а также центральную форму с выраженными нарушениями со стороны гипоталамо-гипофизарной системы.

Уточнение клинико-патогенетического варианта заболевания должно основываться на выявлении основного звена в его патогенезе. В ряде работ, опубликованных в последние годы, указывается, что увеличение яичников не является облигатным признаком синдрома поликистозных яичников, что подтверждается данными и наших наблюдений. В ряде случаев отмечены типичные морфологические признаки заболевания и гиперандрогении при нормальных или даже уменьшенных размерах яичников. Мнения о патогенезе подобных состояний расходятся. По мнению одних исследователей, нормальные по величине яичники могут встречаться на начальных стадиях заболевания; другие считают, что отсутствие увеличения яичников сопутствует различным стадиям развития сочетанной надпочечниковой и яичниковой гиперандрогении, обусловленной гиперплазией коры надпочечников на фоне соответствующих ферментных дефектов.

По данным Н. И. Бескровной, на 420 операций встретилось всего два случая, когда при увеличении одного яичника другой имел нормальные размеры. Согласно нашим наблюдениям (Е. М. Вихляева, 1981), сделанным на 121 оперированной больной, диагноз синдрома поликистозных яичников был подтвержден морфологически в 115 случаях. Во время операций у 114 больных оказались увеличенными оба яичника (размеры от 4х5х5 до 6х8х10 см); отмечалось утолщение белочной оболочки с характерным серовато-перламутровым оттенком капсулы яичников и просвечивающими мелкими кистами диаметром до 0,5—1,0 см в значительном количестве по всей поверхности последних; у одной больной перечисленные изменения были отмечены лишь в одном из яичников. Помимо того, во время операций были обнаружены различного рода патологические изменения внутренних половых органов

В каждом четвертом-пятом случае выявлялись признаки полового инфантилизма (гипоплазия матки, расположение внутренних половых органов высоко в полости большого таза — над входом в малый таз, отсутствие угла между шейкой и телом матки и т. д.).

Согласно одной из распространенных гипотез о генезе СПКЯ, в основе пато- и морфогенеза типичной формы синдрома поликистозных яичников лежит первичный, генетически обусловленный дефицит ферментов яичников.

Чаще всего встречаются нарушения заключительного этапа стероидогенеза- на уровне 19-гидрпоксилазы: недостаточность этого фермента блокирует превращение андрогенных предшественников в эстрогены. В результате накапливается тестостерон (активный андроген), в значительно меньших количествах — авдростендион, а продукция эстрогенов в яичниках резко снижается и находится в прямой зависимости от степени недостаточности 19-гидроксилазы. В содержимом мелких кист поликистозно-измененных яичников обнаруживаются тестостерон и андростендион и почти отсутствуют эстрогены. Другой встречающийся ферментный дефект — недостаточность Зβ-ол-дегидрогеназы; в этом случае биосинтез стероидов идет иным путем и в плазме крови определяется очень высокий уровень дегидроэпиандростерона и андростендиона и значительно повышенный — тестостерона. Продукция эстрогенов при подобном варианте ферментных нарушений выше, а в отсутствие недостаточности 19-гидроксилазы достигает почти нормального уровня.

Нарушение биосинтеза стероидов в яичниках обусловливает (по механизму обратной связи) дисфункцию гипоталамо-гипофизарной системы, что выражается в нарушении циклической секреции гонадотропинов и в свою очередь приводит к гиперплазии стромы, тека-ткани и клеток ворот яичников на фоне уже имеющегося ферментного дефекта стероидогенеза. В итоге в перечисленных структурах накапливаются в избыточных количествах андрогенные предшественники эстрогенов; эти андрогены впоследствии превращаются в эстрон. Часть эстрона превращается в периферических тканях в эстрадиол, но концентрация его в плазме периферической крови не достигает уровня, характерного для середины фолликулиновой фазы здоровых женщин, лишена предовуляторного и лютеинового пиков и имеет монотонный характер. Следовательно, в формировании СПКЯ важная роль принадлежит гипоталамо-гипофизарной системе как механизму развития первоначально яичниковой патологии и поддержания ее после развития.

Как известно, яичники и надпочечники имеют общее эмбриологическое происхождение из целомического мезотелия, и синтез стероидных гормонов в обеих железах идет при участии аналогичных ферментативных систем. Поэтому в женском организме андрогены вырабатываются и в яичниках, и в коре надпочечников. Формирование функции надпочечников и гипоталамо-гипофизарной системы в физиологических условиях завершается в пубертатном возрасте. В этом периоде надпочечники в значительном количестве вырабатывают дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, андростендион; эти андрогены в периферических тканях частично превращаются в эстрогены. Возрастает синтез ЛГ в гипофизе, что в свою очередь способствует избыточной стимуляции яичников, сопровождающейся гиперплазией тека-ткани и стромы яичников. В результате в перечисленных структурах в избытке синтезируются андрогены, под влиянием которых утолщается белочная оболочка и развиваются структурные изменения яичников.

Возможность подобного механизма развития патологического процесса подтверждается тем, что у больных с гиперплазией или опухолью коры надпочечников обнаруживаются изменения, аналогичные описанным выше. Начало заболевания по времени обычно совпадает с менархе или развивается в ближайшие к нему годы, в период окончательного формирования функций надпочечников. В связи с этим не исключено, что возникающие в этот период различные функциональные нарушения надпочечников могут в той или иной степени способствовать развитию синдрома поликистозных яичников.

Зондирование вен яичников и надпочечников у больных с синдромом поликистозных яичников показало, что в плазме крови, оттекающей от этих органов, в значительных количествах обнаруживаются андрогены. Согласно данным литературы, у рассматриваемого контингента больных пробы с АКТГ и дексаметазоном положительны, увеличена экскреция прегнан-триола (метаболита 21-дезоксикортизола) с мочой, что связано с дефицитом 21-гидроксилазы надпочечников. Отсутствие положительного эффекта от клиновидной резекции яичников и восстановление менструальной и репродуктивной функции у части больных на фоне лечения дексаметазоном подтверждает первично надпочечниковый генез заболевания. Таким образом, первичные нарушения функции коры надпочечников могут способствовать вовлечению в патологический процесс и яичников с формированием в них характерных структурных изменений и возникновением сочетанной гиперандрогении (надпочечникового и яичникового генеза).

Гипотеза о том, что синдром поликистозных яичников обусловлен нарушениями гормонального баланса вследствие гиперсекреции гонадотропных гормонов, была сформулирована вскоре после первых описаний самого синдрома. Участие центральных структур, регулирующих функцию репродуктивной системы, в развитии заболевания подтверждается нередко выявляемой хронологической связью между началом заболевания и состояниями физического и психического аффекта (начало половой жизни, роды и аборты, психические травмы). Нарушение соответствующих функций ЦНС может возникнуть как результат острой или хронической инфекции либо интоксикации (частые ангины, ревматизм, туберкулез и т.п.) в предпубертатном и пубертатном периодах. Подобные нарушения сопровождаются изменением секреции гонадотропных гормонов и моноаминов, особенно дофамина и серотонина. С другой стороны, нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе могут быть генетически обусловленными.

Для синдрома поликистозных яичников характерно увеличение секреции ЛГ с неупорядоченными ее колебаниями; содержание ФСГ в плазме периферической крови находится в пределах возрастной нормы или несколько снижено. Наиболее полезным для распознавания синдрома оказывается отношение ЛГ/ФСГ, оптимальное значение которого, необходимое для роста и развития фолликулов и наступления овуляции, не превышает 1,5. При синдроме поликистозных яичников оно достигает 3 или даже превышает эту величину. В литературе описываются три варианта отношений ЛГ/ФСГ у больных с разбираемой патологией: повышение содержания ЛГ при низком уровне ФСГ; повышение содержания ЛГ при нормальном уровне ФСГ; содержание ЛГ на верхней границе нормы при низком уровне ФСГ. При всех перечисленных вариантах отношение ЛГ/ФСГ превышает 2,5. Подобные изменения секреции гонадотропных гормонов ведут к неадекватной стимуляции яичников; в результате страдает фолликулярный аппарат, уменьшается число зреющих фолликулов и нарушается синтез половых гормонов .

Согласно данным, приводимым Г. Г. Долян и соавт. , обследование 50 женщин с бесплодием на фоне гирсутизма (среднее гирсутное число 27,2) и наличием лапароскопических признаков поликистозных яичников показало, что содержание ЛГ в плазме периферической крови у них в 2 раза выше, чем в контрольной группе здоровых женщин репродуктивного возраста с ненарушенной репродуктивной функцией, и составило 13,7 (11,2—16,8) МЕ/л; в два раза выше оказалось отношение ЛГ/ФСГ, составлявшее 4,0(3,2—5,0) и содержание тестостерона — 3,2(2,7—3,7) нмоль/л. В несколько меньшей степени было повышенным содержание пролактина — 402,4 (339,5— 476,9) при 264,5(223,2—313,6) мМЕ/л в норме и авдростендиона — 9,2 (9,1—9,4) при норме 6,3 (5,6—7,2) нмоль/л. На этом фоне были отмечены снижение уровня эстрадиола — 256,0 (211,7—309,6) при норме 343,3 (298,5— 394,9) пмоль/л и, что не менее важно, существенное снижение (в 2,5 раза) концентрации тестостерон-эстрадиол-связывающего белка сыворотки крови.

Таким образом, повышенная тоническая стимуляция гонад, способствующая развитию гиперандрогении, обусловливает их постепенную перестройку. В яичниках происходит гиперплазия мозгового слоя, тека-ткани и хилусных клеток, которые в избыточном количестве продуцируют андрогены. Вследствие снижения уровня ФСГ в яичниках возникает дефицит зреющих фолликулов, а изменение гормонального статуса определяется ослаблением эстрогенных воздействий и усилением андроген-ных. В периферических тканях избыточные андрогены превращаются в основном в эстрон, лишь незначительная часть которого переходит в эстрадиол.

Ситуация осложняется взаимодействием между андрогенами, эстрогенами, пролактином и дофамином, в результате чего избыток андрогенов у больных с синдромом поликистозных яичников может способствовать стимуляции секреции пролак-тина, тогда как у части больных избыток эстрогенов (по механизму положительной обратной связи) способен вызвать гиперпролактинемию за счет участия в дофаминергических механизмах. При анализе половых стероидов, гонадотропных гормонов и моноаминов (дофамин и серотонин) у 90 больных, страдавших синдромом поликистозных яичников, Г. П. Коренева и соавт. выявили четыре варианта соотношений между ними. Первый — высокая продукция ЛГ при нормальном уровне ФСГ и пролактина; отношение ЛГ/ФСГ значительно увеличено (до 5), концентрации дофамина и серотонина и их соотношение не превышают нормы; эстрогенная насыщенность организма — достаточная или несколько сниженная, 17-КС и ДЭА в пределах нормы. По мнению авторов, подобные явления возможны при первичном поражении яичников и сохраненных гипоталамо-гипофизарных взаимоотношениях, без выраженных гипоталамических нарушений.

Второй вариант — уровень ЛГ в плазме крови менее высок, чем в первом случае, уровень ФСГ — снижен; их отношение составляет 3,2. Содержание пролактина в крови нормальное.

Экскреция дофамина и 5-оксииндолуксусной кислоты — основного метаболита серотонина — значительно повышена; экскреция 17-КС и ДЭА тоже повышена; проба с дексаметазоном положительная. Развитие заболевания связывают с одновременным поражением коры надпочечников и яичников. Повышение синтеза андрогенов стимулирует дофаминергические механизмы, вследствие чего повышается уровень дофамина и снижается продукция пролактина; наряду с этим проявляется торможение секреции ЛГ.

Для третьего варианта патогномоничный признак — незначительное увеличение продукции ЛГ и снижение секреции ФСГ при нормальном уровне пролактина; отношение ЛГ/ФСГ в 4—5 раз выше нормы. Содержание дофамина несколько снижено при повышенном уровне серотонина, их отношение тоже снижено. Экскреция 17-КС и ДЭА в пределах нормы. Предполагается, что подобная картина характерна для первичных нарушений центральных моноаминергических механизмов.

Для остального контингента больных (четвертый вариант) характерно существенное снижение образования дофамина при относительном преобладании серотонина; отношение между ними в 2 раза ниже нормы. Вследствие указанных сдвигов возрастает секреция ЛГ, ФСГ, пролактина и андрогенов; отмечено нарушение механизмов обратной связи между анд-рогенами и пролактином; высокий уровень пролактина поддерживает в свою очередь гиперандрогению.

Таким образом, анализ соотношений гонадотропных и половых гормонов и моноаминов в биологических жидкостях у больных синдромом поликистозных яичников подтвердил гетерогенность данной патологии.

Установление причины гиперандрогении при синдроме поликистозных яичников не всегда оказывается простой задачей. Традиционно в число патогенетических факторов включают нарушения гипоталамо-гипофизарного отдела ЦНС, изменения со стороны яичников и надпочечников. Наряду с этим высказываются соображения, что к факторам развития синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста следует отнести хроническую гиперинсулинемию. Основаниям тому послужили наблюдения, согласно которым у части резистентных к инсулину женщин с гиперандрогенией острая нагрузка глюкозой способствует еще большему повышению уровня циркулирующих андрогенов. Это предположение расширяет представление о гетерогенности яичниковой гиперандро-гении и заставляет учитывать такой потенциальный механизм ее развития, как метаболические нарушения, связанные с системой инсулин — глюкоза. Таким образом, продукцию яичниковых андрогенов регулирует не только ЛГ, но и инсулин. В исследованиях in vitro установлен строматогенный эффект инсулина, способствующий повышению чувствительности стро-мы яичников к стимулирующему влиянию ЛГ. Авторы изложенной работы полагают, что гиперинсулинемия может занимать центральное место в развитии яичниковой гиперандрогении

Характеристики гиперпролактинемии у больных с синдромом поликистозных яичников приоткрывает завесу над патогенезом одного из клинических вариантов данного заболевания, при котором нарушения центральных механизмов регуляции репродуктивной системы играют, по-видимому, доминирующую роль. У больных, обследованных Г. Г. Долян и соавт., средний уровень пролактина в плазме периферической крови имел пограничное между нормой и патологией значение; по данным других исследователей частота гиперпролактинемии (>700 мМЕ/л) при синдроме поликистозных яичников составляет около 7%. В литературе высказывалось предположение, что у части больных с синдромом поликистозных яичников гиперпролактинемия относится к числу основных факторов патогенеза, тогда как у других — это лишь следствие основного заболевания. Некоторые авторы находят, что гиперпролактинемия при синдроме поликистозных яичников обнаруживается с более высокой частотой — до 17% и даже до 20—30%, хотя результаты проб с гонадолиберином, тиролиберином, дексаме-тазоном и АКТГ (однотипные), независимо от уровня пролактина в плазме периферической крови, свидетельствует о сохранности функциональных резервов соответствующих систем. На основе указанных данных сформировано предположение о том, что у части больных в числе центральных механизмов развития заболевания существенное место занимает дефицит дофаминергической активности базального гипоталамуса (60).

Изучая роль опиоидных пептидов, Aleem и Mcintosh обнаружили связь между содержанием их в крови и массой тела пациенток с болезнью поликистозных яичников. При обследовании 19 женщин с этим заболеванием, страдавших аменореей, гирсутным синдромом и гиперандрогенией при средней массе тела в пределах 124% нормы и отношения ЛГ/ФСГ около 2, концентрация эндорфина оказалась в 2,5 раза выше, чем у женщин с ненарушенной репродуктивной функцией. Корреляция между уровнем эндорфина в плазме периферической крови и массой тела позволила предположить, что возрастание уровня эндогенных опиоидов сопряжено с повышением секреции гонадотропинов, а последние, стимулируя секрецию андрогенов, оказывают влияние на массу тела. Повышение уровня эндогенных опиоидов при синдроме поликистозных яичников выявлено и в ряде других работ.

Выделение отдельной формы заболевания с преимущественно центральным генезом синдрома поликистозных яичников подтверждается исследованиями Ф. 3. Миндубаевой и соавт. , позволившими установить, что при данном заболевании нарушается кальциевый обмен, причем нарушения четче проявляются при наличии эндокраниоза. Помимо рассмотренных факторов патогенеза, определенную роль может играть концентрация мембранных рецепторов ЛГ, ФСГ и пролактина в яичниках. Исследование этих рецепторов было проведено у 7 больных с поликистозными яичниками, у 6 женщин с регулярным циклом в поздней фолликулиновой и у 6 в средней лютеиновой фазах цикла . Концентрация рецепторов ЛГ при регулярном менструальном цикле оказалась низкой в фолликулиновой фазе (1,73±0,14 фмоль/мг белка), но возрастала в 3 раза к середине лютеиновой фазы. В поликистозных яичниках она была выше и приближалась к показателям середины лютеиновой фазы у женщин с регулярным циклом. В поликистозных яичниках концентрация рецепторов ФСГ также оказалась высокой и соответствовала показателям середины лютеиновой фазы у здоровых женщин. По содержанию рецепторов ПРЛ различий между нормой и заболеванием не выявлено. У обследованных пациенток было обнаружено повышение уровня ЛГ и тестостерона в плазме периферической крови и повышение соотношения 31/32 при нормальном уровне ФСГ. Не исключено, что повышение концентрации рецепторов гонадотропных гормонов, особенно ФСГ, включается в механизм развития гиперстимуляции яичников при гормональном лечебном воздействии.

Значительно скуднее информация о состоянии рецепторной системы кожи при таких проявлениях гирсутного синдрома у больных с поликистозными яичниками, как гирсутизм и акне, которые, как известно, относятся к числу андроген-зависимых явлений. Корреляции между концентрацией рецепторов андро-генов и содержанием андрогенов в плазме периферической крови отмечено не было; видимо, влияние андрогенов на кожу при этих формах дерматоза не всегда связано с их уровнем в периферической крови.

В литературе описаны случаи возникновения синдрома поликистозных яичников у родных сестер и даже однояйцовых близнецов, а также у матерей и дочерей. В наших наблюдениях наличие синдрома поликистозных яичников было установлено у родных и двоюродных сестер в анамнезе четырех из 121 больного. Изучая семейный анамнез 284 гирсутных больных, Ferriman и Purdie отметили у мужчин в этих семьях раннее облысение, которое является заболеванием, поражающим оба пола при измененной доминантной наследственности, а у женщин — поликистозные яичники, передача которых идет по мужской линии. Некоторые авторы рассматривают болезнь поликистозных яичников как фенотипическое выражение различных хромосомных конституций, что в свою очередь определяет гетерогенность клинических проявлений синдрома.

Дерматоглифическое обследование наблюдавшихся нами пациенток и рожденных ими детей подтвердило данные литературы об определенной роли наследственного фактора в возникновении рассматриваемой патологии. Так, характер папиллярного рисунка на пальцах рук обследованных соответствовал женскому, а показатели гребневого ладонного счета и величина угла, образованного соединением проксимального и дистального трирадиусов, — мужскому фенотипам; гребневой пальцевой счет отличался от показателей для здоровых мужчин и женщин более низкими значениями. Кожный же рисунок отцов не отличался от идеального мужского. У дочерей, родившихся у наблюдавшихся нами больных после проведенного лечения, показатели гребневого ладонного и пальцевого счета не отличались от материнских, тогда как у сыновей количество ульнарных петель соответствовало мужскому, а количество дуг — женскому фенотипу, радиальные петли и завиток встречались реже, чем у здоровых мужчин. Полученные данные свидетельствуют о том, что формирование кожного рисунка ладоней у потомства больных с разбираемым синдромом, как и наследование энзимного дефекта в ткани яичников, по-видимому, возникают в результате воздействия аномальных генетических факторов у плодов обоего пола. Результаты описанных наблюдений согласуются с точкой зрения ряда авторов, отмечающих, что синдром поликистозных яичников может наследоваться не только по женской, но и по мужской линии.

В настоящее время не вызывает сомнения наличие различных клинико-патогенетических вариантов синдрома поликистозных яичников. Трудности диагностики связаны с тем, что функции яичников, надпочечников, гипоталамуса и гипофиза тесно переплетены друг с другом, и поражение любого из этих отделов половой системы женщины не может не оказывать влияния на состояние других ее звеньев и в итоге — на функциональное состояние репродуктивной системы в целом. Поэтому в клинической практике почти не встречается изолированных нарушений функции яичников, надпочечников или гипоталамо-гипофизарной системы, а обычно имеет место преимущественное нарушение функции одной эндокринной железы в сочетании с более или менее выраженными нарушениями других сопряженных функций. В результате возникают затруднения как в диагностике первопричины, обусловившей развитие синдрома поликистозных яичников, так и особенно в уточнении клинико-патогенетического варианта заболевания.

Предложено много классификаций данного синдрома. Одни основываются на особенностях клинического течения с выделением начальной (легкой) стадии заболевания и поздней (тяжелой), сопровождающейся более глубокими нарушениями. Однако большинство авторов высказываются за разделение заболевания по патогенетическим формам. Наиболее практичной является классификация, предложенная М. Л. Крымской, с выделением трех форм: типичной, сопровождающейся яичниковой гиперандрогенией; сочетанной формы с овариальной и надпочечниковой гиперандрогенией и так называемой центральной формы заболевания с выраженными проявлениями системных нарушений со стороны центральных отделов регуляции функции репродуктивной системы .

**Кли****ника и диагностика.** Ввиду сложности дифференциальной диагностики при синдроме поликистозных яичников необходимо рассмотреть особенности клиники и возможности диагностики в зависимости от первопричины, обусловившей развитие заболевания. Синдром поликистозных яичников сопровождается нарушениями менструального цикла, степень тяжести которых обусловлена характером дефекта ферментных систем яичников. Тяжесть этих нарушений различна: олигоменорея или вторичная аменорея; олигоменорея, трансформирующаяся постепенно в ациклические маточные кровотечения; встречаются, хотя и значительно реже, маточные кровотечения, не связанные с менструальным циклом. Первичная аменорея не характерна для синдрома поликистозных яичников. Нарушения менструального ритма сопровождаются хронической ановуляцией, которая влечет за собой функциональное бесплодие, чаще первичное. У части больных заболевание проявляется гирсутизмом различной степени выраженности и ожирением. Сообщаемая в литературе частота появления указанных симптомов определяется не только уровнем системных нарушений, но в определенной мере обусловлена и критериями подбора больных для обследования. Согласно сводным данным литературы, болезнь поликистозных яичников развивается иногда в подростковом возрасте, хотя диагноз чаще устанавливается в более позднем возрасте, обычно при обследовании по поводу бесплодия. Нарушения менструального цикла встречаются у 73% больных (аменорея в 21,5%, олигоменорея в 21,5, гипоменорея в 30% случаев). Гирсутизм выявляется у 90%, ожирение разной степени выраженности — у 46%, преждевременное половое созревание — у 10% больных. Кроме того, у каждой второй больной имеются акне, и в единичных случаях выявляются другие симптомы вирилизации, такие как изменение тембра голоса и гипертрофия клитора (66). Некоторые авторы отмечали при синдроме поликистозных яичников у подростков наличие гиперинсулинизма, липодист-рофии, папиллярно-пигментной дистрофии кожи. По опубликованным данным, у описываемого контингента больных снижена функция печени и нарушен жировой обмен. Сопутствующее развитию заболевания хроническое диффузное поражение печени способствует снижению синтеза альбуминов и компенсаторному повышению синтеза глобулинов.

Сочетанная форма овариальной и надпочечниковой гипер-андрогении характеризуется более поздним менархе (в 16—18 лет). Нарушения менструального цикла протекают по типу вторичной аменореи, реже олигоменореи; они проявляются в менархе; в репродуктивном возрасте имеет место первичное бесплодие. У больных появляется избыточный рост волос на лице, конечностях, туловище, который отмечается до или одновременно с периодом менархе и медленно прогрессирует в последующие годы. У части больных на лице, груди и спине наблюдаются acne vulgaris и пигментные пятна. Тип телосложения данного контингента больных приближается к интере-сексуальному: высокий рост, длинные конечности, широкие плечи, узкий таз. Подкожный жировой слой развит умеренно и равномерно, молочные железы часто недоразвиты, имеют коническую форму. Наружные половые органы развиты правильно или несколько недоразвиты, клитор незначительно увеличен. Влагалище узкое, шейка матки конической или субконической формы; матка, как правило, меньше нормы. Яичники увеличены, плотные, с характерной гладкой поверхностью, подвижные, безболезненные.

По тестам функциональной диагностики выявляются ано-вуляция и низкая эстрогенная насыщенность. На рентгенограмме и при ультразвуковом исследовании органов малого таза определяется матка с размерами меньше нормы; яичники увеличены. Рентгенограмма черепа и турецкого седла у 2/3 больных не выявляет патологических изменений; у трети отмечаются увеличение размеров турецкого седла и остеопороз, на ЭЭГ — изменения, характерные для гиперандрогении. Повышение уровня ЛГ в плазме крови выражено в меньшей степени, чем при других формах заболевания, уровень ФСГ снижен, отношение ЛГ/ФСГ = 3,2; уровень пролактина в пределах нормы. В крови повышена концентрация дофамина и серотонина. Экскреция эстрогенов с мочой снижена, а экскреция 17-КС и ДЭА, наоборот, повышена. Толерантность к глюкозе изменена у половины пациенток.

Для анамнеза большинства больных центральной формой синдрома поликистозных яичников характерны указания на то, что их родители или ближайшие родственники страдали функциональными или органическими заболеваниями нервной системы. Течение беременности у матерей этих больных, как правило, было неблагоприятным (токсикозы, инфекционные болезни, травмы). В анамнезе больных в детском и пубертатном возрасте встречаются указания на высокий инфекционный индекс, в том числе перенесенные нейроинфекции, психические травмы, травмы черепа. Нередким признаком является позднее менархе — в 16—20 лет. Нарушения менструальной функции имеют характер олиго- или аменореи; значительно реже встречаются ациклические кровотечения. Кроме нарушений менструального цикла и бесплодия, больных с данной формой синдрома беспокоят головные боли, плохая память, быстрая утомляемость, слабость, патологическая прибавка в весе (чаще

с детства). Отмечается чрезмерное отложение жира на груди, животе, спине, бедрах. При осмотре видны красные и белые полосы растяжения на коже груди, живота, бедер; кожа сухая, ногти и волосы ломкие.

При гинекологическом осмотре обнаруживаются скудное половое оволосение, гипоплазия наружных и внутренних половых органов. Яичники умеренно увеличены с обеих сторон, с гладкой поверхностью, безболезненные, плотные, подвижные. У части больных яичники пальпировать не удается из-за чрезмерной толщины передней брюшной стенки. По тестам функциональной диагностики выявляется слабая эстрогенная насыщенность. При ультразвуковом исследовании органов малого таза обнаруживаются тело матки несколько меньше нормы и умеренно увеличенные яичники. На рентгенограмме черепа у подавляющего большинства больных выявляются остеопороз или утолщение костей свода черепа, “пальцевые” вдавления, уменьшение размеров и сужение входа турецкого седла; на ЭЭГ — изменения, характерные для нарушений функции гипоталамического отдела мозга.

Концентрация ЛГ в периферической крови колеблется в широких пределах; от незначительно увеличенной до значительно превышающей норму; содержание ФСГ не отличается от уровня для здоровых людей; отношение ЛГ/ФСГ в несколько раз превышает норму. Уровень пролактина в крови больных центральной формой синдрома может находиться в пределах, характерных для здоровых женщин или значительно превышать их. Содержание дофамина в биологических жидкостях организма снижено, тогда как содержание серотонина в 2 раза превышает норму. Экскреция эстрогенов снижена, а экскреция 17-КС и ДЭА находится на верхней границе нормы или повышена В клинической практике целесообразно оценивать степень тяжести заболевания не только по характеру гормональных взаимоотношений, но и по клиническим критериям. С этой целью предложена квалификационная шкала, разработанная на основе дискретного метода структурного анализа с учетом длительности заболевания, характера и особенностей менструальной функции, степени выраженности эстрогенного и андро-генного влияний, гирсутизма, величины яичников, гипертрофии клитора, ожирения и т. д. Определение степени тяжести

заболевания имеет значение для обоснования метода лечения и позволяет прогнозировать его эффективность

Хроническая ановуляция и отсутствие признаков секреторной трансформации эндометрия относится к числу типичных проявлений СПКЯ при всех формах заболевания. При яичниковой форме у значительного числа больных обнаруживаются гиперпластические процессы эндометрия; для сочетанной и центральной форм заболевания характерны атрофия или (реже) дисплазия слизистой оболочки матки. У больных, страдающих ациклическими маточными кровотечениями на фоне гиперэст-рогении, чаще обнаруживаются различные гиперпластические изменения эндометрия.

Независимо от генеза гиперэстрогении (чаще всего относительной) при поликистозных яичниках чрезмерная стимуляция : эндометрия эстрогенами обусловливает риск развития атипи-ческой гиперплазии или рака эндометрия, частота которых, по данным Я. В. Бохмана и соавт. , среди больных рассматриваемого контингента составила 6,0 и 6,6% соответственно. Этот факт дает основание отнести больных с данным заболеванием, вне зависимости от клинико-патогенетических особенностей, к группе риска развития предрака и рака тела матки.

В литературе можно встретить упоминание о том, что рецидивирующая гиперплазия эндометрия чаще возникает у больных с так называемым вторичным поликистозным яичником, развивающимся на фоне нейроэндокринных обменных нарушений. Подобное утверждение в определенной мере дискуссионно: во-первых, потому что выделение вторичной по патогенезу формы заболевания недостаточно обосновано, ибо при этом нередко отсутствуют типичные для него проявления; во-вторых, поскольку оно противоречит данным ряда исследователей, отмечающих, что гиперпластические процессы эндометрия в равной степени присущи всем формам эндокринной патологии. По данным работы , среди молодых женщин, у которых был выявлен рак эндометрия, последний в 19—25% сочетался с теми или иными проявлениями СПКЯ. Сходные результаты получены Б. И. Железновым , согласно которым частота гиперпластических процессов эндометрия у данного контингента женщин составляет 19,5%, аденокарциномы — 2,5%.

Риск развития предрака и рака эндометрия существенно возрастает при наличии у больных с поликистозными яичниками таких заболеваний, как гиперлипидемия, сахарный диабет,артериальная гипертония, проявления гиперкортицизма. Важное значение имеет длительность существования подобных нарушений. Кроме того, известна общность особенностей патогенеза заболевания при синдроме поликистозных яичников и рака тела матки: нарушения овуляции, жирового и углеводного обмена, гиперплазия стромы яичников и эндометрия. Отсюда вытекает необходимость исследования состояния эндометрия до начала лечения больных с поликистозными яичниками и проведения повторного контроля в ближайшие и отдаленные сроки после его окончания. Ведущей линией тактики лечения должно стать стремление к достижению овуляции, что будет способствовать нормализации структуры слизистой оболочки матки .

Диагноз синдрома поликистозных яичников ставится на основании описанной выше клинической картины, для которой характерны прежде всего ановуляторные нарушения менструального цикла, отсутствие беременности у молодых женщин, ожирение и умеренно выраженный гирсутизм при сохранении женского фенотипа.

Как указывалось выше, наряду с данными анамнеза и общими клиническим проявлениями заболевания, установлению диагноза способствуют результаты бимануального исследования. При достаточном клиническом опыте врачу удается определить увеличенные плотные подвижные яичники с характерной гладкой поверхностью. Эти данные дополняются таким неинвазивным способом исследования, как ультразвуковое сканирование, особенно с использованием влагалищного датчика. Таким путем выявляются множественные мелкие кис-тозные включения, преимущественно в периферических отделах яичника; поперечник отдельных кист обычно не превышает 1 см. Реже определяется один или два-три фолликула большего размера.

В последние годы методика ведения больных с синдромом поликистозных яичников существенно изменилась на основе использования для диагностики лапароскопических исследований и возможностями гистологического изучения материалов биопсии.

Макроскопически поликистозноизмененные яичники у подавляющего большинства больных увеличены в размерах, имеют гладкую жемчужно-белую капсулу большой плотности, через которую просвечивают мелкие кисты и видна сосудистая сеть. На разрезе ткань яичников белесовато-серого цвета с единичными желтыми вкраплениями. На периферии яичников располагается множество кист до 0,5—1,0 см в диаметре. Белочная оболочка неравномерно утолщена (местами до 500—600 мкм), склерозирована, с наличием небольших групп склерозированных кровеносных сосудов. В корковом и мозговом слое заметны неравномерно распределенные очаги разрастания коллагеновой и рыхлой соединительной ткани типа ретикулярной: в наибольшей степени процесс фиброза выражен в поверхностных отделах мозгового слоя . В гиперплазированной строме иногда обнаруживается мелкоочаговая лютеинизация.

Увеличение объема яичников связано с разрастанием элементов соединительной ткани и в меньшей мере с увеличением количества кистозноизмененных фолликулов. В большинстве случаев в корковом слое уменьшено число примордиальных и зреющих фолликулов: вместе с тем отмечается выраженная кистозная атрезия последних. В сохранившихся фолликулах обнаруживаются признаки дистрофии в ткани гранулезы, что подтверждается отсутствием гликогена, снижением содержания РНК и активности некоторых окислительных ферментов в фолликулярном эпителии . В корковом слое обнаруживается большое количество фиброзных тел и склерозированных кровеносных сосудов. Известно, что процесс атрезии фолликулов может сопровождаться гиперплазией и лютеинизацией внутренней оболочки фолликула и в яичниках здоровых женщин, однако в поликистозных яичниках перечисленные процессы выражены резче, хотя обнаруживаются не во всех кистозно-ат-ретических фолликулах. Иногда элементы гиперплазированной внутренней оболочки фолликула отличаются высокой митоти-ческой активностью и занимают значительную площадь резецированных частей яичников. Во внутренней оболочке одних и тех же яичников параллельно могут развиваться процессы и гиперплазии, и атрофии.

При изучении зависимости между состоянием внутренней оболочки фолликула и клиническими формами заболевания было установлено, что при дефиците в ткани яичников 19-гидроксилазы внутренняя оболочка фолликула мало дифференцирована от окружающих тканей. Напротив, в тех случаях, когда первопричина заболевания связана с патологией коры надпочечников, элементы оболочки находятся в состоянии гиперплазии. Для центральной же формы заболевания характерна атрофия внутренней оболочки. Однако подобная дифференциация подтверждается не всеми исследователями. Вместе с тем установлена прямая зависимость между содержанием в яичниках липидов, степенью активности окислительно-восстановительных ферментов (НАД- и НАДФ-диафораз, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.) в клетках внутренней оболочки фолликула и характером изменений в слизистой оболочке матки. При обнаружении в ткани яичников большого количества липидов и высокой активности ферментов чаще обнаруживаются гиперпластические процессы, различные формы предрака и аденокарциномы тела матки. При небольшом содержании липидов и невысокой активности ферментов в эндометрии наблюдаются умеренные пролиферативные изменения, а при отсутствии липидов и низкой ферментативной активности в клетках внутренней оболочки фолликула эндометрий атрофичен . Отдельные авторы отмечали связь между уровнем выраженности гирсутизма и степенью гиперплазии внутренней оболочки фолликула.

На современном этапе развития гинекологичекой эндокринологии отсутствует единое мнение в интерпретации явления, довольно редко встречающегося в поликистозных яичниках, — обнаружения желтого тела. Ряд авторов категорически отрицают возможность существования желтого тела у больных с данным синдромом, одним из основных критериев которого является ановуляция. В противовес этому другие исследователи связывают обнаружение желтого тела в поликистозноизмененном яичнике с начальными стадиями заболевания и более легким его течением, а также с возможностью случайной овуляции при центральной форме синдрома. Согласно нашим данным , этот феномен может оказаться следствием применения кломифена и его аналогов. Ряд авторов рассматривают присутствие желтого тела в качестве благоприятного прогностического признака.

В литературе широко обсуждался вопрос о правомочности отнесения гипертекоза яичников к разбираемому нами синдрому. В отличие от синдрома поликистозных яичников, развитие гипертекоза сопровождается резко выраженными явлениями вирилизации с нарушениями жирового и углеводного обмена, гипертонией. У подобных больных выявляется гиперплазия коры надпочечников — как сетчатой, так и других ее зон; размеры яичников увеличены незначительно (чаще с одной стороны) или даже уменьшены, что обычно связывают с тяжестью и длительностью существования дисфункции коры надпочечников. На разрезе яичники имеют неравномерно диффузный желтый или .желто-оранжевый цвет. Белочная оболочка чаще не утолщена. Кистозно-атретические фолликулы обнаруживаются в небольшом количестве или вообще отсутствуют. В центральных отделах яичников обнаруживаются гиперплазия и очаговая или (реже) диффузная лютеинизация стромы. Лютеинизированные клетки имеют крупные размеры и светлую цитоплазму, содержащую липиды. В отличие от истинных опухолей при гипертекозе сохранены архитектоника и общее строение яичников. И консервативное, и хирургическое лечение этих больных недостаточно эффективно, что дает основание рассматривать гипертекоз как самостоятельное заболевание, отличное от синдрома поликистозных яичников.

У части больных СПКЯ сочетается с другими патологиями яичников (дермоидные кисты, папиллярная фиброма, папиллома, гранулезоклеточная опухоль, псевдомуцинозная кистома) или с изменениями в других отделах половой системы (миома матки, аденомиоз, спайки), что требует особого внимания и детализации состояния всех органов репродуктивной системы до начала лечебного воздействия. Согласно данным литературы, исследователи отмечали наличие других патологий яичников в ходе 5—20% операций, выполненных по поводу поликистозных яичников. Если учесть частоту патологий эндометрия, то становится очевидной необходимость до определения программы лечения выполнения комплексного эндоскопического исследования (лапаро- и гистероскопии), в процессе которого возможно получение материала для гистологического подтверждения диагноза. Такой этап является завершающим в установлении дифференциального диагноза. В повседневной клинической практике установлению диагноза помогают и данные анамнеза, и результаты традиционного обследования больных.

Среди анамнестических данных следует выделить сведения о возрасте родителей к моменту рождения обследуемых пациенток. Согласно нашим наблюдениям, возраст родителей играет определенную роль в формировании энзимного дефицита в ткани яичников при синдроме поликистозных яичников, вернее того его варианта, который трактуется как синдром Штейна — Левенталя. Не менее важное значение при изучении семейного анамнеза имеет получение сведений относительно нарушений репродуктивной функции у ближайших родственниц. По нашим данным, это -имело место в каждом пятом наблюдении — нарушения менструального ритма при сохранной детородной функции; нарушения и менструальной, и детородной функции; наличие синдрома поликистозных яичников у родных и двоюродных сестер; заболевание миомой матки у матерей обследованных пациенток. У обследуемых по поводу поликистозных яичников в периоде детства и полового созревания очень высок инфекционный индекс. Можно считать характерной особенностью преморбидного фона больных высокую частоту инфекционных заболеваний, в том числе и тонзилогенной инфекции.

Изучение особенностей периода становления менструального цикла, как правило, выявляет у большинства обследуемых своевременное его начало (во всяком случае в 2/3 наблюдений). Нарушения по типу олигоменореи развиваются в течение первых 2—3 лет после менархе, после начала половой жизни, после родов и абортов. Вместе с тем мы наблюдали развитие  синдрома поликистозных яичников (точнее, клинических его проявлений) после апендэктомии, при резкой смене климатической зоны проживания, на фоне приема пероральных контрацептивов, а также после инфекционного гепатита и экссудативного : плеврита.

Из числа дополнительных методов исследования важную роль играет оценка выраженности гирсутного синдрома, типа телосложения и наличия ожирения. Почти каждая вторая из-числа больных с избыточной массой тела отмечает прибавку в весе до 10—20 кг в течение одного года, что чаще совпадает с появлением первых признаков заболевания или с увеличением тяжести страдания, в частности с переходом от стадии олигоменореи к стойкой аменорее. В целом избыточная масса тела обнаруживается у 20% больных с яичниковой гиперанд-рогенией. При этой форме синдрома поликистозных яичников у 70% пациенток обнаруживаются различные признаки гирсу-тизма. Тип телосложения позволяет судить ретроспективно об особенностях гормональных соотношений в периоде полового созревания. По нашим наблюдениям, при яичниковой; форме гиперандрогении наиболее распространенным типом морфограммы оказался евнухоидный, выявленный в половине наблюдений (52%). Один из подобных примеров касается больной 31 года с поздним менархе (в 16 лет) и олигоменореей. После замужества у больной интервалы между менструально-подобными кровотечениями удлинились. У ее родной сестры выявлен синдром поликистозных яичников. До операции было проведено лечение кломифеном с адъювантами с временным эффектом. После расширенной клиновидной резекции яичников менструальный цикл восстановился сразу, репродуктивная функция — спустя 4,5 года.

Уточнению формы заболевания способствует также и дерма-тоглифическая характеристика У больных с выраженным гирсутизмом при подозрении на вовлечение в патологический процесс коры надпочечников необходимо исключить стертые формы туберкулеза. В этих случаях проводят термометрию на протяжении 2—3 дней каждые 3 часа, а также туберкулиновые пробы, и оценивают иммунный статус обследуемых.

Определенную диагностическую ценность имеет определение истинной величины яичников путем ультразвукового исследования с последующим сравнением с размерами матки. Значительно реже для определения величины яичников прибегают к рентгенологическому методу, в ходе которого с помощью пневмопельвиографии находят истинную величину яичников и вычисляют индекс, позволяющий сопоставить сагиттальный размер матки с длиной яичников. У здоровых женщин он больше 1, при поликистозных яичниках 2. Увеличение сагиттального размера матки чаще наблюдается у больных с ациклическими маточными кровотечениями, уменьшение — при аменорее. По данным литературы, данные рентгенологических определений совпадают с истинной величиной яичников, обнаруженной при операциях, в 93,4% случаев.

Для диагностики синдрома поликистозных яичников существенную помощь оказывает определение содержания гонадо-тропных гормонов в плазме периферической крови и вычисление отношения ЛГ/ФСГ. Для выявления клинико-патогенетического варианта заболевания и, следовательно, уточнения первоисточника гиперандрогении, помимо распространенных функциональных проб (дексаметазоновая, прогестин-преднизолоновая, с АКТГ и хорионическим гонадотропином), важно определение моноаминов (дофамина и серотонина)

Длительное время оценка продукции андрогенов основывалась на определении уровня экскреции 17-КС. Между тем метаболиты тестостерона — наиболее активного из эндогенных андрогенов — не оказывают существенного влияния на уровень 17-КС, который определяется в основном выделением андро-стерона и этиохоланолона. Поэтому определение в моче 17-КС при синдроме поликистозных яичников не играет важной диагностической роли. Не выявлено также связи между уровнем экскреции 17-КС и выраженностью клинических проявлений гирсутизма (14). Значительно большую диагностическую ценность приобрело определение содержания тестостерона в плазме периферической крови. В подавляющем числе случаев содержание свободного тестостерона в плазме крови больных с яичниковой гиперандрогенией значительно превышает норму. Повышенное содержание тестостерона обнаруживается также в венозной крови яичников и фолликулярной жидкости, что способствует развитию фиброзных процессов в ткани яичников. Отмечена также прямая зависимость между экскрецией тестостерона с мочой и размерами яичников, хотя связь обеих характеристик с клиническими проявлениями заболевания проследить не удалось .

Выше неоднократно отмечалась диагностическая ценность лапароскопического метода при синдроме поликистозных яичников, который позволяет не только макроскопически оценить вид яичников, но и получить их ткань для последующего гистологического исследования и более тщательного отбора больных для лечебных мероприятий. Вместе с тем и при этом методе исследования возможны диагностические ошибки в связи с недостаточным объемом материала, полученного при биопсии яичников. Очевидно, комплексное эндоскопическое исследование должно использоваться на заключительном этапе диагностики. Таким образом, путем последовательного использования отдельных диагностических тестов подтверждается наличие поликисгозных яичников, определяется источник гиперандроге-нии, оценивается состояние репродуктивной системы в целом и степень вовлечения ее различных отделов в патологический процесс. Эту цепь дополняют также кратковременные курсы гормонального воздействия (гестагены, комбинированные монофазные эстроген-гестагенные препараты, аналоги кломифена), оценка эффекта которых в анамнезе и проспективном наблюдении обследуемых больных (прежде всего в отношении восстановления репродуктивной функции) может характеризовать выраженность нарушений.

**Л****ече****ни****е.** Проблема лечения больных с синдромом полики-стозных яичников уже несколько десятилетий продолжает привлекать внимание исследователей. Совершенствование методов лечебного воздействия развивается в двух направлениях. С одной стороны, это модернизация способов хирургического лечения данного контингента больных, где наряду с традиционным подходом путем чревосечения используются методы эндоскопической хирургии и современных технологий для непосредственного воздействия на ткань яичников (электропун-ктура, термокаутер, лазеры). С другой стороны, успехи клинической фармакотерапии стимулируют попытки индуцирования овуляции у больных с поликистозными яичниками посредством медикаментозных средств. Необходимо отметить, что между этими двумя основными направлениями нет значительных противоречий, ибо постепенное расширение представлений о границах заболевания с достаточно четким выделением отдельных клинико-патогенетических вариантов болезни дает достаточно оснований для выбора хирургического метода воздействия для больных с яичниковой гиперандрогенией, неоперативных методов для лечения больных с надпочечниковой гиперандрогенией и центральной формой заболевания, а также для сочетанного их применения у больных с более сложным патогенезом заболевания и резистентными по отношению к тому или иному воздействию формами. Наш опыт подтверждает целесообразность последовательного применения консервативного и хирургического методов лечения, а также дополнительного воздействия консервативными средствами при неуспехе оперативного вмешательства. В процессе совершенствования хирургического метода лечения больных с яичниковой гиперандрогенией все исследователи пришли к единодушному заключению о необходимости расширенной клиновидной резекции яичников с частичной деме-дуляцией, т. е. удалением в доступных пределах и мозгового слоя яичников

Восстановление репродуктивной функции после расширенной клиновидной резекции поликистозных яичников, осуществленной по критериям отбора пациенток для хирургического вмешательства, выбранным отдельными исследователями в период с 1970 по 1985 г., колебалось в довольно широком диапазоне —от 24 до 88%. Наши собственные наблюдения касаются 115 больных, оперированных по поводу синдрома поликистозных яичников с яичниковой формой андрогении в возрасте 26,б±0,35 лет при продолжительности наблюдения после операции от 3 до 13 лет (в среднем б лет). Широкий диапазон приводимых разными авторами результатов в известной мере связан с гетерогенностью больных по патогенезу заболевания, с различиями в методике оперативного вмешательства, а также с продолжительностью наблюдения после операции. Наш опыт свидетельствует о несомненных преимуществах расширенной (по сравнению с простой клиновидной) резекции яичников. При анализе отдаленных результатов восстановление менструальной функции отмечено нами у 90,9% больных, беременность наступила у 67,5% женщин. Проведение последующей корригирующей терапии позволило добиться восстановления детородной функции у 77,1% оперированных.

Изучение ежедневной динамики содержания гонадотропных гормонов в сыворотке крови шести женщин в первом цикле после хирургического вмешательства выявило появление у 4 из 6 обследованных пациенток закономерной циклической секреции ЛГ и ФСГ с четким овуляторным пиком; у 3 больных произошла овуляция с развитием полноценного желтого тела, в двух наблюдениях имела место лютеинизация неразорвавшегося фолликула, а у одной больной цикл был ановуляторным. Подобное обследование было повторено спустя год после оперативного вмешательства у 3 из 6 больных. У двух из них отмечалась недостаточность лютеиновой фазы. У третьей обследованной при регулярном ритме менструаций цикл оказался ановуляторным, хотя в первом цикле после расширенной клиновидной резекции яичников произошла овуляция. Приведенные результаты, несмотря на их относительную малочисленность, дают довольно реальное представление о ходе восстановления функции отдельных звеньев репродуктивной системы после расширенной клиновидной резекции поликистозных яичников. Очевидно, этот процесс продолжается у ряда больных в течение достаточно длительного времени, и окончательная оценка эффекта операции возможна не ранее 12—18 месяцев с момента хирургического вмешательства.

Ретроспективный анализ морфологической структуры резецированной ткани яичников 57 больных и сопоставление полученных данных с ближайшими и отдаленными результатами оперативного вмешательства позволили выделить три клинических варианта заболевания. Заболевание у 22 больных, отнесенных нами к первой группе, мы сочли типичной формой. Заболевание выявилось клинически с наступления менархе, нарушения менструального цикла протекали по типу олиго-или аменореи; имелось первичное бесплодие. У 10 больных первые менструации были в 12—14 лет, у 8— в 15 и старше, у 4— ll лет и моложе. У 8 из II женщин был евнухоидный тип морфограммы, у 2 — нормограмма с широкой грудной клеткой и лишь у одной — идеальный женский морфотип. Попытки гормонального лечения больных этой группы оказались безуспешными. В тканях яичника, наряду с характерными для СПКЯ изменениями, преобладали процессы склероза и дистрофии, примордиальные фолликулы располагались по одиночке или гнездами и находились преимущественно на ранних стадиях развития. Во всех гистологических препаратах в большом количестве обнаруживались гиалиновые тела. По данным электронной микроскопии резецированной ткани яичников у больных данной группы отмечен выраженный склероз с резкой коллагеносинтезирующей трансформацией элементов внутренней оболочки фолликула (см. рис. 4.1.2.1). Отдаленные результаты оперативного лечения известны у 16 из 22 больных. Менструальный цикл восстановился у 15, репродуктивная функция у 9 из 15 женщин, живших регулярной половой жизнью. После корригирующей терапии клостилбегитом беременность наступила еще у 2 больных .

Во вторую группу вошли 14 больных, у которых заболевание также проявилось после менархе или в ближайшие годы. Кроме олиго- и аменореи, отдельные больные страдали ациклическими кровотечениями или скудными менструальноподобными кровотечениями. Больные этой группы жаловались как на первичное, так и вторичное бесплодие. Гормональная терапия давала лишь временный эффект. В резецированной ткани яичников примордиальные фолликулы обнаруживались на более поздних стадиях, включая стадию большого зрелого фолликула, который был выявлен в яичнике больной, получавшей перед операцией к)1остилбегит. Явления склероза у больных данной группы были выражены в меньшей степени, чем у больных первой группы. В препаратах яичников 10 больных были найдены желтые или белые тела, свидетельствующие о произошедшей в прошлом овуляции. В отдаленные сроки менструальный цикл нормализовался у II из 12 больных, детородная функция — у 7 из 10; после коррекции комбинированными эстроген-гестагенны-ми препаратами беременность наступила еще у одной больной. Особенности течения заболевания и морфологического строения яичников у больных данной группы свидетельствуют о менее глубоких нарушениях в репродуктивной системе и могут расцениваться как начальные стадии формирования синдрома поликистозных яичников.

У 21 больной первые клинические проявления заболевания выявились в более старшем возрасте, чем у представительниц двух первых групп, и были связаны с различными стрессовыми ситуациями (начало половой жизни, самопроизвольные и медицинские аборты, оперативные вмешательства) или возникли после хронических инфекционных заболеваний. Нарушения менструальной функции протекали по типу олигоаменореи. Бесплодием страдали 19 больных: первичным — 15, вторичным — 4. Гормональное лечение больных этой группы давало и регулирующий, и стимулирующий эффект, но последний был краткосрочным. В трети наблюдений клинические проявления заболевания и формирование синдрома поликистозных яичников произошло на фоне существовавших с периода менархе гипоталамо-гипофизарных нарушений; у большего числа больных период становления менструальной функции протекал без осложнений. У половины больных антропометрические кривые имели евнухоидный тип, у каждой четвертой была разновидность нормограммы с широкой грудной клеткой или идеальный женский морфотип. Морфологическая структура яичников больных этой группы выделялась наличием желтых и белых тел, которые были обнаружены в препаратах II больных, 8 из которых незадолго до операции получили гормональные препараты.

При электронной микроскопии ткани яичников обратила на себя внимание меньшая выраженность явлений фиброза. Отдалеййые результаты изучены у 20 женщин. Менструальный цикл восстановился у 19 из 20 пациенток, детородная функция — у 8 из 19; после лечения клостилбегитом беременность наступила у одной больной. В патогенезе заболевания данного контингента пациенток ведущую роль, по-видимому, играла дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы.

Результаты исследований показали, что даже при так называемой типичной форме синдрома поликистозных яичников на фоне яичниковой гиперандрогении встречаются состояния, различные по глубине патологического процесса (8).

В литературе появилось много сообщений об оперативном лечении больных с поликистозными яичниками во время лапароскопии. Среди них — различные модификации электро-каутеризации и лазерные воздействия. При диатермокоагуляции гонад в виде продольных и поперечных насечек коркового слоя проводится коагуляция атрезированных фолликулов путем множественной точечной электрокаутеризации коркового слоя яичников на глубину до 4 мм (34). По данным отдельных авторов, регулярные менструации устанавливаются у 57—86%, беременность наступает у 41—69% женщин. В.М. Здановский и соавт. с успехом проводят во время лапароскопии термокаутеризацию поликистозных яичников, что дает возможность последовательно, в 6—10 точках с каждой стороны, воздействовать и на мозговой слой яичников. Отсутствие спаечного процесса было подтверждено в последующем при контрольной лапароскопии на 8-й день после операции. У части больных с рецидивом ановуляции, до операции не реагировавших на гормональное воздействие, в последующем отмечен положительный эффект от назначаемых повторно препаратов. У 23 из 28 больных, живших регулярной половой жизнью, в течение года после операции наступила беременность (82,1%). Данные о возрастании чувствительности резистентных до операции яичников к эндо- и экзогенным стимулам после электрокаутеризации поликистозных яичников подтвердились рядом исследователей (5,15).

В последнее время появились публикации о лечении больных с синдромом поликистозных яичников лапароскопической лазерной вапоризацией. Вапоризации подвергаются все видимые кисты в яичниках. По наблюдениям Daniell и Miller (49), общее количество вапоризированных мест составило 25—40 на один яичник. Согласно приводимым этими авторами результатам, после операции у 60 из 85 женщин восстановилась овуляция. За 6 месяцев наблюдений после операции беременность наступила у 56% больных.

Резюмируя данные об эффекте различных методов хирургического воздействия, можно сделать общее заключение, что у больных с типичной формой синдрома поликистозных яичников, как и у значительной части больных с другими клинико-патогенетическими вариантами заболевания, резистентных к лечению кломифеном, хирургическое вмешательство (расширенная клиновидная резекция, частичная демедуляция, лапароскопическая термокатуеризация или лазерная вапоризация) оказывается желательным. Под влиянием оперативного вмешательства, вне зависимости от избранной методики, у гормонорезистентных больных восстанавливается чувствительность к экзогенным гормонам, что способствует повышению эффективности лечения при комбинированном воздействии.

Отсутствие положительной реакции на лечение кломифеном у многих больных, очевидно, связано со снижением концентрации мембранных рецепторов гонадотропных гормонов, обусловленным морфоструктурными изменениями в поликистозном яичнике. Наш опыт свидетельствует, что при типичной форме заболевания назначение кломифена перед оперативным вмешательством может производиться с дифференциально-диагностической целью . Результаты индуцирования овуляции при бесплодии у больных с поликистозными яичниками с помощью препаратов гонадогропных гормонов, содержащих ФСГ и ЛГ, пока неоднозначны и нуждаются в дальнейшем подтверждении. При центральной форме синдрома поликистозных яичников, по мнению ряда исследователей, операция субтотальной резекции яичников нецелесообразна, и предпочтение отдается назначению гормональных препаратов .

Восстановление специфических функций репродуктивной системы после клиновидной резекции яичников связано с восстановлением пульсирующего ритма секреции ГЛ . Авторы провели исследование до и спустя 7—8 дней после операции или после 30-дневного лечения спиронолактоном содержания в сыворотке крови ЛГ и половых гормонов каждые 15 минут в течение 2—4 часов у женщин с синдромом поликистозных яичников. Снижение уровня тестостерона и андростендиона было отмечено уже в течение первых 3—4 дней после операции со спонтанным восстановлением овуляции в последующем, снижение уровня эстрона — к 7—8-му дню. Наибольшего внимания заслуживает факт существенного снижения уровня ЛГ после клиновидной резекции яичников у 7 женщин с одновременным снижением амплитуды импульсных выбросов ЛГ и их частоты.

В параллельном исследовании овуляция зарегистрирована у двух больных спустя 45 и 58 дней после лечения спиронолактоном. У них после 30-дневного лечения отмечались аналогичные изменения характера импульсной секреции гонадотропинов и снижение уровня тестостерона. Эти данные можно истолковать таким образом, что эффект клиновидной резекции яичников идентичен влиянию агонистов гонадолиберина на гипоталами-ческие структуры. Таким образом, наступающий в случае резекции яичников лечебный эффект обусловлен снятием угнетения гипоталамических центров андрогенами вследствие прямого удаления тканей, являющихся источником избыточной продукции этих гормонов.

При ведении больных с поликистозными яичниками применение кломифена и его аналогов относится к числу довольно распространенных приемов. В связи с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников после назначения этих препаратов предпочтительно назначение умеренных доз (50—100 мг) в течение 5 дней с 5-го для цикла, на протяжении 3—б месяцев. Пациентки часто бывают резистентны к препаратам этой группы, что служит основанием для использования гонадотропинов и/или аналогов гонадолиберина. В настоящее время гонадотро-пины все чаще применяют для стимуляции овуляции у тех больных с поликистозными яичниками, у которых лечение кломифеном оказалось неэффективным. Большинство гинекологов применяют с этой целью препараты человеческого менопаузального гонадотропина. В последние годы в связи с высокой частотой синдрома гиперстимуляции яичников при применении гонадотропинов все чаще предпочтение отдается использованию агонистов ГЛ. Предпринимались также попытки применения малых доз ФСГ, показавшие целесообразность такой последовательности мероприятий по индукции овуляции у больных с синдромом поликистозных яичников: при неэффективности кломифена лечение рекомендуется начинать с малых доз ФСГ; при отсутствии эффекта назначают агонисты ГЛ, после чего применяют менопаузальный гонадотропин.

Применение у больных с поликистозными яичниками малых доз ГЛ приводило к существенному возрастанию (по сравнению со здоровыми женщинами) концентрации ЛГ и ФСГ и снижению уровня кортизола, но не сопровождалось изменениями уровня эстрона и эстрадиола в периферической крови. У больных с поликистозными яичниками выявлена положительная корреляция между повышением секреции ЛГ и андростен-диона, что может служить дополнительным свидетельством его яичникового происхождения (56). В исследовании Faure и Lemay (51) у больных с поликистозными яичниками был применен аналог ГЛ бусерелин в дозе 500 мкг/сутки подкожно. Существенное снижение уровня тестостерона и эстрадиола в плазме периферической крови было отмечено после двух недель применения препарата; содержание дегидроэпиандростерона (гормона надпочечникового происхождения) не менялось, тогда как концентрация 17-гидроксипрогестерона в крови понижалась к концу месячного лечебного курса.

Groussin-Weyland и соавт. (56) наблюдали восстановление овуляции при импульсном введении агонистов гонадолиберина у больных с синдромом поликистозных яичников в 119 из 157 лечебных циклов у 42 пациенток; беременность наступила в 25 случаях. Средняя длительность инфузии препарата при наступлении беременности составила 12,5± 0,62 дня, на каждую пульсацию вводили дозы 5 или 20 мкг с интервалом 90 мин. Более значимые результаты достигнуты Coutts и соавт. (48) при сочетанном применении бусерелина (5 х 100 мкг в день интраназально) и человеческого постменопаузального гонадот-ропина. Частота наступления беременности на фоне 121 лечебного цикла у 40 больных составила 75%, тогда как при лечении гонадотропинами 45 больных на протяжении 120 лечебных циклов успех был достигнут лишь в 38% наблюдений.

Приведенные факты демонстрируют различные возможности индуцирования овуляции у кломифен-резистентных больных при синдроме поликистозных яичников. Сопоставление приводимых разными исследователями данных позволяет высоко оценить эффективность использования ГЛ в импульсном режиме при соблюдении двухчасовых интервалов между отдельными импульсами. По мнению Burger и соавт. , при мониторинге лечения нет необходимости определения уровня содержания гонадотропинов и андрогенов в плазме периферической крови. Значительно более информативны экспресс-определение содержания эстрадиола и ультразвуковой контроль за ростом доминантного фолликула. Существенное повышение уровня ЛГ в крови при введении ГЛ может свидетельствовать о повышении чувствительности гипофиза к ГЛ у больных с СПКЯ. Возможно, что повышение реакции гонадотрофов на ГЛ в процессе лечения может зависеть от увеличения секреции эстрадиола.

**Прогноз и профилактика.** Сравнительное изучение результатов различных видов лечебного воздействия при синдроме поликистозных яичников свидетельствует о том, что медикаментозные воздействия могут в определенной мере способствовать достижению кратковременного эффекта — восстановлению овуляции и наступлению беременности. Однако в последующем, по справедливому утверждению Burger и соавт. (45), несмотря на ближайшие эффекты, поликистозные яичники остаются поликистозными яичниками. Таким образом, современные представления о лечении поликистозных яичников сводятся к общепризнанной точке зрения о преимуществах хирургического воздействия у большинства женщин, особенно при недостаточном эффекте применения современных лекарственных препаратов. При ретроспективном изучении с помощью лапароскопии возможных причин нарушений репродуктивной функции у 78 женщин, подвергавшихся ранее оперативным вмешательствам на поликистозных яичниках, Э. А. Алиева и соавт. выделили спаечный процесс, способствующий бесплодию тубоперитоне-ального генеза, и прогрессирование нейроэндокринных нарушений. Подобные наблюдения свидетельствуют о целесообразности повторной лапароскопии при отсутствии эффекта в течение ближайших 12—24 месяцев после окончания лечебного воздействия.

Восстановление репродуктивной функции и лечение гирсутизма не являются единственными аспектами разбираемой проблемы. Не меньшее значение приобретают онкологические аспекты. Эту сторону можно проиллюстрировать следующей последовательностью событий в процессе развития заболевания — сочетание формирования морфофункциональной патологии в яичниках у определенного числа пациентов с опухолевыми заболеваниями матки и яичников и сопутствующими метаболическими нарушениями; достаточно высокая степень риска развития патологии, главным образом рака слизистой тела матки, и, наконец, значительная отягощенность состояния репродуктивной системы в отдаленные сроки даже после успешной клиновидной резекции яичников в молодом возрасте. Гиперэстрогения, имевшая место у данного контингента гинекологических больных в репродуктивном возрасте, сохраняет патогенетическую роль в последующие годы жизни женщины и в случае установления после операции регуляторных овуля-торных циклов и реализации генеративной функции. Отдельными авторами отмечается тенденция к поздней менопаузе, выявлению высокой частоты заболеваний органов-мишеней (миома и/или внутренний эндометриоз матки, гиперпластические процессы молочных желез).

Девочки, родившиеся от матерей, страдавших синдромом поликистозных яичников, наследуют предрасположенность к нарушениям репродуктивной системы. Данные дерматоглифи-ческого исследования больных женщин и их потомства свидетельствуют, что формирование кожного рисунка у потомства больных с синдромом поликистозных яичников, как и наследование энзимного дефекта в ткани яичников, происходит, по-видимому, под влиянием генетических факторов у плодов обоего пола. Существует мнение, что заболевание может наследоваться не только по женской, но и по мужской линии. У дочерей, родившихся у женщин после клиновидной резекции поликистозных яичников, отмечаются такие нарушения, как изолированное пубархе, гипоталамический синдром периода полового созревания, поликистозные яичники. Детальные (пока немногочисленные) наблюдения И. В. Кузнецовой позволяют считать, что женщины, подвергавшиеся различным видам лечебного воздействия в связи с синдромом полики-стозных яичников, составляют группу высокого риска по формированию гиперпластических процессов в гормонозависи-мых структурах репродуктивной системы, что требует систематического врачебного контроля. Девочки, рождающиеся у данного контингента женщин, нуждаются в наблюдении детского гинеколога с целью раннего выявления и своевременной коррекции нарушений репродуктивной системы в периоде полового созревания.