

На правах рукописи

ШЕРЕМЕТЬЕВА ЕКАТЕРИНА ВИКТОРОВНА

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РИСКИ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ФЕНОТИПАХ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России (директор – академик РАН и РАМН **И.И. Дедов**).

Научный руководитель:

Дедов Иван Иванович - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАМН

Официальные оппоненты:

Трошина Екатерина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, заведующая отделением терапии с группой патологии метаболизма и ожирения.

Сметник Вера Петровна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития России, главный научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии.

Ведущее учреждение: ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова

Защита состоится «20» декабря 2012 г. в 14 часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России.

Автореферат разослан «16» ноября 2012 г.

**Ученый секретарь Диссертационного Совета
при ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
Минздравсоцразвития России
доктор медицинских наук**

Е.В. Суркова

1. Общая характеристика работы

1.1 Актуальность проблемы

В XXI веке - веке персонализированной медицины - ведение больных, особенно с хроническими заболеваниями должно быть индивидуальным. Синдром поликистозных яичников (СПЯ) - полиморфное заболевание, с частотой в популяции от 5 до 20% и чрезвычайно вариабельной клинической картиной. Отсутствие генного паспорта СПЯ до настоящего момента затрудняет диагностику этого заболевания, а также выбор лечебной тактики. основополагающие клинические проявления СПЯ - состояние хронической олиго- и/или ановуляции (АН) (по данным динамического ультразвукового исследования органов малого таза и функциональной диагностики), клинические или биохимические признаки гиперандрогении (ГА) (гормональные исследования) и поликистозные изменения в яичниках (УЗ-поликистоз - по результатам ультразвукового исследования органов малого таза). Большая роль в патогенезе заболевания отводится инсулинорезистентности (ИР).

В современной научной литературе СПЯ рассматривается как одна из составных частей сложного метаболического синдрома, предрасполагающего к формированию поздних осложнений, таких как сахарный диабет 2 типа (СД), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и ишемическая болезнь сердца (ИБС) с семикратно повышенным риском развития инфаркта миокарда (ИМ).

Известно, что в период перименопаузы, особенно в условиях нелеченной дислипидемии, увеличивается риск развития ИБС. При сопутствующих АГ и СД коронарный атеросклероз имеет быстрое и агрессивное течение, утяжеляя сердечно-сосудистый прогноз. В последнее время активно изучается роль ожирения и метаболических нарушений в патогенезе СД, АГ, ИБС. Однако роль СПЯ, четко ассоциированного с метаболическими нарушениями, в аспекте развития этих заболеваний остается малоизученной. Остается неясным вопрос о пусковых механизмах, «критическом» возрасте начала заболеваний и, соответственно, о начале мер профилактики возможных осложнений (например, ИМ).

Окончательно не решен вопрос об изменении липидного спектра при СПЯ. Нет четких рекомендаций о необходимости лечения дислипидемии у пациенток репродуктивного возраста. Известно, что дислипидемия является самостоятельным фактором риска развития атеросклероза. При СПЯ, даже среди

пациенток репродуктивного возраста с нормальным индексом массы тела (ИМТ), имеется повышение уровня атерогенных фракций липидов и низкое содержание ХС-ЛПВП.

Как правило, лечение СПЯ представляет собой комбинацию консервативного и хирургического метода лечения (лапароскопическая электрокаутеризация яичников – ЭКОЯ). Консервативное лечение всегда начинается со стимуляции овуляции. С этой целью в индивидуальном порядке применяются производные хлортрианизена - кломифена цитрат и его аналоги (препараты первой линии согласно ESHRE/ASRM, 2007), комбинированные оральные контрацептивы (КОК), гонадотропины, аналоги гонадотропин - релизинг гормона, сенситайзер к инсулину (метформин), ингибиторы ароматазы.

Согласно данным Международного симпозиума объединенной рабочей группы ESHRE/ASRM (2007) (Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины) были выделены основные фенотипы СПЯ: Классический (ГА + УЗ-поликистоз + АН), Овуляторный (ГА + УЗ-поликистоз), Неандрогенный (АН + УЗ-поликистоз), Ановуляторный (ГА + АН).

Однако не разработаны клинические рекомендации для пациенток с СПЯ, в том числе, с учетом особенностей фенотипов в различные периоды жизни женщины. Учитывая высокий риск метаболических нарушений у женщин уже в репродуктивном возрасте, у таких больных необходима профилактика сопутствующих заболеваний и предупреждение осложнений СПЯ.

В мировой научной литературе крайне редко встречаются работы по изучению у пациенток с СПЯ риска развития депрессии и других психопатологических расстройств. По опубликованным данным риск развития психопатологических расстройств при СПЯ составляет 11,6-55,6%. В этой связи необходим комплексный психосоматический подход к ведению пациенток с СПЯ, сочетающий в себе, безусловно, традиционные медицинские программы коррекции всех составляющих этого синдрома, в том числе и коррекцию психологического статуса пациенток.

Таким образом, учитывая вариабельность клиники различных фенотипов заболевания, хроническое течения СПЯ, повышенный риск развития метаболических нарушений, особенности психологического статуса, возникла необходимость

разработки комплексного мультидисциплинарного подхода к ведению пациенток с СПЯ и программ коррекции всех составляющих синдрома.

1.2. Цель и задачи

Целью работы явилась оценка метаболических рисков и психологических особенностей у женщин с различными фенотипами СПЯ, разработка тактики ведения.

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить факторы метаболического риска (ИМТ, липидный спектр, гликемия венозной плазмы в рамках перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), С - реактивный белок (С-РБ), показатели свертываемости крови) у пациенток с основными фенотипами СПЯ.
2. Оценить эффективность различных схем лечения (моно-, комбинированная терапия) у пациенток репродуктивного возраста с СПЯ.
3. Провести анализ реализации репродуктивной функции у женщин с основными фенотипами СПЯ в зависимости от различных схем терапии (моно-, комбинированная терапия).
4. Оценить психологические особенности больных с различными фенотипами СПЯ.
5. Выработать алгоритмы ведения пациенток с основными фенотипами СПЯ с учетом метаболических рисков, хронического течения заболевания и психологических особенностей.

1.3 Научная новизна исследования

Впервые в России на большой выборке женщин репродуктивного возраста (n=150) проведен анализ течения СПЯ с учетом его основных фенотипов. Доказано отсутствие изменения фенотипа СПЯ на фоне проведенного лечения, рассмотрены отдаленные результаты применения различных методов терапии у пациенток с СПЯ с учетом метаболических рисков, что позволило разработать тактику ведения больных с основными фенотипами СПЯ с целью восстановления репродуктивной функции, улучшения показателей углеводного и липидного обменов и профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Впервые в России проведена оценка психосоциального статуса больных с различными фенотипами СПЯ и разработаны рекомендации по ведению пациенток с

учетом хронического течения заболевания.

1.4 Практическая значимость исследования

Полученные результаты позволили разработать индивидуальную тактику ведения пациенток с учетом фенотипа СПЯ, повысить частоту восстановления репродуктивной функции женщин и эффективность терапии и снизить риск развития метаболических осложнений.

Учитывая особенности психологического статуса больных, полученные при анкетировании, хроническое течение заболевания, автором был разработан комплекс мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациенток (включение в алгоритм обследования при СПЯ, наряду с гинекологом и эндокринологом, консультации кардиолога, психолога (психотерапевта). Обосновано создание Школ для пациенток с СПЯ.

1.5 Положения, выносимые на защиту:

- У женщин с СПЯ Классический фенотип встречается у 46% пациенток, Овуляторный фенотип СПЯ – в 23%, Неандрогенный фенотип – в 18% и Ановуляторный фенотип СПЯ – в 13%.

В репродуктивном периоде все пациентки с СПЯ, независимо от фенотипа, имеют повышенные метаболические риски.

Фенотип СПЯ с течением времени не меняется.

- Комбинированная терапия СПЯ является методом выбора, так как оказывает влияние на основные звенья патогенеза заболевания, от которой зависит реализация репродуктивной функции пациенток, что требует индивидуального подхода.

Беременность пациенток с СПЯ должна быть планируемой.

- Учитывая фенотип СПЯ, хроническое течение заболевания, особенности психологического статуса необходимо включить в алгоритм обследования пациенток с СПЯ консультации психотерапевта и/или психолога.

1.6 Апробация работы и публикации

Основные результаты исследования, приведенные в диссертации, были доложены на 14 Международном конгрессе по гинекологической эндокринологии (Флоренция, Италия, 2010), IV Международном конгрессе по репродуктивной

медицине (Россия, Москва, 2010), XXII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии диагностики и лечения гинекологических заболеваний» (Россия, Москва, 2010), VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Россия, Москва, 2012).

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 - в журналах, рекомендованных ВАК.

Апробация работы состоялась на межотделенческой конференции ФГБУ ЭНЦ 8 октября 2012 г.

1.7. Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, который включает 237 источников (13 отечественных, 224 зарубежных).

Иллюстративный материал содержит 33 таблицы, 1 рисунок.

2. Материалы и методы исследования

2.1. Объем, общая структура проведенных исследований, клиническая характеристика обследованных больных

Исследование проведено в 2 этапа:

I этап. Из локальной базы историй болезни отделения эндокринной гинекологии ФГБУ ЭНЦ было отобрано 170 историй болезни амбулаторных и стационарных пациенток репродуктивного возраста, которые обратились в отделение в период с 2000 - 2008 гг. Всем пациенткам проведен катамнестический анализ факторов метаболического риска (ИМТ, общий холестерин, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды, гликемия венозной плазмы в ПГТТ, иммунореактивный инсулин (ИРИ), С-реактивный белок, показатели свертываемости крови). 20 пациенток по различным причинам (например, отсутствие времени или материальной возможности приезда в Москву, нежелание обследоваться) не приняли участие в исследовании.

Пациенткам (n=150) разосланы анкеты с целью уточнения эффективности проведенного лечения, оценки реализации детородной функции. Проведена сравнительная оценка ранее проведенной терапии и ее продолжительности на восстановление овуляции, фертильности и на метаболические факторы риска СПЯ.

II этап. Клиническое обследование в 2011-2012 гг. Пациентки (n = 150) были приглашены на амбулаторное обследование, которое включало: клинический осмотр, биохимический анализ крови (липидный спектр, С-РБ), ПГТТ, гормональный анализ крови – иммунореактивный инсулин (ИРИ), тестостерон, показатели свертываемости крови, УЗИ органов малого таза. Проведена катамнестическая оценка данных динамического наблюдения ранее пролеченных больных: сопоставлены данные больных, реализовавших детородную функцию. Проанализирована динамика метаболических рисков.

В ходе II этапа изучены особенности основных фенотипов больных с СПЯ, проведено анкетирование с целью оценки психологического статуса этих пациенток в сравнении с группой контроля (женщины без СПЯ).

Медиана между этапами исследования составила 5,8 лет.

В ходе клинического обследования выборка пациенток с СПЯ (n=150) распределилась по фенотипам следующим образом: Классический – 70 пациенток; Овуляторный – 34 пациентки; Неандрогенный – 27 пациенток; Ановуляторный – 19 пациенток.

Фенотип был верифицирован у пациенток с СПЯ как по катамнестическим данным, так и по результатам клинического обследования (2011-2012 гг.). Количество пациенток с СПЯ в фенотипах не изменилось, даже на фоне проведенного лечения.

Возраст пациенток с СПЯ, включенных в исследование, колебался от 31 до 33 [29; 38] лет (медиана и 25-75% квартили).

У всех пациенток, в ходе клинического обследования, проводилась оценка эффективности лечения (монотерапия или комбинированная терапия) по следующим критериям: нарушения углеводного обмена: диагностика категории нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), СД); дислипидемия; показатели свертываемости крови; уровень С-РБ; репродуктивная функция: факт наступления беременности, течение беременности, антропометрические показатели новорожденного.

Все пациентки в ходе клинического обследования (II этап) прошли психологическое тестирование с применением следующих опросников: Шкала самооценки уровня тревожности Спилбергера-Ханина; Опросник «Диагностики

социально-психологической адаптации» (ДПА); Опросник «Уровень субъективного контроля» (УСК); Опросник Басса-Дарки; Госпитальная шкала тревоги/депрессии (ГШТД); Тест-опросник самоотношения В.В. Столина (СОО); Опросник «Стиль саморегуляции поведения» В.И. Моросановой; Диагностика стратегий преодоления стрессовых ситуаций (СПСС).

Все пациентки (n=150) вне зависимости от фенотипа были разделены на 3 группы с учетом проведенного вида лечения:

- группа А включала 32 пациентки (21%) на монотерапии сенситайзером к инсулину – метформин (МФ) (доза препарата составляла от 1700мг\сут до 2000мг\сут);
- группа В состояла из 38 пациенток (26%) и получала монотерапию комбинированными оральными контрацептивами – КОК;
- группа С - это 79 пациенток (53%), которые получали комбинированный метод лечения: метформин и/или КОК и/или гестаген и/или электрокаутеризация яичников лапароскопическим доступом (ЭКОЯ):
 - МФ и КОК (25%);
 - МФ и прогестерон (14%);
 - Прогестерон и КОК (9%);
 - МФ, КОК, ЭКОЯ (18%);
 - МФ, прогестерон, КОК, ЭКОЯ (34%).

2.2 Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Для анализа вида распределений применялись критерии Шапиро-Уилка и Лиллиефорса, дисперсии распределений признаков оценивались с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Учитывая небольшие объемы выборок и распределения, отличающиеся от нормального, были использованы непараметрические методы анализа данных. Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлял ось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни. Сравнение зависимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение независимых групп по

качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием двухстороннего точного критерии Фишера для несвязанных групп.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену.

3 Результаты исследования и их обсуждение

3.1 Оценка клинико-лабораторных данных у пациенток с СПЯ

Для проведения исследования были отобраны 150 амбулаторных и стационарных историй болезни пациенток с СПЯ, которые находились под наблюдением с 2000-2008 гг. и имели исследуемые метаболические риски: ИМТ, общий холестерин, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ, гликемия венозной плазмы в рамках ПГТТ и ИРИ натощак, С-РБ, показатели свертываемости крови, что представлено в табл. 1.

Уровень тестостерона у пациенток с Классическим ($n = 70$), Ановуляторным ($n = 19$), Овуляторным ($n = 34$) фенотипами повышен по данным катамнеза и на момент обследования 2011-2012гг. Данные представлены в табл. 2.

УЗ-поликистоз яичников был выявлен у пациенток с Классическим, Ановуляторным и Овуляторным фенотипами СПЯ и статистически значимо не изменился на фоне наблюдения. У женщин с Классическим и Ановуляторным фенотипами СПЯ на момент обследования по данным фолликулометрии (ультразвуковой метод исследования) овуляции выявлено не было.

Таким образом, можно сказать, что количество пациенток в каждом фенотипе СПЯ в рамках клинического обследования не изменилось, даже на фоне проведенного лечения.

При этом на момент клинического обследования у 150 пациенток исследуемой выборки было зафиксировано 37 детей, распределение которых с учетом фенотипа СПЯ представлено в табл. 3.

Таблица 1.

Динамика исследуемых показателей у пациенток с основными фенотипами СПЯ

Показатель	Классический (n = 70)	Овуляторный (n = 34)	Неанδροгенный (n = 27)	Ановуляторный (n = 19)
	Медиана, 25-75% квартили	Медиана, 25-75% квартили	Медиана, 25-75% квартили	Медиана, 25-75% квартили
ИМТ (катамнез), кг\м²	28,7 [24,8;32,1]	26,4 [23,1;29,6]	28,4 [21,3;32,4]	24,2 [22,3;32,5]
ИМТ (на момент обследования), кг\м²	27,9 [24,0;31,1]	25,5 [22,5;28,7]	25,0 [22,4;32,0]	22,2 [19,8;27,9]
Глюкоза венозной плазмы натощак (на момент обследования), ммоль\л	5,0 [4,6;5,3]	4,8 [4,5;5,1]	4,8 [4,5;5,3]	4,5 [4,3;5,1]
Глюкоза венозной плазмы натощак (катамнез), ммоль\л	5,1 [4,7;5,4]	4,8 [4,7;5,2]	4,8 [4,5;5,3]	4,7 [4,5;5,0]
Глюкоза венозной плазмы через 120 мин на фоне ПГТТ (на момент обследования), ммоль\л	6,8 [5,9;7,5]	6,0 [4,9;6,9]	5,9 [5,1;7,1]	5,3 [4,8;6,3]
Глюкоза венозной плазмы через 120 мин на фоне ПГТТ (катамнез), ммоль\л	6,2 [5,4;7,2]	6,2 [5,6;6,8]	5,7 [5,3;6,7]	5,4 [4,9;5,8]
ОХС (катамнез), ммоль\л	5,9 [5,4;6,7]	5,7 [5,1;6,1]	5,9 [5,6;6,8]	5,8 [4,7;6,4]
ОХС (на момент обследования), ммоль\л	5,6 [4,9;5,9]	5,0 [4,6;6,0]	5,7 [4,8;6,1]	4,9 [4,4;5,2]
ХС-ЛПНП (катамнез), ммоль\л	2,1 [1,6;2,3]	2,1 [1,6;2,3]	1,4 [1,1;1,8]	1,6 [1,3;2,1]
ХС-ЛПНП (на момент обследования), ммоль\л	2,3 [1,9;3,1]	2,1 [1,7;2,9]	2,1 [1,4;3,2]	2,30 [1,42;2,60]
ХС-ЛПВП (катамнез), ммоль\л	1,4 [0,9;1,7]	1,6 [1,1;2,1]	2,1 [0,9;2,3]	1,8 [1,1;2,1]
ХС-ЛПВП (на момент обследования), ммоль\л	1,5 [1,0;2,0]	1,5 [1,2;1,9]	1,5 [1,0;2,2]	1,4 [1,3;1,9]
ТГ (катамнез), ммоль\л	2,6 [2,1;3,2]	2,6 [1,7;3,1]	2,3 [1,7;2,9]	2,1 [1,7;3,1]
ТГ (на момент обследования), ммоль\л	2,3 [1,2;3,1]	1,4 [0,7;2,6]	1,4 [0,8;2,9]	1,5 [0,9;2,0]
С-РБ, мг\л	1,56 [0,90;2,49]	1,36 [0,80;2,45]	1,56 [0,67;2,87]	1,70 [0,84;2,34]
ИРИ (катамнез), ЕД\л	15,5 [9,4;21,3]	9,0 [6,8;18,2]	10,6 [6,7;16,8]	8,2 [6,7;15,2]
ИРИ (на момент обследования), ЕД\л	12,2 [8,9;17,4]	9,5 [6,8;15,2]	10,5 [6,9;16,2]	7,4 [5,2;11,9]

* значение p по результатам U теста Манна-Уитни, статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Уровень тестостерона у пациенток с Классическим, Ановуляторным, Овуляторным фенотипами СПЯ

Фенотип	Тестостерон (катамнез), нмоль\л	Тестостерон (на момент обследования), нмоль\л	р*
Классический (n=70)	3,4 [3,0;4,0]	3,2 [2,9;3,5]	0,003
Овуляторный (n=34)	3,3 [3,2;4,0]	3,3 [2,9;3,7]	0,25
Ановуляторный (n=19)	3,4 [3,2;3,8]	3,2 [2,9;3,6]	0,6

*значение р по результатам U теста Манна-Уитни

Таблица 3.

Количество женщин с СПЯ, родивших детей на момент обследования

Фенотип	Количество пациенток в группе	Количество родивших пациенток/%
Классический	70	19/27%
Овуляторный	34	6 /18%
Неандрогенный	27	6 /22%
Ановуляторный	19	3 /16%

Все пациентки, заинтересованные в беременности, за указанный период наблюдения реализовали свое желание без помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). На момент клинического обследования у 34 пациенток родились 37 детей. Значимых различий между пациентками с основными фенотипами СПЯ, реализовавших свое желание, отмечено не было.

По данным амбулаторных и стационарных историй болезни пациенток с СПЯ (I этап исследования) было выявлено:

- 1 У пациенток Классического, Овуляторного, Неандрогенного фенотипов СПЯ медиана ИМТ соответствовала избыточной массе тела, у Ановуляторного фенотипа - нормальной массе тела;

- 2 При изучении показателей углеводного обмена (СД 2 типа, НТГ, НГН):
 - у пациенток с Ановуляторным фенотипом СПЯ нарушений углеводного обмена выявлено не было;
 - при Классическом фенотипе: у 1 пациентки (1,4%) - СД 2 типа, у 29 пациенток (41,40/0) – НТГ;
 - при Овуляторном фенотипе: у 1 пациентки (2,9%) - СД 2 типа, у 9 пациенток (26,5%) – НТГ;
 - при Неандрогенном фенотипе: у 6 пациенток (22,2%) – НТГ.
- 3 Дислипидемия отмечена у всех пациенток (повышение ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ) вне зависимости от фенотипа СПЯ.

Из результатов, представленных в табл. 1 видно, что при сравнении данных катамнеза исходных количественных показателей (ИМТ, липидный спектр, глюкоза венозной плазмы натощак в рамках ПГТТ, С-РБ) (с применением U-тест Манна-Уитни) у пациенток основных фенотипов СПЯ выявлено:

- уровень глюкозы натощак 1-ого фенотипа выше глюкозы натощак 4-ого ($p = 0,011$), гликемия венозной через 120 минут на фоне ПГТТ в 1, 2 и 3 фенотипах выше, чем в 4-м ($p = 0,001$, $p = 0,001$ и $p = 0,02$, соответственно);
- общий холестерин в 1 и 3 фенотипах выше, чем во 2-м ($p = 0,025$ и $p=0,049$, соответственно); ХС-ЛПНП в 1-м и 2-м фенотипах выше, чем в 3-м ($p = 0,0001$ и $P = 0,004$, соответственно); триглицериды выше 1-м фенотипе, чем в 3-м ($p = 0,037$);
- ИРИ натощак 1-м фенотипе, выше, чем во 2-, 3-, 4-м фенотипах ($p=0,042$, $p = 0,049$ и $p = 0,014$, соответственно).

У пациенток Классического ($n = 70$), Овуляторного ($n = 34$), Неандрогенного ($n = 27$) и Ановуляторного ($n = 19$) фенотипов СПЯ достоверно значимых различий показателей глюкозы натощак и через 120 минут на фоне ПГТТ выявлено не было ($p > 0,19$, $p > 0,29$, $p > 0,44$ и $p > 0,49$, соответственно), что отражено в табл. 1.

У пациенток Классического ($n = 70$), Овуляторного ($n = 34$) и Неандрогенного ($n = 27$) фенотипов СПЯ статистически значимых различий ИМТ в динамике выявлено не было ($p = 0,31$, $p = 0,65$, $p = 0,16$, соответственно). У женщин при Ановуляторном фенотипе СПЯ ($n = 19$) на момент обследования отмечено

статистически значимое ($p = 0,01$) снижение ИМТ с $24,2 \text{ кг/м}^2$ до $22,2 \text{ кг/м}^2$, однако, изменения произошли в диапазоне нормального ИМТ (табл. 1).

Данные обследования пациенток Классического фенотипа ($n = 70$) показывают достоверно значимое снижение ($p < 0,001$ и $p = 0,007$, соответственно) общего холестерина и триглицеридов и достоверно значимое ($p = 0,002$) повышение ХС-ЛПНП. У пациенток Овуляторного ($n = 34$) фенотипа выявлено достоверно значимое ($p = 0,002$) снижение триглицеридов. У пациенток с Неандрогенным фенотипом СПЯ ($n = 27$) в рамках исследования выявлено достоверно значимое снижение ($p = 0,029$) общего холестерина и ($p = 0,025$) триглицеридов, повышение ($p < 0,001$) уровня ХС-ЛПНП. У больных Ановуляторного ($n = 19$) фенотипа отмечено достоверно значимое ($p = 0,038$) снижение общего холестерина и ($p = 0,017$) триглицеридов.

Таким образом, у всех пациенток с СПЯ, как по данным анамнеза из историй болезни (2000-2008гг.), так и клинического обследования (2011-2012 гг.) выявлена дислипидемия (табл. 1).

В связи с тем, что на I этапе исследования при изучении карт локальной базы амбулаторных и стационарных историй болезни пациенток с СПЯ было установлено, что у большинства из них данные свертываемости крови (фибриноген, АЧТВ, МНО, протромбин, тромбиновое время, антитромбин III) и уровень С-РБ отсутствовали, оценка указанных показателей была проведена лишь на II этапе исследования в ходе клинического обследования пациенток. У 64 из 70 пациенток с Классическим фенотипом СПЯ на момент обследования была отмечена нормакоагуляция (91 % исследуемых этой группы). Гиперкоагуляция была у 6 пациенток из 70 (9%). У 33 пациенток из 34 (97%) с Овуляторным фенотипом СПЯ на момент обследования была отмечена нормакоагуляция. Гиперкоагуляция была зафиксирована у 1 пациентки из 34 (3%). У пациенток Неандрогенного фенотипа СПЯ нормакоагуляция на момент обследования была отмечена у 25 пациенток из 27 (93% исследуемых этой группы). Гиперкоагуляция была зафиксирована у 2 пациенток из 27 (7%). У больных Ановуляторного фенотипа СПЯ нормакоагуляция на момент обследования была отмечена у всех 19 пациенток (100%). Таким образом, статистически значимых различий в показателях свертываемости крови у пациенток с основными фенотипами СПЯ не выявлено (табл.1).

Статистически значимых различий уровней С-РБ у пациенток с основными фенотипами СПЯ не зафиксировано (табл. 1).

При анализе уровня ИРИ натошак в сравнении с катамнестическими данными у пациенток Классического (n = 70) фенотипа СПЯ статистически значимо (p = 0,006) снизился на момент обследования. У больных с Овуляторным фенотипом СПЯ (n = 34), Неандрогенным (n = 27) и Ановуляторным (n = 19) фенотипами уровень ИРИ натошак статистически значимо не изменился (табл. 1).

Для оценки эффективности различных схем лечения пациенток с основными фенотипами СПЯ все пациентки (n=150) вне зависимости от фенотипа были разделены на 3 группы с учетом проведенного вида лечения:

➤ Группа А (монотерапия МФ) (n=32):

Отмечено значимое снижение уровня глюкозы венозной плазмы натошак на фоне лечения МФ (p = 0,046) у пациенток с СПЯ, а также статистически значимое снижение общего холестерина (p=0,013) и повышение ХС-ЛПНП (p = 0,013).

➤ Группа В (монотерапия КОК) (n=38):

Отмечено значимое снижение ИМТ на фоне лечения КОК у пациенток исследуемой выборки (p = 0,008), а также статистически значимые снижение уровня ТГ (p < 0,001).

➤ Группа С (комбинированный метод лечения: МФ и/или КОК и/или прогестерон и/или ЭКОЯ) (n=79):

У пациенток с СПЯ исследуемой выборки отмечено значимое снижение уровня ОХС (p < 0,001), ХС-ЛПНП (p < 0,001), уровня ТГ (p < 0,001) на момент обследования. Также статистически значимое снижение (p = 0,018) у пациенток уровня ИРИ натошак.

В виду того, что группа пациенток с СПЯ на фоне комбинированной терапии была самой многочисленной и в ней получено максимальное число достоверных изменений изучаемых показателей, пациентки именно этой группы были проанализированы по основным фенотипам (n = 79).

У пациенток с Классическим фенотипом СПЯ уровни ХС-ЛПНП (p = 0,002) и ИРИ натошак (p = 0,023) были выше, чем у больных с Неандрогенным фенотипом

СПЯ и по уровню гликемии венозной плазмы через 2 часа на фоне ПГТТ ($p = 0,034$), чем у пациенток с Ановуляторным фенотипом СПЯ.

У больных с Овуляторным фенотипом СПЯ уровень ХС-ЛПНП был выше ($p = 0,029$), чем с Неандрогенным фенотипом и уровень гликемии венозной плазмы натощак на фоне ПГТТ ($p = 0,016$), чем с Ановуляторным фенотипом.

При сравнении результатов обследования у пациенток с основными фенотипами СПЯ были выявлены следующие данные:

- В Классическом фенотипе на момент обследования уровни ОХС, ТГ и ИРИ натощак статистически значимо были ниже ($p = 0,007$, $p = 0,031$, $p = 0,002$, соответственно), уровень ХС-ЛПНП оказался выше ($p = 0,001$).
- В Овуляторном фенотипе на момент обследования ТГ статистически значимо были ниже ($p = 0,008$), а уровень ХС-ЛПНП оказался выше ($p = 0,019$).
- В Ановуляторном фенотипе уровень ХС-ЛПНП оказался выше ($p = 0,012$).
- В Неандрогенном фенотипе уровни ОХС были ниже, но эти данные не статистически значимы ($p = 0,07$).

Следует обратить особое внимание на то, что показатель ХС-ЛПНП был повышен как исходно (по данным анализа медицинской документации), так и на момент обследования у больных с Классическим, Овуляторным, Ановуляторным фенотипами СПЯ репродуктивного возраста, т.е. не было проведено адекватных лечебных мероприятий по коррекции дислипидемии, которая является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

3.2 Особенности психологического статуса у пациенток с СПЯ

3.2.1 Сравнение женщин с СПЯ и группы здоровых

Особенности эмоциональной сферы

По Опроснику ГШТД уровень депрессии в группе контроля и у пациенток с СПЯ соответствует норме. При этом выявлены значимые различия между группами: выраженность депрессии в группе пациенток с СПЯ выше, чем в группе контроля ($p =$

0,001). Уровень тревожности в группе здоровых - нормальный, а в группе пациенток с СПЯ соответствует легкой степени.

По результатам Опросника Басса-Дарки отмечен низкий уровень негативизма в обеих группах, однако, уровень негативизма максимальный в группе пациенток с СПЯ по сравнению с группой контроля (различия между группами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,001$). Под негативизмом в концепции агрессии/враждебности Басса-Дарки понимается оппозиционная манера поведения, обычно направленная против авторитета. В области медицины негативизм может проявляться, например, в отношении мнения врача, рекомендованного варианта лечения; может быть как в форме пассивного сопротивления (например, некомплаентность в лечении: пропуск приема препаратов и т.д.), так и в форме активной борьбы против действующих правил, норм (например, спор о методах лечения с лечащим врачом).

В группе контроля уровень враждебности был нормальный, выше нормы - в группе пациенток с СПЯ (различия между группами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,004$).

Таким образом, более низкий уровень негативизма у пациенток с СПЯ может быть связан с пониманием женщиной своего заболевания, риска осложнений, с «надеждой» на компенсацию заболевания, что свидетельствует о правильной мотивации женщины в отношении своего заболевания, его рисков, осложнений, необходимости планирования беременности, постоянного наблюдения у врачей.

Особенности саморегуляции

Локус контроль связан с самостоятельностью, откуда и идет его взаимосвязь с саморегуляцией.

Особенности саморегуляции оценивались по уровню интернальности в области неудач, семейных отношениях и межличностных отношениях. Уровень интернальности в области неудач средний в группе контроля и ниже среднего (умеренная экстернальность) в группе пациенток с СПЯ (различия значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,003$). Средняя степень интернальности в семейных отношениях выявлена в обеих группах. Интернальность в области межличностных

отношений была выше среднего в группе пациенток с СПЯ и амбивалентная в группе контроля (различия между группами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,044$).

Опросник «Стиль саморегуляции поведения» показал, что в обеих группах уровень моделирования средний, однако, он более высокий в группе контроля (различия значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,014$).

Уровень самостоятельности также средний в обеих группах, но относительно друг друга более низкий в группе здоровых испытуемых (различия между группами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,01$). Самостоятельность проявляется независимостью человека, способностью выполнять действия вне зависимости от мнения окружающих, в какой-то степени, пренебрежение мнением людей.

Таким образом, пациентки с СПЯ, пройдя определенный курс лечения, более полно воспринимают информацию о своей болезни и ее осложнениях. Эти данные согласуются с данными опросника Басса-Дарки (ниже уровень враждебности и негативизма у больных с СПЯ, чем в группе здоровых испытуемых).

По данным Опросника «Стратегии преодоления стрессовых ситуаций» в обеих группах отмечен низкий уровень ассертивных действий, однако, в группе пациенток с СПЯ он более низкий (различия значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,018$). Ассертивное действие - действие, при котором человек активно и последовательно отстаивает свои интересы, открыто заявляет о своих целях и намерениях, уважая при этом интересы окружающих. Низкий уровень осторожности выявлен в обеих группах, однако более низкий уровень отмечен у пациенток с СПЯ (различия значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,002$). Низкая степень выраженности импульсивных действий отмечена в группе контроля, в то время как в группе пациенток с СПЯ эта степень средняя (различия значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,006$). Средняя степень выраженности агрессивности выявлена в группе пациенток с СПЯ, в то время как в группе контроля отмечена низкая степень (различия значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,005$).

Таким образом, пациентки с хроническим течением заболевания, дебютировавшего в подростковом периоде, длительно наблюдающиеся у врача-куратора имеют более низкий уровень агрессивности, более высокий уровень осторожности, что, вероятно, связано с длительным курсом лечения, постоянным

наблюдением лечащего врача, пониманием картины заболевания, осознанием его течения, возможных осложнений, комплаентностью к лечению.

3.2.2 Особенности психологического статуса с учетом фенотипов СПЯ

При рассмотрении общей выборки пациенток с СПЯ по основным фенотипами были выявлены особенности психологического статуса. Ведомость у всех пациенток с СПЯ была нормальной, однако максимальный уровень отмечен при Классическом фенотипе (различия между Классическим и остальными фенотипами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,011$) (табл. 4) и минимальный при Неандрогенном фенотипе (различия между Классическим и остальными фенотипами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,03$) (табл. 4).

Таблица 4
Характеристики психологического статуса у пациенток с основными фенотипами СПЯ

Опросник	Классический (n=70)	Овуляторный (n=34)	Неандрогенный (n=27)	Ановуляторный (n=19)
ДПА _{ведомость}	18,39	16,82	15,93	17,32
СО _{общий}	15,84	17,74	17,81	17,32
СО _{обвинение}	4,86	4,35	3,89	4,68
СО _{симпатия}	7,93	8,71	8,63	8,21
БД _{враждебность}	7,86	8,65	7,04	8,42
БД _{совестливость}	5,01	4,56	4,04	4,79
СЛТ _{личностная тревожность}	48,1	45,82	45,42	47,79

* значение p по результатам U теста Манна-Уитни, статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Уровень глобального самоотношения был высоким у пациенток в основных фенотипах СПЯ, однако, минимальный уровень отмечен при Классическом фенотипе

(различия между Классическим и остальными фенотипами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,014$) (табл. 4).

Согласно опроснику самоотношения максимальный уровень самообвинения выявлен при Классическом фенотипе (различия между Классическим и остальными фенотипами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,032$) (табл. 4) и минимальный уровень при Неандрогенном фенотипе (различия между Неандрогенным и остальными фенотипами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,016$) (табл. 4).

Минимальный уровень аутосимпатии выявлен при Классическом фенотипе согласно опроснику ДПА (различия между Классическим и остальными фенотипами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,019$) (табл. 4).

Согласно опроснику Басаса-Дарки уровень враждебности во всех фенотипах соответствует норме, при этом минимальный уровень выявлен при Неандрогенном фенотипе (различия между Неандрогенным и остальными фенотипами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,032$) (см. табл. 4).

Уровень совестливости был максимальным у пациенток с Классическим фенотипом СПЯ (различия между Классическим и остальными фенотипами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,03$) и минимальным – при Неандрогенном фенотипе СПЯ (различия между Неандрогенным и остальными фенотипами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,021$) (см. табл. 4).

Таким образом, минимальный уровень враждебности отмечен у пациенток с Неандрогенным фенотипом СПЯ. Вероятно, это связано с отсутствием у данной группы пациенток гиперандрогении и ее клинических проявлений (андрогензависимой дермопатии, гирсутизма). Максимальный уровень совестливости отмечен у пациенток с Классическим фенотипом СПЯ, что, вероятно, связано с «яркой» клинической картиной этого фенотипа, наиболее высоким риском осложнений основного заболевания, а также с длительным течением заболевания, ответственностью перед самим собой, пониманием, что лечение зависит не только от врача, но и от пациента.

Согласно Шкале самооценки уровня тревожности Спилбергера-Ханина отмечен высокий уровень личностной тревожности во всех основных фенотипах СПЯ, однако, максимальный уровень у пациенток с Классическим фенотипом (различия между Классическим и остальными фенотипами значимы по критерию

Манна-Уитни, $p = 0,029$), а минимальный - при Овуляторном фенотипе СПЯ (различия между Овуляторным и остальными фенотипами значимы по критерию Манна-Уитни, $p = 0,05$) (см. табл. 4).

Тревожность не является изначально негативной чертой. Существует оптимальный индивидуальный уровень «полезной тревоги». Высокий уровень тревоги характеризует устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие. Учитывая хроническое течение СПЯ, длительное наблюдение у курирующих специалистов можно предположить, что низкий уровень тревоги у больных связан с «надеждой» на выздоровление, с относительно четким пониманием пациентами его заболевания. Социальный характер изменений окружающего мира вокруг человека может отражаться на ситуационных взаимоотношениях пациент—врач. Максимальный уровень тревожности при Классическом фенотипе, вероятно, связан с наиболее тяжелым течением заболевания именно этого фенотипа и максимальным риском развития осложнений.

С учетом анализа тестирования для оценки психологического статуса было выявлено, что пациентки с СПЯ, вероятно, привыкли к тому, что их лечат, за ними наблюдают, о них заботятся и врачи (с учетом хронического течения заболевания) и, возможно, близкие люди. В этой связи умеренная экстернальность пациенток с СПЯ говорит о склонности приписывать ответственность за события другим людям или считать их результатом невезения.

Выводы

1. У 46% пациенток исследуемой выборки с СПЯ ($n=150$) был выявлен Классический фенотип, у 23% пациенток - Овуляторный фенотип, у 18% - Неандрогенный и Ановуляторный - у 13% пациенток с СПЯ. Процентное соотношение фенотипов в течение наблюдаемого периода (5,8 лет) пациенток с СПЯ не изменилось.
2. Установлено, что в репродуктивном возрасте пациентки с СПЯ, независимо от фенотипа, в изученной выборке имеют избыточную массу тела (87%), нарушения углеводного обмена различной степени выраженности (31%),

дислипидемию (100%), которая является универсальным метаболическим нарушением у пациенток с СПЯ.

Указанные выше метаболические риски максимально выражены у пациенток Классического и Овуляторного фенотипах СПЯ.

3. Доказано, что для лечения СПЯ наиболее эффективна комбинированная терапия. Максимальный статистически значимый эффект достигнут у пациенток с Классическим фенотипом СПЯ (уровень триглицеридов снизился с 2,5 [1,9; 3,2] до 2,1 [0,9; 3,1], уровень общего холестерина - с 6,2 [5,4; 6,8] до 4,5 [4,2; 5,6], уровень иммунореактивного инсулина изменился с 16,4 [10,2; 21,3] до 13,2 [8,6; 17,5]).

4. Все пациентки исследуемой выборки, планировавшие беременность, реализовали репродуктивную функцию без использования вспомогательных репродуктивных технологий. Реализация репродуктивной функции пациенток с СПЯ не зависит от фенотипа при правильно подобранной терапии, влияющей на основные звенья патогенеза заболевания.

5. У пациенток с СПЯ в отличие от здоровых женщин выявлены несвойственные группе контроля изменения психологического статуса как в эмоциональном состоянии (выраженности тревоги и депрессии, уровне агрессивности), так и локусе контроля (стратегиях совладания и саморегуляции).

6. При оценке психологического статуса пациенток между основными фенотипами СПЯ выявлены особенности по уровню ведомости, самообвинения, совестливости, личностной тревожности. Эти особенности наиболее выражены в Классическом фенотипе, наименее - в Неандрогенном фенотипе.

7. Учитывая хроническое течение СПЯ, многообразие клинической картины заболевания, особенности психологического статуса пациенток, метаболические риски и сложности реализации репродуктивной функции, необходим мультидисциплинарный подход в лечении и тактики ведения пациенток с СПЯ.

Практические рекомендации

1. Для ранней диагностики метаболических нарушений и их своевременной коррекции всем пациенткам с СПЯ как в условиях стационара, так и в поликлинической практике, необходимо определение фенотипа СПЯ.

2. Всем женщинам с СПЯ с избыточной массой тела, независимо от фенотипа, следует проводить оценку липидного спектра (особенно уровень ТГ, как раннего маркера развития ИБС) для наиболее раннего выявления и коррекции дислипидемии.
3. С целью ранней диагностики и предотвращения развития НГН, НТГ, СД 2 типа всем пациенткам с Классическим и Овуляторным фенотипами СПЯ при избыточной массе тела и ожирении ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) и повышенном уровне триглицеридов ($\geq 2,82 \text{ ммоль/л}$) рекомендуется оценка показателей углеводного обмена.
4. Комбинированная терапия является методом выбора у пациенток с СПЯ как наиболее эффективная в отношении самого СПЯ, так и в отношении поздних метаболических осложнений.

У всех пациенток беременность должна быть планируемой.

5. В процессе ведения пациенток с СПЯ, в зависимости от фенотипа, целесообразно учитывать особенности психологического статуса, при необходимости, показано совместное ведение с психотерапевтом.
6. Полноценное ведение больных с СПЯ возможно только в условиях междисциплинарного подхода с участием акушера-гинеколога, эндокринолога, кардиолога, психолога (психотерапевта), что требует организация Школ (кабинетов) для пациенток с СПЯ в амбулаторно-поликлинических условиях.

Список публикаций по теме диссертации

1. Карпова Е.А., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н. Опыт применения метформина у больных с синдромом поликистозных яичников и инсулинорезистентностью// Consilium-medicum. 2009. №12(11), С. 95-8.
2. Шереметьева Е.В., Карпова Е.А., Деркач Д.А., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Консервативная терапия (стимуляция овуляции) синдрома поликистозных яичников// Лечащий врач. 2010. №4. С. 60-67.
3. Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Отдаленные результаты коррекции метаболического риска после монолечения метформинотерапией и комбинированной терапии и оценка психологического статуса больных при различных фенотипах синдрома поликистозных яичников// Лечащий врач. 2012. 8. С. 56-61.
4. Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Отдаленные результаты коррекции метаболического риска при синдроме поликистозных яичников после лечения метформинотерапией // Вестник репродуктивного здоровья. 2011.№2. С. 35-41
5. Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Деркач Д.А., Шереметьева Е.В. Синдром поликистозных яичников: новые подходы к решению старой проблемы// Материалы IV Международного конгресса по репродуктивной медицине 18-21 января, Москва, 2010 год.
6. Andreeva E.N., Karpova E.A., Derkach D.A., Sheremetyeva E.V. Correction of insulin resistance in polycystic ovary syndrome // Материалы 14-й Всемирного Конгресса по Гинекологической Эндокринологии , Флоренция (Италия), 2010.
7. Andreeva E.N., Karpova E.A., Derkach D.A., Sheremetyeva E.V. Particularly of psychological status and quality of life in patients with polycystic ovary syndrome // Материалы 14-й Всемирного Конгресса по Гинекологической Эндокринологии, Флоренция (Италия), 2010.
8. Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Деркач Д.А., Шереметьева Е.В. Синдром поликистозных яичников: психологические проблемы, психопатологические расстройства, качество жизни пациенток // Материалы XXIII Международного

конгресса с курсом эндоскопии Москва 7-10 июня 2010 год. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний.

9. Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н. Особенности психологического статуса у пациенток с синдромом поликистозных яичников // Материалы VI Всероссийского конгресса эндокринологов, Россия, Москва, 2012.