

Взаимосвязь сомнологических и метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников*

Ю. С. Абсатарова, Е. В. Шереметьева, Е. Н. Андреева

Эндокринологический научный центр, г. Москва

Цель исследования: изучить взаимосвязь сомнологических и метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников (СПЯ), а также обосновать эффективность их терапии мелатонином в комплексном лечении СПЯ.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 60 пациенток с СПЯ и 60 здоровых женщин (группа контроля). На I этапе были отобраны 30 пациенток с СПЯ и индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² (1-я подгруппа) и 30 пациенток с СПЯ и ИМТ < 25 кг/м² (2-я подгруппа). 3-ю подгруппу составили 30 здоровых женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м², 4-ю подгруппу — 30 здоровых женщин с ИМТ < 25 кг/м². Были проведены анкетирование для оценки степени нарушения сна, исследования биохимических (глюкозы, липидного спектра) и гормональных (инсулина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона) параметров, расчет индекса Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance. Пациентки с СПЯ получали по показаниям лечение комбинированным оральным контрацептивом с дроспиреноном, этинилэстрадиолом и левомефолатом кальция, а также метформин и синтетическим аналогом мелатонина.

Результаты. У женщин с СПЯ имели место выраженная дислипидемия, инсулинорезистентность и гиперандрогения, у 70% пациенток с ИМТ < 25 кг/м² были выявлены сомнологические нарушения, степень которых коррелировала с уровнем инсулина. Лечение мелатонином эффективно купировало расстройства сна.

Заключение. Подход к лечению СПЯ должен быть мультидисциплинарным, с обязательной оценкой сомнологических нарушений. Таким пациенткам требуется длительное диспансерное наблюдение.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, инсулинорезистентность, мелатонин, сон.

Association Between Sleep and Metabolic Disorders in Patients with Polycystic Ovary Syndrome*

Yu. S. Absatarova, E. V. Sheremetieva, E. N. Andreeva

Scientific Center of Endocrinology, Moscow

Study Objective: To study the association between sleep and metabolic disorders in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and to provide data that would prove the efficacy of using melatonin as part of a combination treatment regimen in this patient population.

Materials and Methods: The study included 60 patients with PCOS and 60 healthy women (control group). At stage I, we selected 30 patients with PCOS and body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² (subgroup 1) and 30 patients with PCOS and BMI < 25 kg/m² (subgroup 2). Subgroup 3 included 30 healthy women with BMI ≥ 25 kg/m², subgroup 4 consisted of 30 healthy women with BMI < 25 kg/m². All study participants completed a questionnaire specifically designed to assess the severity of sleep disorders. Other study examinations included blood chemistry (glucose and lipid profile) and hormone tests (insulin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone). In addition, insulin resistance was determined by the Homeostasis Model Assessment. As it was indicated, patients with PCOS received a combined oral contraceptive containing drospirenone, ethinyl estradiol, and calcium levomefolate. They were also given metformin and a synthetic analogue of melatonin.

Study Results: Women with PCOS had significant dyslipidemia, insulin resistance, and hyperandrogenemia. Overall, 70% of patients with BMI < 25 kg/m² had sleep disorders, which tended to correlate in severity with insulin level. Melatonin helped effectively treat sleep disorders.

Conclusion: Polycystic ovary syndrome requires a multidisciplinary approach with an assessment for sleep disorders as an essential component. Such patients require long-term medical follow-up.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenemia, insulin resistance, melatonin, sleep.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием у женщин и основной причиной ановуляторного бесплодия [4]. Так как симптоматика заболевания крайне разнообразна, диагностика синдрома может быть затруднена. На сегодняшний день приняты Роттердамские критерии диагностики этого состояния (European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine, 2003): 1) клинические или биохимические признаки гиперандрогении; 2) ановуляция; 3) поликистозные яичники по данным УЗИ. Для постановки диагноза достаточно двух критериев из трех [31].

Появляется все больше свидетельств того, что СПЯ влияет на всю жизнь: начинаясь в утробе матери у генетически предрасположенных женщин, он проявляется клинически в период полового созревания, продолжается в течение репродуктивного периода. Пациентки с СПЯ подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии, сахарного диабета и других метаболических осложнений, особенно после менопаузы. В репродуктивном возрасте заболевание может привести к ановуляторному бесплодию и провоцировать развитие гестационных осложнений (выкидыша, гестационного диабета и преэклампсии) [1, 4]. Поэтому крайне важна ранняя диагностика

Абсатарова Юлия Сергеевна — научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений ФГБУ ЭНЦ Минздрава России. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: korsil2008@yandex.ru

Шереметьева Екатерина Викторовна — к. м. н., гинеколог-эндокринолог консультативно-диагностического отделения ФГБУ ЭНЦ Минздрава России. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Андреева Елена Николаевна — д. м. н., заведующая отделением эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений ФГБУ ЭНЦ Минздрава России. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: redaktor@rusmg.ru

* Статья публикуется в рамках гранта Президента РФ № МК-7813.2015.7.

This paper was prepared with the support of grant No. МК-7813.2015.7 provided by the President of the Russian Federation.

СПЯ, только тогда пациентке будет обеспечено тщательное наблюдение для уменьшения риска осложнений.

В патогенез заболевания вовлечены многие факторы: генетические, эндокринные и факторы внешней среды. В 1980 г. G. Burgher сообщил о сочетании гиперандрогении и гиперинсулинемии у женщин с СПЯ. Была сформирована концепция, объясняющая регуляцию стероидогенеза инсулином и инсулиноподобным фактором роста (ИФР) [5].

Инсулинорезистентность (ИР) определяется как состояние, при котором нормальные концентрации инсулина реализуют субнормальные воздействия на гомеостаз глюкозы и ее утилизацию [9]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что СПЯ ассоциируется с периферической невосприимчивостью инсулина и, как следствие, с гиперинсулинемией. Ожирение, которое часто встречается при СПЯ, усиливает оба эти отклонения. Резистентность к инсулину присутствует у 65–80% больных СПЯ, она диагностируется с помощью модели Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance-IR (HOMA-IR), косвенно позволяющей рассчитать показатель ИР, и провоцирует развитие гипергликемии и прогрессирование сахарного диабета 2 типа, а также увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Инсулин оказывает действие на печень, жировую ткань, мышцы и яичники. При СПЯ сохраняется высокая чувствительность яичников к инсулину, несмотря на резистентность остальных органов и систем. Это приводит к овариальной гиперандрогении вследствие прямого стимулирующего действия инсулина и ИФР-1 на овариальные стромальные клетки. Инсулин также ответственен за блокировку созревания и атрезии овариальных фолликулов, вызывает дефицит активности ароматазы и дальнейшее усугубление гиперандрогении. Андрогены подавляют продукцию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и глобулина, связывающего ИФР-1 (ИФР-1-СГ), вырабатываемые в печени. ГСПГ и ИФР-1-СГ связываются с андрогенами (тестостероном и дигидротестостероном) и уменьшают их биологическую доступность. Снижение уровней ГСПГ и ИФР-1-СГ увеличивает биодоступность андрогенов [10].

Окислительный стресс всегда наблюдается у пациенток с СПЯ, даже если у них нормальная масса тела и нет метаболических нарушений. Окислительный стресс, который хорошо известен как участник патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, оказывает влияние на ИР и уровни андрогенов у таких пациенток. Он наносит ущерб не только сосудам, но и репродуктивной системе. При этом существующие у пациенток ИР и гипергликемия — самостоятельные факторы, нарушающие баланс окислителей и антиоксидантов [33].

Одним из мощных антиоксидантов, регулирующих окислительный стресс, является мелатонин, главный гормон эпифиза всех позвоночных. Он выполняет множество функций в организме: стимулирует иммунную систему, синхронизирует циркадианные ритмы, регулирует цикл сна и бодрствования, а также репродуктивную функцию [14]. Его синтез происходит ночью в отсутствие света, падающего на сетчатку, днем же или при наличии искусственного освещения его продукция прекращается. Сразу же после образования мелатонин из пинеалоцитов попадает в кровь, а затем в другие жидкости организма: желчь, спинномозговую и амниотическую жидкости, слюну, сперму, фолликулярную жидкость яичников.

Помимо пинеалоцитов мелатонин синтезируется во многих клетках и тканях, в том числе в органах репродуктивной системы: яичниках, матке и плаценте. Для его синтеза используются те же ферментные системы, что и в пинеалоцитах, при

этом продукция не зависит от фазы «день/ночь». Что управляет синтезом мелатонина в этих органах, остается неясным. Мелатонин, продуцируемый экстрапинеально, как полагают, исполняет роль паракоида, аутокоида и антиоксиданта [14].

Мелатонин оказывает существенное влияние на репродуктивную систему женщин; гормон считается необходимым для фолликулогенеза и воздействует на выработку стероидов и изменения клеточных сигналов на ткани-мишени. Предположительно мелатонин участвует в регуляции начала полового созревания, времени овуляции, в сохранении беременности и в развитии менопаузы [12].

Инверсия циркадианных ритмов, т. е. бодрствование в ночное время (интенсивная учеба, работа в ночную смену, нарушения сна, а также засыпание с искусственными источниками света), нарушает синтез мелатонина, что в дальнейшем может привести к хронической ановуляции. Многими исследователями подтверждено влияние изменения цикла «сон/бодрствование» на физиологические процессы в организме. Снижение продукции мелатонина под действием светового излучения во время ночных смен оказывает большое влияние на энергетический метаболизм рабочих, что негативно сказывается на их здоровье. Исследования демонстрируют, что избыточный вес и ожирение более распространены среди работающих в ночную смену, чем среди тех, кто работает днем [6, 22]. Кроме того, посменная работа и работа в ночное время связаны с повышенным риском развития других метаболических расстройств, таких как ИР, сахарный диабет, дислипидемия и метаболический синдром [8, 15, 23, 24].

Среди женщин с СПЯ распространены нарушения сна, например недостаточный сон и признаки бессонницы (трудность засыпания и поддержания сна; пробуждение слишком рано; сон, не восстанавливающий силы) [25]. Главные последствия — дневная усталость, сонливость и раздражительность. Эти расстройства могут появиться при отсутствии синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), при котором возникают остановки дыхания во время сна. Обнаружено, что у пациенток с СПЯ распространенность СОАС, который не зависит от ИМТ, более высока [13].

Нарушения сна могут быть одним из предикторов депрессии у женщин, страдающих СПЯ [27]. При этом сомнологические нарушения иногда сопровождают аффективные и тревожные расстройства, а также соматические дисфункции [30]. Среди пациенток с СПЯ часто встречаются такие психосоциальные нарушения, как депрессия, тревога, неудовлетворенность своим телом, эпизодическая булимия и пониженное сексуальное удовлетворение [11].

Трудности при засыпании, раннее пробуждение, сокращение времени сна, а также сонливость в дневное время способны оказать негативное влияние на качество жизни пациенток с СПЯ. В литературе отмечены также другие побочные действия на здоровье при нарушениях сна в этой группе больных. Появление СОАС может привести к серьезному усилению метаболических нарушений, а также симптомов гиперандрогении [7]. Именно поэтому своевременная оценка и соответствующее лечение нарушений сна у женщин с СПЯ очень важны.

Цель исследования: изучить взаимосвязь сомнологических и метаболических нарушений при СПЯ, а также обобщить эффективность их терапии мелатонином в комплексном лечении СПЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили среди пациенток, обратившихся в отделение эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокри-

нологический научный центр» Минздрава России (директор — академик РАН, профессор И. И. Дедов) в период с 2013 по 2016 г.

В исследовании участвовали 60 пациенток с СПЯ в возрасте 17–35 лет и 60 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом. Участницы обеих групп не отличались по возрасту и ИМТ. Средний возраст составил 25 лет.

Критериями включения в основную группу стали возраст от 17 до 35 лет включительно; нерегулярный менструальный цикл; признаки поликистозных яичников по данным УЗИ; клинические признаки гиперандрогении; отсутствие какой-либо гормональной терапии в течение 6 месяцев до исследования; информированное согласие на комплексное обследование и лечение.

Критерии исключения: противопоказания к предлагаемому лечению; наличие хронических экстрагенитальных заболеваний в стадии обострения и субкомпенсации; выявление острых и обострения хронических воспалительных заболеваний половых органов; опухолевидные и опухолевые заболевания половых органов.

На I этапе были отобраны 30 пациенток с СПЯ и ИМТ ≥ 25 кг/м² (1-я подгруппа) и 30 пациенток с СПЯ и ИМТ < 25 кг/м² (2-я подгруппа). 3-ю подгруппу составили 30 здоровых женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м², 4-ю подгруппу — 30 здоровых женщин с ИМТ < 25 кг/м². Расчет ИМТ производили по формуле: отношение массы тела (кг) к величине роста в квадрате (м²).

Каждая участница прошла анкетирование, клинико-анамнестическое, гормональное, биохимическое исследование и УЗИ органов малого таза.

Анкетирование пациенток проводили на основании балльной оценки субъективных характеристик сна (времени засыпания и продолжительности сна, количества ночных пробуждений и сновидений, качества утреннего пробуждения). Нормальным считали сон при ≥ 22 баллов, 21–19 баллов — пограничные значения, < 19 баллов — сон нарушен [3]. Вероятность наличия СОАС определяли по анкете скрининга СОАС (его отсутствие регистрировали при значении < 4 баллов) [2]. Эпвортская шкала была использована для оценки дневной сонливости (нормативный показатель ≤ 9 баллов) [20]. Применяли также Госпитальную шкалу тревоги и депрессии [32].

При биохимическом анализе крови определяли показатели липидного спектра (уровни общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов), проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с измерением уровня глюкозы натощак и через 120 минут после начала теста.

Гормональный анализ крови включал определение на 5–7-й день цикла уровней тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, инсулина с последующим расчетом индекса НОМА-IR по формуле оценки ИР (за норму были приняты показатели $< 2,7$):

$$[\text{инсулин (мкЕд/мл)} - \text{глюкоза (ммоль/л)}] / 22,5.$$

На II этапе каждой участнице с СПЯ была подобрана персонализированная терапия в зависимости от полученных результатов комплексного обследования. При этом 17 (28,3%) пациенткам с признаками гиперандрогении, увеличения объема яичников (более 10 см³), которые нуждались в контрацепции, был назначен КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола, 3 мг дроспиренона и 0,451 мг кальция левомефолата.

Если по данным обследования у женщины обнаруживали нарушения углеводного обмена (гиперинсулинемию, нарушенную толерантность к глюкозе), то к терапии КОК

добавляли метформин в дозе 1500 мг в сутки. Эту комбинированную терапию получали 3 (5,0%) пациентки.

При наличии сомнологических нарушений по данным первичного анкетирования участницы получали синтетический аналог мелатонина в дозе 3 мг 1 раз в день в течение 3 месяцев. Комбинированную терапию мелатонином, метформин и КОК получали 5 (8,3%), двухкомпонентное лечение мелатонином и КОК — 7 (11,7%) женщин с СПЯ.

При наличии противопоказаний к назначению КОК либо при отказе от данной терапии пациентки принимали гестагены (дидрогестерон). На монотерапии дидрогестероном находились 5 (8,3%) участниц. Метформин и гестаген были назначены 6 (10,0%) пациенткам, 4 (6,7%) женщины получали терапию мелатонином, метформин и дидрогестероном, одна (1,7%) — мелатонином и метформин, еще одна (1,7%) — только метформин, 11 (18,3%) пациенток после операции электрокаутеризации яичников с учетом планируемой беременности не получали лечение.

Длительность приема КОК составила 3–6 месяцев, после чего делали УЗИ с определением объема яичников. После 3 месяцев терапии мелатонином проводили повторное анкетирование для оценки динамики выявленных первичных нарушений после лечения. Для определения эффективности в нормализации углеводного обмена через 3 месяца терапии исследовали уровень инсулина в крови.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Для анализа вида распределений применяли критерии Шапиро — Уилка и Лиллиефорса, дисперсии распределений признаков оценивали с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна — Уитни.

Зависимые группы по количественным признакам сравнивали непараметрическим методом с применением критерия Вилкоксона. Сравнение независимых групп по качественным признакам проводили непараметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием двустороннего точного критерия Фишера для несвязанных групп. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену, а количественного и порядкового — по Кендаллу.

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

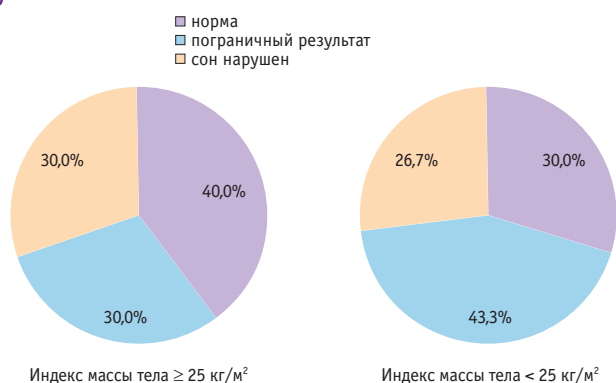
РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным первичного анкетирования на основании балльной оценки субъективных характеристик сна в подгруппе пациенток с ИМТ ≥ 25 кг/м² у 60% участниц были обнаружены отклонения в сомнологическом профиле (у 30% — явная патология и у 30% — пограничные значения). В подгруппе пациенток с ИМТ < 25 кг/м² у 70% выявили сомнологические нарушения (*рис.*).

1-я (СПЯ при ИМТ ≥ 25 кг/м²) и 3-я (контроль с ИМТ ≥ 25 кг/м²) подгруппы достоверно различались по степени нарушения сна по данным анкетирования ($p = 0,02$), как и 2-я и 4-я подгруппы ($p = 0,025$). Значимой корреляции показателей оценки субъективных характеристик сна с ИМТ не обнаружено.

Скрининг СОАС показал достоверные отличия по данному состоянию между 1-й и 2-й подгруппами ($p = 0,026$). В 1-й подгруппе у 26,7%, а во 2-й — у 3,3% участниц зарегистрировали признаки СОАС. По данным Эпвортской

Рис. Характеристики сна пациенток с синдромом поликистозных яичников



анкеты подгруппы не отличались: в 1-й превышение нормативного показателя было выявлено у 33,3%, во 2-й — у 20,0%, в 3-й — у 23,3%, в 4-й — у 20,0% участниц.

Анкетирование с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии достоверных различий между группами СПЯ и контроля не показало.

По данным ПГТТ подгруппы с СПЯ значимо отличались по выраженности нарушений углеводного обмена: нарушенная толерантность к глюкозе встречалась у 30,0% женщин 1-й подгруппы и только у 6,7% во 2-й ($p < 0,05$). Уровень глюкозы натощак был также достоверно выше в 1-й подгруппе по сравнению со 2-й ($p < 0,05$). В группе контроля нарушения углеводного обмена не зарегистрировали. Индекс HOMA-IR был достоверно выше в подгруппе с СПЯ и ИМТ ≥ 25 кг/м², чем во 2-й и 3-й ($p < 0,01$ для всех значений); между 2-й и 4-подгруппами значимых отличий не обнаружено.

Сравнительная характеристика биохимических и гормональных показателей у больных СПЯ и участниц группы контроля в зависимости от ИМТ представлена в таблице.

При сравнении двух подгрупп с СПЯ были выявлены достоверно более высокие показатели холестерина ЛПНП, триглицеридов и инсулина и достоверно более низкие значения холестерина ЛПВП в подгруппе с ИМТ ≥ 25 кг/м². Показатели общего холестерина и ФСГ в этих подгруппах значимо не различались. Содержание инсулина и тестостерона было достоверно выше в подгруппе СПЯ с ИМТ ≥ 25 кг/м²

по сравнению с 3-й подгруппой. Уровень тестостерона был повышен в обеих подгруппах с СПЯ независимо от ИМТ. Концентрация ЛГ была достоверно выше у пациенток с ИМТ < 25 кг/м² при сравнении с контролем и женщинами с СПЯ и ИМТ ≥ 25 кг/м² ($p < 0,05$), при этом последние также имели более высокий показатель ЛГ по сравнению с группой контроля соответствующего веса ($p = 0,03$).

При сравнительном анализе групп СПЯ и контроля обнаружили значимую корреляцию степени нарушений сна по данным балльной оценки субъективных характеристик сна и уровня инсулина ($p < 0,05$).

На фоне приема КОК с дроспиреноном, этинилэстрадиолом и левомефолатом кальция у всех пациенток, получавших лечение в течение 3–6 месяцев, объем яичников снизился до нормы (9 см³). Все пациентки отметили уменьшение клинических проявлений гиперандрогении, регулярные менструации.

При сравнении концентраций инсулина до и после лечения метформином было зарегистрировано достоверное снижение уровня инсулина ($p < 0,01$) и ИМТ ($p < 0,01$), а также степени нарушений по данным балльной оценки субъективных характеристик сна ($p = 0,07$). Терапия синтетическим аналогом мелатонина успешно купировала все сомнологические жалобы, что отразилось в повышении количества баллов и достижении нормативных показателей, зафиксированных при контрольном анкетировании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты по сомнологическому профилю пациенток с СПЯ согласуются с данными других авторов [16, 26]. Независимо от ИМТ у женщин с СПЯ были выявлены значимые нарушения сна, при этом регистрировали корреляцию с уровнем инсулина, что подтверждает необходимость лечения данных нарушений для профилактики развития метаболического синдрома. По данным L. Moran и соавт. (2015), более одной трети женщин с СПЯ часто испытывают трудности при засыпании, а каждая пятая нередко просыпается без причины и не может снова быстро заснуть. Для каждого типа нарушений распространенность превышает таковую среди женщин того же возраста без СПЯ примерно в 2 раза. Избыточный вес и ожирение у женщин с СПЯ имеют минимальное значение в появлении трудностей при засыпании и поддержании сна [26].

Таблица

Сравнение биохимических и гормональных показателей у участниц исследования в зависимости от индекса массы тела

Показатели	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа	4-я подгруппа	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₄
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 [4,5; 5,9]	4,8 [4,5; 5,2]	5,2 [4,2; 5,5]	4,7 [4,1; 5,7]	0,225	0,716	0,539
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,3 [2,9; 3,7]	2,8 [2,5; 3,2]	3,1 [2,7; 3,5]	2,9 [2,4; 3,8]	0,008	0,203	0,539
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,2]	1,6 [1,4; 1,8]	1,3 [1,1; 1,3]	1,4 [1,2; 1,6]	0,000	0,102	0,032
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,5]	0,8 [0,6; 1,1]	1,1 [0,8; 1,3]	0,6 [0,5; 0,8]	0,011	0,852	0,019
Инсулин, мкЕ/мл	13,7 [8,3; 23,7]	7,2 [5,2; 9,1]	8,7 [6,7; 11,0]	6,2 [5,0; 8,6]	0,000	0,008	0,190
Тестостерон, нмоль/л	2,1 [1,6; 2,8]	1,5 [1,2; 2,3]	1,4 [1,0; 1,8]	1,4 [0,9; 1,6]	0,171	0,004	0,046
Лютеинизирующий гормон, Ед/л	9,2 [6,5; 13,3]	13,6 [7,5; 21,1]	6,0 [4,0; 7,5]	3,9 [3,1; 5,9]	0,046	0,003	0,000
Фолликулостимулирующий гормон, Ед/л	5,9 [5,0; 6,8]	6,3 [5,5; 8,3]	6,1 [5,0; 7,5]	5,7 [4,6; 6,8]	0,122	0,392	0,060

Одним из компонентов метаболического синдрома является ИР, которая была выявлена у пациенток с СПЯ на основании расчета индекса НОМА-IR. Промежуточный этап в развитии сахарного диабета — нарушенная толерантность к глюкозе, которая имела место как у пациенток с ИМТ ≥ 25 кг/м², так и у участниц с нормальным весом, что говорит о независимых от веса факторах появления ИР, что подтверждают и другие авторы [28]. Гиперинсулинемия может приводить к снижению уровня ГСПГ, что дополнительно усугубляет гиперандрогению — один из факторов, влияющих на психологическую составляющую патогенеза СПЯ [17]. Избыток массы тела, рост нежелательных волос на лице и теле, акне, истончение волос кожи головы, нерегулярные менструации и субфертильность также способны стать психологической нагрузкой в этой популяции относительно молодых женщин.

Липидный профиль у пациенток с СПЯ в нашем исследовании продемонстрировал значимые отклонения: выраженная гипертриглицеридемия и повышенный уровень холестерина ЛПНП являются серьезными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Абсолютный риск сердечно-сосудистых событий у молодых женщин низок, и лечение статинами редко показано в репродуктивном возрасте при СПЯ. При этом около 50% пациенток с СПЯ в популяции имеют несколько компонентов метаболического синдрома, что повышает риск рака и общей смертности [17].

Как правило, рекомендуется проводить скрининг сердечно-сосудистых факторов риска у женщин с СПЯ на момент постановки диагноза, хотя интервалы для последующего наблюдения четко не определены. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, надо ли осуществлять различный скрининг в зависимости от возраста и этнической принадлежности [17].

Лечение СПЯ направлено на коррекцию гиперандрогении, снижение веса и повышение чувствительности к инсулину. Следует учитывать отдаленные эффекты лечения на метаболические и сосудистые исходы, поскольку некоторые медицинские вмешательства могут ухудшить метаболический профиль при СПЯ.

Использование КОК в терапевтических целях регулирует менструальный цикл и повышает уровень ГСПГ, что

приводит к снижению концентрации свободного тестостерона и уменьшению выраженности гирсутизма. При этом следует отдавать предпочтение КОК с гестагеном, нейтральным по отношению к метаболизму и имеющим максимальный антиандрогенный эффект [19]. Добавление в состав КОК левомефолата кальция — активной формы фолата — позволяет успешно бороться с гипергомоцистеинемией, поскольку выявлена достоверная корреляция между этим патологическим состоянием, фолатным дефицитом и частотой полиморфизма генов фолатного цикла у пациенток с СПЯ [4].

Лечение метформином повышает чувствительность к инсулину и улучшает овуляторную функцию при СПЯ, при этом на гиперандрогению и гирсутизм он значимого влияния не оказывает [21]. Терапией первой линии при нарушенной толерантности к глюкозе являются изменение образа жизни и прием метформина, при этом диета наиболее эффективна для снижения веса, в то время как метформин обладает дополнительным незначительным действием [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — состояние, ассоциированное не только с гиперандрогенией и инсулинорезистентностью (ИР), но и с нарушениями сна независимо от ИМТ. Корреляция уровня инсулина со степенью сомнологических нарушений говорит о прямом влиянии циркадианных ритмов сна и бодрствования на развитие метаболических нарушений и ухудшение чувствительности тканей к инсулину. Терапия мелатонином достоверно улучшает субъективные параметры сна.

Сопутствующие синдрому метаболические нарушения, такие как ИР, дислипидемия и нарушенная толерантность к глюкозе, повышают риск серьезных осложнений в виде сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая не только гинекологическую составляющую патологического процесса, но и метаболические риски, можно утверждать, что лечение СПЯ требует междисциплинарного подхода с обязательной оценкой сомнологических нарушений и длительного диспансерного наблюдения за пациентками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е. Н., Шереметьева Е. В., Дедов И. И. Отдаленные результаты коррекции метаболического риска при синдроме поликистозных яичников после лечения метформином // *Вест. репродукт. здоровья*. 2011. № 2. С. 35–41.
2. Елигулашвили Т. С. Неврологические аспекты синдрома апноэ во сне: клиничко-физиологическое исследование: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. 159 с.
3. Левин Я. П., Елигулашвили Т. С., Посохов С. И. и др. Фармакотерапия инсомний. М., 1995. С. 56–61.
4. Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A. et al. Polycystic ovary syndrome // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016. Vol. 2. P. 16057.
5. Burghen G. A., Givens J. R., Kitabchi A. E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980. Vol. 50. N 1. P. 113–116.
6. Canuto R., Pattussi M., Macagnan J., Henn R. et al. Sleep deprivation and obesity in shift workers in southern Brazil // *Public Health Nutr.* 2014. Vol. 17. N 11. P. 2619–2623.
7. Chatterjee B., Suri J., Suri J., Mittal P. et al. Impact of sleep-disordered breathing on metabolic dysfunctions in patients with polycystic ovary syndrome // *Sleep Med.* 2014. Vol. 15. N 12. P. 1547–1553.
8. Cipolla-Neto J., Amaral F., Afeche S., Tan D. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review // *J. Pineal Res.* 2014. Vol. 56. N 4. P. 371–381.

9. De Leo V., Musacchio M. C., Cappelli V., Massaro M. G. et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2016. Vol. 14. N 1. P. 38.
10. Desai N., Patel S. Increased insulin-like growth factor-1 in relation to cardiovascular function in polycystic ovary syndrome: friend or foe? // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31. N 10. P. 801–807.
11. Dokras A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS // *Steroids*. 2012. Vol. 77. N 4. P. 338–341.
12. Dragojevic Dikic S., Jovanovic A. M., Dikic S., Jovanovic T. et al. Melatonin: a “Higgs boson” in human reproduction // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31. N 2. P. 92–101.
13. Ehrmann D. A. Metabolic dysfunction in PCOS: relationship to obstructive sleep apnea // *Steroids*. 2012. Vol. 77. N 4. P. 290–294.
14. Emet M., Ozcan H., Ozel L., Yayla M. et al. A review of melatonin, its receptors and drugs // *Eurasian J. Med.* 2016. Vol. 48. N 2. P. 135–141.
15. Esquirol Y., Bongard V., Ferrieres J., Verdier H. et al. Shiftwork and higher pancreatic secretion: early detection of an intermediate state of in-sulin resistance? // *Chronobiol. Int.* 2012. Vol. 29. N 9. P. 1258–1266.
16. Franik G., Krysta K., Madej P., Gimlewicz-Pięta B. et al. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* 2016. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2016.1196177?scroll=top&needAccess=true> (дата обращения — 15.09.2016).

17. Glintborg D., Andersen M. Management of endocrine disease: Morbidity in polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* 2016. PII: EJE-16-0373 [Epub ahead of print].
18. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W., Glueck J. S. et al.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — part 2 // *Endocr. Pract.* 2015. Vol. 21. N 12. P. 1415–1426.
19. Hohl A., Ronsoni M. F., Oliveira M. Hirsutism: diagnosis and treatment // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014. Vol. 58. N 2. P. 97–107.
20. Johns M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale // *Sleep.* 1991. Vol. 14. N 6. P. 540–545.
21. Kanat M., DeFronzo R. A., Abdul-Ghani M. A. Treatment of prediabetes // *World J. Diabetes.* 2015. Vol. 6. N 12. P. 1207–1222.
22. Kim M., Son K., Park H., Choi D. et al. Association between shift work and obesity among female nurses: Korean Nurses' survey // *BMC Public Health.* 2013. Vol. 13. P. 1204.
23. Leproult R., Holmbäck U., van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss // *Diabetes.* 2014. Vol. 63. N 6. P. 1860–1869.
24. Li Y., Sato Y., Yamaguchi N. Shift work and the risk of metabolic syndrome: a nested case-control study // *Int. J. Occup. Environ. Health.* 2011. Vol. 17. N 2. P. 154–160.
25. Mokhlesi B., Scoccia B., Mazzone T., Sam S. Risk of obstructive sleep apnea in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome and healthy reproductively normal women // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. N 3. P. 786–791.
26. Moran L., March W., Whitrow M., Giles L. et al. Sleep disturbances in a community-based sample of women with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* 2015. Vol. 30. N 2. P. 466–472.
27. Naqvi S., Moore A., Bevilacqua K., Lathief S. et al. Predictors of depression in women with polycystic ovary syndrome // *Arch. Womens Ment. Health.* 2015. Vol. 18. N 1. P. 95–101.
28. Pikee S., Shivani S., Jayshree B. endocrine and metabolic profile of different phenotypes of polycystic ovarian syndrome // *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2016. Vol. 66. Suppl. 1. P. S560–566.
29. Ravn P., Haugen A. G., Glintborg D. Overweight in polycystic ovary syndrome. An update on evidence based advice on diet, exercise and metformin use for weight loss // *Minerva Endocrinol.* 2013. Vol. 38. N 1. P. 59–76.
30. Sirmans S., Parish R., Blake S., Wang X. Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population // *J. Investig. Med.* 2014. Vol. 62. N 6. P. 868–867.
31. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. N 1. P. 41–47.
32. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* 1983. Vol. 67. N 6. P. 361–370.
33. Zuo T., Zhu M., Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016. Vol. 2016. URL: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/8589318/> (дата обращения — 15.09.2016). 

Библиографическая ссылка:

Абсатарова Ю. С., Шереметьева Е. В., Андреева Е. Н. Взаимосвязь сомнологических и метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников // *Доктор.Ру.* 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 57–62.

LIST OF ABBREVIATIONS / СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление	ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
в/м	— внутримышечно	ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ОР	— относительный риск
ВПЧ	— вирус папилломы человека	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ГАМК	— γ-аминомасляная кислота	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ДИ	— доверительный интервал	цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ЦНС	— центральная нервная система
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт.	ЧДД	— частота дыхательных движений
ИМТ	— индекс массы тела	ЭДТА	— этилендиаминтетрауксусная кислота
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	СРБ	— С-реактивный белок
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы		
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма		