

Е. Н. Кириллова

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ В ПУБЕРТАТНОМ ВОЗРАСТЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены общие сведения о синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Приведены данные о патогенезе, клинике и современных принципах диагностики. Показано, что СПКЯ – одно из наиболее часто встречающихся патологических состояний, приводящих к нарушениям репродуктивной функции. Женщины, страдающие этим заболеванием, имеют нарушения менструальной функции, гиперандрогению, нарушения метаболического обмена, которые часто ассоциированы с бесплодием и ухудшением качества жизни. Часто формирование СПКЯ начинается в пубертатном периоде, однако, в связи с отсутствием четких диагностических критериев для юных женщин, диагностика СПКЯ запаздывает. Проблемы диагностики часто связаны с тем, что клиническая картина СПКЯ гетерогенна и не является специфической только для данного синдрома. Кроме того, в период становления менструальной функции менструальный цикл может быть ановуляторным, а умеренный гирсутизм и акне – физиологическим явлением. В статье обсуждены особенности клинической картины, принципов обследования, критерии диагностики и дифференциальной диагностики СПКЯ у подростков. Сформулированы принципы ведения юных пациенток с риском формирования синдрома поликистозных яичников.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, пубертатный период, диагностика.

E. N. Kirillova

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND PREVENTION IN PUBERTY

The article provides basic information about polycystic ovary syndrome (PCOS). The data of the pathogenesis, clinical features and modern principles of diagnosis are presented. It has been shown that PCOS is one of the most common pathological conditions leading to impaired reproductive function. Women suffering from this disease have menstrual irregularities, hyperandrogenism, metabolic disorders, which are often associated with infertility and a deterioration of the quality of life. PCOS occurs in the puberty, however, due to the lack of clear diagnostic criteria in young women, the diagnosis of PCOS is late. Diagnostic problems are often associated with the fact that the clinical signs of PCOS are heterogeneous and not specific. In addition, during the formation of menstrual function, the menstrual cycle can be anovulatory, and moderate hirsutism and acne can be a physiological phenomenon. The article discusses the features of the clinical signs, examination principles, diagnostic criteria and differential diagnosis of PCOS in adolescents. The principles of management and treatment of young patients with the risk of polycystic ovary syndrome has been formulated.

Key words: polycystic ovary syndrome, puberty, diagnosis.

Репродуктивным потенциалом страны, который будет определять рождаемость в ближайшие 10–15 лет, являются девушки 15–17 лет. Качество их здоровья будет определять здоровье будущих поколений. Акушеров-гинекологов не может не волновать тот факт, что на фоне снижения общего числа девушек-подростков увеличивается частота их соматической и гинекологической патологии [1, 5]. Нездоровье женщин в юношеском возрасте формирует низкое качество жизни, предопределяет проблемы с зачатием, осложнения будущей беременности, перинатальные риски.

Одной из значимых проблем, которая дебютирует в период пубертата, является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Выявление этого синдрома в юном возрасте с проведением адекватной терапии способно во многом предотвратить нежелательные отдаленные последствия, такие как ановуляторное бесплодие, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа.

Результаты генетических исследования у пациенток с СПКЯ показали, что вероятнее всего имеется полигенное наследование без учета характера наследования, с равным вкладом как женской, так

и мужской родительских линий. Согласно проведенным исследованиям, братья женщин с СПКЯ имеют повышенный уровень дегидроэпиандростерона сульфата, что может указывать на наличие дефекта в стероидогенезе андрогенов. У отцов девочек-подростков с СПКЯ часто выявляются ожирение (94 %) и метаболический синдром (79 %) [13, 14].

Вероятность формирования СПКЯ увеличивается при преждевременном половом созревании, повышенной концентрации инсулина, сниженном количестве белка, связывающего половые стероиды [11].

Заболевание впервые было выделено как самостоятельная нозологическая форма в 1928 г. С. К. Лесным и в 1935 г. описано Штейном и Левенталем.

В начале 80-х годов появились сообщения о сочетании при СПКЯ гиперандрогении и инсулинорезистентности [9]. В исследованиях Д. Барген (1981) указывается, что существует прямая зависимость между уровнями инсулина и андрогенов, и именно гиперинсулинемия является причиной гиперандрогении, а не наоборот [4].

В работах S. Frans (1985) на культуре гранулезных клеток яичника человека было показано, что инсулин стимулирует продукцию андрогенов яичниками путем активации своих собственных рецепторов.

Согласно современным представлениям, важным механизмом инсулинорезистентности при СПКЯ является усиленное инсулиннезависимое сериновое фосфорилирование инсулинового рецептора [4, 15]. Развитие гиперандрогении при СПКЯ объясняется стимуляцией инсулином яичникового цитохрома P450c17 α – фермента, который является ключевым в биосинтезе андрогенов в яичниках. Цитохром P450c17 α – единственный фермент, который обладает активностью 17 α -гидроксилазы и 17,20-липазы [4, 15]. В тека-клетках яичника P450c17 α преобразует прогестерон в 17 α -гидроксипрогестерон с помощью своей 17 α -гидроксилазной активности, а затем превращает 17 α -гидроксипрогестерон в андростендион с помощью активности 17,20-липазы. Андростендион преобразуется в тестостерон при помощи фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы [15].

Miller с соавт. (1997) выявили сериновое фосфорилирование P450c17 α у человека [15]. Таким образом, факт, что один и тот же фактор, который фосфорилирует серин инсулинового рецептора, приводя к инсулинорезистентности, также фосфорилирует серин P450c17 α , приводя к гиперандрогении, объясняет взаимосвязь поликистозных яичников с инсулинорезистентностью через единственный генетический дефект.

Высокая резистентность к инсулину является важным начальным этапом нарушения стероидогенеза в яичниках и надпочечниках с избыточным выделением андрогенов. В тоже время это не единственное звено патогенеза. Возможно, что дополнительный, генетически обусловленный фактор – нарушение

цикличности секреции гонадолиберина или нарушение его цирхорального ритма. В такой ситуации гиперандрогения любого генеза будет усугублять эти нарушения, которые выражаются в резком усилении частоты пульсовой секреции лютеинизирующего гормона.

Диагностика СПКЯ затруднена полиморфизмом его проявлений. Критерии диагноза неоднократно пересматривались. Согласно Роттердамскому Консенсусу, принятому в 2003 году, основными критериями являются:

1. Олиго/ановуляция.
2. Клиническая/биохимическая гиперандрогения.
3. Ультразвуковые признаки: увеличение объема яичников (более 10 см³) и/или множественные (> 10) анэхогенные образования диаметром 4–9 мм.

Диагноз может быть установлен при наличии двух из трех диагностических критериев, а также исключении следующих состояний: неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников, гиперпролактинемии, андрогенпродуцирующих опухолей яичников или надпочечников, гипотиреоза, терапии андрогенами.

С учетом Роттердамского Консенсуса выделяют следующие клинические варианты СПКЯ:

Тип А: гиперандрогения + хроническая ановуляция + поликистозные яичники.

Тип В: гиперандрогения + хроническая ановуляция.

Тип С: гиперандрогения + поликистозные яичники.

Тип Д: хроническая ановуляция + поликистозные яичники.

Однако Роттердамские критерии СПКЯ в пубертатном периоде менее однозначны, чем у взрослых. Связано это с тем, что в период становления менструальной функции менструальный цикл может быть ановуляторным, а умеренный гирсутизм и акне – физиологическим явлением. Часто в раннем пубертате у здоровых девочек может возникать преходящая гиперандрогенемия, но в последующем устанавливается регулярный менструальный цикл. Ультразвуковое исследование у подростков выполняется, как правило, трансабдоминально и является менее информативным, чем трансвагинальное. Кроме того, транзиторное мультифолликулярное изменение структуры яичников обычно является нормой в пубертате.

На практике применение Роттердамского консенсуса без учета возрастных особенностей подростковой гинекологии может приводить к гипердиагностике и неоправданному назначению гормонального лечения. Поэтому ряд авторов указывают на необходимость для диагностики СПКЯ в подростковом возрасте использовать наличие всех трех критериев, а не двух из трех [10]. При этом оценку менструального цикла – наличие олиго/ановуляции (менее 9 менструальных циклов за год), проводить не ранее, чем через 2 года после начала менструальной функции.

При оценке ультразвуковых признаков учитывается увеличение объема яичников (более 10 см³) и наличие в яичнике не менее 10 фолликулов в одной плоскости изображения, расположенных по его периферии, окруженных плотной капсулой. На фоне многочисленных фолликулов и увеличения яичников, экзогенность стромы кажется повышенной, но в действительности экзогенность стромы при СПКЯ не отличается от экзогенности стромы здоровых женщин. До настоящего времени отсутствуют объективные критерии оценки экзогенности стромы и увеличения объема яичников. Считается, что объем стромы коррелирует с концентрацией андрогенов и с объемом яичников. Учитывая возможность транзитного массового созревания фолликулов в пубертатном периоде, большее внимание при оценке ультразвуковой картины, необходимо уделять объему яичников, а не наличию мультифолликулярной структуры.

Как для взрослых, так и для подростков наличие гиперандрогении остается неизменным условием диагностики СПКЯ. Сально-волосяной аппарат кожи отличается особенно высокой чувствительностью к андрогенам. Гиперандрогенизм клинически проявляется акне, гирсутизмом, диффузной алопецией, себореей, гипергидрозом. Гирсутизм и акне регистрируются у 75 % подростков с СПКЯ. Рост стержневых волос может быть отмечен на лице, грудной клетке, спине, брюшной стенке, внутренней поверхности бедер. Для оценки гирсутизма используют шкалу Ферримана-Голлвея. Наличие 8 и более баллов для европеоидов является критерием гирсутизма. В диагностике гирсутизма необходимо учитывать семейные и расовые факторы, общее состояние пациентки. Так жительницы Северной Европы будут иметь значительно меньше волос на теле и лице, чем представительницы южных регионов. Иногда, даже при явных признаках синдромов, протекающих с гирсутизмом, избыточное оволосение не выявляется. В этих ситуациях врач должен выяснить у пациентки вероятность проведения эпиляции, так как подростки очень придирчивы к своему внешнему виду и могут скрывать связанные с ним проблемы. В случае отсутствия у подростка с гирсутизмом признаков вирилизации и нарушений овариально-менструального цикла возможно рассмотреть вариант идиопатического гирсутизма.

Лабораторная диагностика СПКЯ основана на подтверждении высокого уровня тестостерона овариального происхождения при исключении других причин гиперпродукции андрогенов. В то же время, уровни тестостерона, характерные для детей и подростков, находятся в нижнем диапазоне спектра радиоиммунного анализа, где чувствительность определения тестостерона наиболее низкая [2, 8]. С этим фактором связаны проблемы определения точной концентрации свободного тестостерона в пубертате. Имеющиеся в распоряжении методы лабораторной диагности-

ки больше ориентированы на оценку общей фракции тестостерона. Однако определение фракции именно свободного биологически активного тестостерона позволяет получить более ценные в клиническом отношении данные. С этим связана необходимость расчета индекса свободного тестостерона, который отражает уровень биодоступной фракции тестостерона с учетом содержания в крови глобулина, связывающего половые стероиды, белка, который обеспечивает прочную связь 69 % тестостерона. При обследовании пациенток с СПКЯ Л. Г. Валуева выявила повышение уровня тестостерона в 87 % случаев, а индекса свободного тестостерона в 94,6 % [3].

Таким образом, учитывая сложности постановки диагноза СПКЯ в подростковом возрасте с учетом Роттердамского консенсуса, более актуальными могут являться критерии, предложенные С. Sultan [16] специально для подростков и отличающиеся от критериев консенсуса 2003 года большей требовательностью (необходимо наличие 4 критериев из 5):

- Олиго- или аменорея;
- клиническая гиперандрогения (дерматопатия, гирсутизм);
- биохимическая гиперандрогения;
- поликистоз яичников по данным УЗИ;
- инсулинорезистентность/гиперинсулинемия.

Клиническая картина СПКЯ гетерогенна и не является специфической. Окончательный диагноз требует исключения ряда патологических состояний (таблица).

До настоящего времени терапия СПКЯ носит симптоматический характер и основана на решении конкретных клинических задач в определенный возрастной период.

Задачей гинеколога является раннее выявление подростков с вероятным формированием СПКЯ и проведение мероприятий по модификации образа жизни. Предупреждение ожирения и снижение веса (включение в рацион нежирных сортов мяса индейки, кролика, увеличение количества овощей) у подростков с избыточной массой тела – важнейшее условие профилактики репродуктивных и метаболических (сахарного диабета 2 типа) нарушений. Снижение массы тела на 7 % и физические упражнения длительно не менее 2 часов в неделю оказываются эффективнее в профилактике диабета, чем назначение метформина. Снижение массы тела сопровождается восстановлением функции яичников, повышением концентрации глобулина связывающего половые стероиды, снижением концентрации сывороточного тестостерона.

Актуальными задачами в пубертатном периоде могут являться устранение признаков дерматопатии и нарушений менструального цикла, связанных с гиперандрогенией, а также лечение имеющихся метаболических нарушений (инсулинорезистентности и гиперинсулинемии).

Таблица. Состояния, требующие исключения при дифференциальной диагностике синдрома поликистозных яичников, по D. Ehrman [12]

Заболевание или состояние	Гиперандрогения и/или гиперандрогенизм	Олиго- или аменорея	Дифференциально-диагностические признаки	
			клинические	биохимические
Неклассическая форма ВДКН	Да	Вариабельно	В семейном анамнезе бесплодие, гирсутизм	Увеличенная базальная или стимулированная АКТГ концентрация 17-ОП
Синдром Кушинга	Да	Да	Артериальная гипертензия, стрии, легкость кровоизлияний в кожу	Повышена концентрация свободного кортизола в суточной моче
Гиперпролактинемия или пролактинома	Нет или умеренно. Повышена концентрация дегидроэпи	Да	Галакторея	Повышена концентрация пролактина в плазме
Первичный гипотиреоз	Нет или умеренно	Может быть	Возможен зоб	Повышена концентрация ТТГ в плазме. Концентрация тироксина умеренно снижена. Возможно повышение концентрации пролактина
Акромегалия	Нет или умеренно	Часто	Увеличение конечностей, прогнатия, облик «дикого человека»	В плазме повышена концентрация инсулиноподобного фактора роста 1
Вирилизующие опухоли надпочечников или яичников	Да	Да	Выраженный гирсутизм, клитромегалия	В плазме существенное увеличение андрогенов
Ожирение	Часто	Редко	Диагноз исключения	Нет
Лекарственные реакции (андрогены, вальпроевая кислота, циклоспорин)	Часто	Вариабельно	Принципиально важен анамнез	Нет

В качестве антиандрогенной терапии у взрослых пациенток наиболее часто используются комбинированные оральные контрацептивы, содержащие в качестве гестагенного компонента ципротерон или дроспиренон. Прием этих препаратов в течение 6 месяцев позволяет снизить уровень андрогенов, уменьшить размеры яичников. Сегодня все больше появляется работ и о возможности использования препаратов, содержащих дроспиренон, у юных женщин [6, 7].

Дроспиренон – производное спиронолактона, гестаген 4 поколения, который объединил в себе все известные к настоящему времени лечебные не-контрацептивные эффекты прогестинов. Он обладает антиандрогенной, прогестагенной и антиминералокортикоидной активностью. Указанный гестаген в 8 раз активнее, чем спиронолактон, подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (3 мг дроспиренона, входящие в состав препаратов, эквивалентны 25 мг спиронолактона), стимулируемую одновременным поступлением экзогенного эстрогена. Предотвращая активацию минералокортикоидных рецепторов, сочетание дроспиренона и этинилэстрадиола оказывает некоторое противоотечное действие и уменьшает массу тела, избавляя организм от избыточного количества воды и ионов натрия.

Препарат эффективно уменьшает косметически значимые проявления юношеского гиперандрогенизма. Антиандрогенная активность контрацептивов, содержащих дроспиренон, обеспечивается не только

повышением синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, но и непосредственным действием на кожу, в волосяных фолликулах и сальных железах которой дроспиренон редуцирует превращение тестостерона в более активный дигидротестостерон. В дополнение к этому дроспиренон обладает локальным противовоспалительным эффектом, что особенно значимо при лечении акне.

При наличии метаболических нарушений у взрослых пациенток достаточно широко применяются препараты, относящиеся к группе сенситайзеров инсулина: метформин и глитазон. Решение о назначении этих препаратов у подростков должно приниматься индивидуально после консультации эндокринолога.

Таким образом, синдром поликистозных яичников – патологическое состояние, которое часто начинает формироваться в пубертатном периоде, и связано с нарушением фертильности, метаболическими расстройствами и следующими за ними повышенными рисками сердечно-сосудистых заболеваний. Диагностика СПКЯ в подростковом возрасте запаздывает, так как в этот период возможны физиологические ановуляторные циклы и некоторые клинические проявления гиперандрогенизма. Сегодня актуальной является задача по выявлению ранних признаков СПКЯ и формированию группы риска подростков по развитию данной патологии для своевременного проведения симптоматической терапии и диспансерного наблюдения.

Литература

1. Артымук, Н. В. Проблемы гинекологии подростков / Н. В. Артымук // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 4. – С. 36–39.
2. Богатырева, Е. М. Фенотипы и эндотипы синдрома гиперандрогении у девочек-подростков / Е. М. Богатырева, Г. А. Новик, Г. Ф. Кутушева // Лечащий врач. – 2016. – № 2. – С. 7–74.
3. Богданова, П. С. Синдром гиперандрогении у девочек пубертатного возраста / П. С. Богданова, М. А. Карева // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 6. – С. 48–54.
4. Дедов, И. И. Половое развитие детей: норма и патология / И. И. Дедов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова. – М.: Колорит Студио, 2002. – С. 119–129.
5. Кириллова, Е. Н. Вульвовагинит у детей. / Е. Н. Кириллова, С. А. Павлюкова, Н. С. Акулич // Медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 51–53.
6. Татарчук, Т. Ф. Роль гиперпролактинемии в становлении и реализации репродуктивной функции / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко // Международные эндокринологический журнал. – 2010. – № 3 (27). – С. 45–49.
7. Хамошина, М. Б. Коррекция гиперандрогенных состояний – практика гинеколога / М. Б. Хамошина // Гинекология. – 2010 (экстравыпуск).
8. Чагай, Н. Б. Функция коры надпочечников при синдроме поликистозных яичников / Н. Б. Чагай, М. А. Геворкян // Проблемы репродукции. – 2007. – № 4. – С. 35–37.
9. Atabec, M. E. Use of metformin in obese adolescent with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial / M. E. Atabec, O. B.H. Pirgon // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 21, № 4. – P. 339–348.
10. Azziz, R. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts / R. Azziz, D. Dewailly, D. Owerbach // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994. – Vol. 78, № 4. – P. 810–815.
11. Brien, R. Polycystic ovary syndrome in adolescent / R. Brien, S. Emans // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2008. – Vol. 21, № 3. – P. 119–128.
12. Ehrman, D. Polycystic ovary syndrome. / D. Ehrman // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352 (12). – P. 1225–1236.
13. Legro, R. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome / R. Legro, D. Driscoll, J. Strauss // Natl. Acad. Sci. – 1998. – Vol. 95, № 25. – P. 14956–14996.
14. Legro, R. Elevated Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels as the Reproductive Phenotype in the Brothers of Women with Polycystic Ovary Syndrome. / R. Legro, A. Kunselman, L. Demers // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, № 5. – P. 2134–2138.
15. Merino, P. M. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence / P. M. Merino, E. Codner, F. Cassorla // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2011. – Vol. 55, № 8. – P. 590–598.
16. Sultan, C. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls / C. Sultan, F. Paris // Fertil. Steril. – 2006. – Vol. 86, suppl. 1. – P. 6.