

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (литературный обзор)

Е.В. Куянская – научный сотрудник
Кыргызский научный центр репродукции человека

Прошло более 70 лет с момента первой публикации о патологии, которая впоследствии получила название синдром Штейна-Левенталя. Представления медиков об этом эндокринном заболевании трансформировались из разряда редкой патологии в чрезвычайно распространенную и поэтому социально-значимую. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является глобальной проблемой соматического здоровья – эндокринно-метаболического статуса, сердечно-сосудистого и онкологического риска.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; патогенез; хроническая ановуляция; бесплодие.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – мультифакториальная гетерогенная патология, характеризующаяся хронической ановуляцией, нарушениями менструального цикла, гиперандрогенией, кистозным изменением яичников и бесплодием. Формирование синдрома у девочек чаще сопряжено с периодом полового созревания и является “растянутым” во времени процессом. В этой связи в практике детского гинеколога наиболее целесообразно использовать термин – “формирующийся” СПКЯ [1]. L.Speroff и соавт. [2]

считают, что поликистозные яичники – это результат “порочного круга”, который может начинаться в любой из множества исходных точек – гипоталамо-гипофизарная область, яичники, надпочечники, щитовидная железа, метаболические нарушения (ожирение, инсулинорезистентность).

Классификация. Общепризнанным в современной литературе является выделение трёх основных патогенетических форм СПКЯ:

- типичная (гиперандрогения овариального происхождения);

- центральная (нарушение в гипоталамо-гипофизарной системе);
- смешанная (гиперандрогенемия надпочечникового и яичникового происхождения).

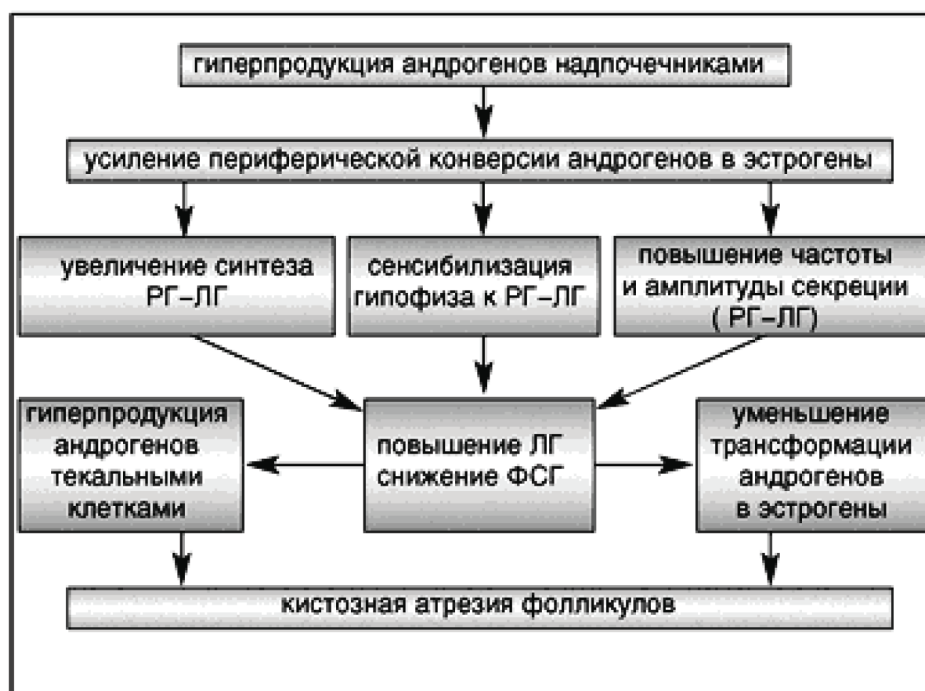
В отечественной литературе поликистозы яичников (ПКЯ) принято делить на первичные (болезнь поликистозных яичников, синдром Штейна–Левенталя, склерокистозные яичники), возникающие с периода полового созревания, и вторичные ПКЯ, развивающиеся вследствие различных эндокринопатий, таких как нейрообменно-эндокринный синдром (НОЭС), адреногенитальный синдром (АГС), синдром Иценко–Кушинга, гиперпролактинемия и др. [3].

Патогенез. Патогенез СПКЯ до настоящего времени остается до конца не изученным, несмотря на огромное число исследований, посвященных этой проблеме. Центральным звеном в патогенезе СПКЯ является нарушение стероидогенеза в яичниках. Это может быть связано с внутренним дефектом в самом яичнике, влиянием внеяичниковых факторов (гиперсекрецией ЛГ, инсулина). Патогенез СПК по S.S.C. Yen представлен на схеме [4].

Ведущей теорией в патогенезе СПКЯ является “центральная” теория, согласно которой

ПКЯ обусловлен нарушением цирхорального ритма секреции люлиберина, выбросы которого характеризуются высокой амплитудой и хаотичностью, что ведет к гиперсекреции ЛГ при относительно низком ФСГ за счет блокирующего влияния ингибина [5]. Под действием ЛГ происходит стимуляция и гиперплазия клеток теки и стромы яичников, в которых синтезируются яичниковые андрогены, что сопровождается увеличением их продукции и приводит к кожным проявлениям андрогенизации. Высокий уровень андрогенов ведет к повышению внеяичниковой синтеза эстрогенов в жировой ткани, что способствует пролиферации адипоцитов и ожирению. Высокий уровень андрогенов снижает синтез транспортных белков в печени, в результате чего увеличивается уровень свободных активных фракций андрогенов и эстрогенов, что усугубляет степень выраженности гиперандрогении и гиперэстрогении, и может способствовать ановуляции и развитию гиперпластических процессов [6].

Существенную роль в объяснении патогенеза СПКЯ играет инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [7], нарушение углеводного и жирового обмена по диабетоподобному ти-



Патогенез синдрома поликистозных яичников.

пу. Рефрактерность к инсулину влечет за собой компенсаторное увеличение продукции гормона поджелудочной железой – гиперинсулинемию, которая запускает массу неблагоприятных дисметаболических нарушений. Гиперинсулинемия, в свою очередь, способствует усилению синтеза андрогенов в тека-клетках и строме поликистозных яичников. Вместе с тем избыток инсулина уменьшает образование в печени стероидосвязывающих глобулинов (ПССГ), что приводит к увеличению концентрации свободного биологически активного тестостерона. Нельзя не отметить роль жировой ткани, в которой происходит внегонадный синтез андрогенов и эстрогенов под влиянием ароматаз в адипоцитах. При ожирении нарушается толерантность к глюкозе, развивается инсулинорезистентность и, следовательно, гиперинсулинемия, вследствие чего усугубляются имеющиеся эндокринно-метаболические нарушения и соответственно повышается риск развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, патологии эндометрия, включая рак.

Генетические исследования установили вовлечение в этиологию СПКЯ двух ключевых генов: 1 – ген стероидного синтеза CYP 11a; 2 – инсулин VNTR (**variable number tandem repeats**) – минисателлит, который связан с геном инсулина на хромосоме 11p15.5 и вариации которого участвуют в секреции инсулина у предрасположенных к диабету типа II и в гиперинсулинемии, связанной с центральным ожирением [8]. Оба гена могут влиять независимо или во взаимодействии, детерминируя аномалии функции яичников и метаболизм [8].

Клиническая картина. Многочисленные эффекты андрогенов определяют многообразие клинической картины заболевания. Поскольку в волосяных фолликулах кожи имеются рецепторы к андрогенам, то андрогены способствуют усилению роста волос, увеличению их диаметра и пигментации, что клинически проявляется избыточным ростом волос по мужскому типу – гирсутизмом. Андрогены способны усиливать активность сальных желез. На начальных стадиях формирования этого синдрома, гирсутизм минимален, или совсем отсутствует, в то время как кожные проявления гиперандрогении (акне вульгарис, жирная себорея) регистрируются у большинства больных. Особенностью клинических проявлений гиперандрогении в детском и подростковом возрасте является отчетливая последовательность и стадийность проявления основного признака гиперандрогении – гирсутизма. Гирсутизм по-

является после менархе, в связи с пубертатным усилением функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В литературе даже применяется описательный термин “перименархиальный дебют”. Патологическое оволосение на лице, нижних и верхних конечностях обычно появляется спустя некоторое время после обнаружения нарушений менструального цикла и постепенно прогрессирует. Андрогены уменьшают ароматазную активность клеток гранулёзы, способствуя атрезии фолликулов, ановуляции и нарушению ритма менструаций по типу олигоменореи, мено- метроррагии, являющегося одним из классических клинических признаков СПКЯ [9]. Андрогены обладают анаболическим действием, что способствует возникновению и прогрессированию ожирения. Для больных с СПКЯ характерно абдоминальное ожирение. У больных с СПКЯ могут наблюдаться и другие кожные изменения, в частности *acantosis nigricans* или “чёрный акантоз”, представляющий собой папиллярно-пигментную дистрофию кожи, проявляющуюся гиперкератозом и гиперпигментацией преимущественно в паховой и подмышечной областях. Наличие *acantosis nigricans* рассматривается как дерматологическое проявление тяжелой инсулинорезистентности.

Диагностика. В заключительном документе Роттердамского консенсуса (2003 г.) было закреплено положение, что СПКЯ остается диагнозом, требующим исключения других известных нарушений, которые проявляются универсальными клиническими признаками гиперандрогении. В то время как сам СПКЯ представляет собой синдром овариальной дисфункции, к специфическим проявлениям которой относятся не только гиперандрогения, но и “поликистозная” морфология яичников.

Согласно консенсусу, наличие хотя бы двух из трех утвержденных критериев позволяет после исключения иных состояний верифицировать диагноз СПКЯ. В отсутствие другой гиперандрогенной патологии диагноз СПКЯ допустимо выставлять не только при классическом течении (полной триаде признаков), но и при наличии одного из трех неполных (неклассических) клинико-инструментальных дуэтов. К ним отнесены: 1) сочетание гиперандрогении с морфологическими признаками овариального поликистоза, но на фоне регулярных по ритму менструаций и ановуляторных по незрелости фолликулов; 2) сочетание менструальной дисфункции с ультразвуковыми (УЗ) признаками овариального поликистоза, но в отсутствие гипе-

рандрогении (“безгирсутная форма” СПКЯ); 3) сочетание менструальной дисфункции с гиперандрогенией, но в отсутствие явной ультразвуковой картины овариального поликистоза.

Наиболее простым и надежным способом установления гиперандрогении является клиническое выявление ее признаков путем балльной оценки гирсутизма (по шкале Ферримэна и Голлвея), с учетом наличия простых угрей (*acne vulgaris*) и/или облысения по мужскому типу (андрогенной алопеции). В этих случаях лабораторная верификация избытка андрогенов в крови не нужна. В редких случаях для идентификации “безгирсутной” формы СПКЯ оправдано дополнительное гормональное исследование, направленное на установление повышенного содержания мужских половых гормонов в сыворотке крови (бессимптомной гиперандрогении).

Ультразвуковая семиотика поликистозных яичников (дефиниции Международного консенсуса):

1) ПКЯ должны иметь хотя бы один из следующих признаков: либо 12 фолликулов и более, имеющих диаметр 2–9 мм, либо увеличение овариального объема ($>10 \text{ см}^3$) [10]. При наличии доминантного фолликула ($>10 \text{ мм}$) или желтого тела ультразвуковое исследование необходимо повторить во время следующего менструального цикла;

2) нельзя пропускать описание распределения фолликулов, так же как повышения экзогенности стромы и/или объема;

3) настоящее определение неприменимо к женщинам, принимающим пероральные контрацептивные препараты в связи с тем, что размер яичников уменьшается даже при возможном сохранении “поликистозного” вида.

Современные дефиниции инсулинорезистентности. (Американский колледж эндокринологии, Американская ассоциация клинических эндокринологов, 2003 г.).

- А) наличие ≥ 1 из следующих факторов:
- наличие кардиоваскулярного заболевания, артериальной гипертензии, СПКЯ, неалкогольного жирового гепатоза или черного акантоза;
 - в семейном анамнезе наличие сахарного диабета типа II, артериальной гипертензии или кардиоваскулярной патологии; в анамнезе наличие гестационного диабета или интолерантности к глюкозе;
 - небелая раса; малоподвижный образ жизни; индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$ и/или

окружность талии $>100 \text{ см}$ у женщин; возраст >40 лет;

- Б) наличие ≥ 2 из следующих критериев;
- триглицериды $>150 \text{ мг\%}$ ($1,74 \text{ ммоль/л}$);
- холестерин липопротеидов высокой плотности $<50 \text{ мг\%}$ ($1,3 \text{ ммоль/л}$);
- артериальное давление $\geq 130/85 \text{ мм рт. ст.}$; гипергликемия натощак $6,1\text{--}6,9 \text{ ммМ/л}$ или через 120 мин после нагрузки глюкозой $7,8\text{--}11,1 \text{ ммМ/л}$ (диабет исключен).

Лечение

Базисная терапия

1 этап: нормализация основных регулирующих звеньев репродуктивной системы.

1. При отсутствии ожирения назначается системная терапия, направленная на уменьшение продукции андрогенов в железах. Широко используют оральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов и прогестагенами с антиандрогенным эффектом (“Диане-35”, Марвелон, Ярина) (длительность терапии должна быть не менее 6 месяцев).

2. **Дюфастон** по 1 таб. (10 мг) 2 раза в день с 16 по 25 день менструального цикла (МЦ) – 6–8 циклов. При наличии ожирения терапия должна быть направлена, прежде всего, на снижение массы тела. С этой целью назначают низкокалорийную диету, повышение физической активности, фармакологические препараты (сибутрамид). Снижение массы тела более чем на 10% приводит к нормализации ритма менструаций примерно у половины больных [3]. При наличии инсулинорезистентности, гиперинсулинемии применяют антидиабетические препараты, повышающие чувствительность к инсулину (метформин).

2 этап: стимуляция овуляции.

Для лечения овуляторного бесплодия при СПКЯ используют кломифенцитрат с 3–5 по 7–9 дни менструального цикла по 50–100–150 мг/день под контролем УЗИ и уровня эстрадиола. ХГ (10000 ЕД) – овуляторная доза при диаметре доминантного фолликула 18–20 мм. В случае кломифенрезистентности (при отсутствии овуляции на 150 мг препарата или отсутствии эффекта от 6-месячного курса терапии) назначают низкие дозы гонадотропинов (ФСГ).

Вспомогательная терапия

Используется для уменьшения признаков гиперандрогении, проводится на фоне базисного лечения. Верошпирон от 50 до 200 мг/сут. с 5-го по 25 день МЦ (не менее 3–6 мес.). Андрокур по 1/2 таб. (5–10 мг) 1 раз в сутки с 5-го по 14 день менструального цикла. Применение

препарата должно быть ограниченным (не более 3–6 циклов) из-за возможного развития надпочечниковой недостаточности.

Альтернативная терапия

При отсутствии эффекта от проводимой медикаментозной терапии в течение 12 и более месяцев у девушек старше 18 лет прогрессирующего течения симптомов заболевания, либо заинтересованности пациентки в беременности проводят оперативное лечение (демедуляция, электрокаутеризация, клиновидная резекция яичников) лапароскопическим доступом [11]. Показания к лапароскопии при СПКЯ: безуспешность консервативных методов лечения; гиперчувствительность к индукции овуляции; опасность развития синдрома гиперстимуляции. Последним этапом лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ является ЭКО [12, 13].

Литература

1. *Малявская С.И.* Физиологические механизмы развития гиперандрогенных состояний в процессе полового созревания, ранняя диагностика и прогнозирование возникновения: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Архангельск, 1995.
2. *Speroff L., Glass R.H., Kase N.G.* Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th ed., Williams & Wilkins, 1994.
3. *Khan C.R., Flier J.S., Bar R.S. et al.* The syndrome of insulin resistance and acanthosis nigricans // *N.Engl.J. Med.* – 1976. – 294. – P. 739–745.
4. *Йен С.С., Джаффе Р.Б.* Репродуктивная эндокринология. – М., 1998. – С. 16–53.
5. *Valen A.H., Conway G.S., Kaltsas G. et al.* Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients // *Hum. Reprod.* – 1995. – 10. – P. 2107–2111.
6. *Legro R.S., Kinselmann A., Dodson W.S., Dunaif A.* Prevalence and predictors for type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study in 254 affected women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – 84. – P. 165–169.
7. *Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E.* Correlation of hiperandrogenism with hiperinsulinism in polycystic ovary disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1980. – 50. – P. 113–116.
8. *Bennet S.T., Lucassen A.M., Gough S.C.L. et al.* Susceptibility to human type I diabetes at IDDM 2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. – *Nature Genet.* – 1995. – 9. – P. 284–292.
9. *Franks S.* Medical progress article: polycystic ovary syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – 333. – P. 853–861.
10. *Демидов В.Н., Зыкин Б.И.* Ультразвуковая диагностика в гинекологии. – М., 1990. – С. 123–125.
11. *Яровая И.С.* Синдром гиперандрогенной дисфункции яичников у девочек – подростков (патогенез, клиника, лечение, прогноз: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1998.
12. *Калинина Е.А., Старостина Т.А., Торганова И.Г., Лукин В.А.* Проблемы поликистозных яичников при экстракорпоральном оплодотворении // Экстракорпоральное оплодотворение в лечении женского и мужского бесплодия. – М.: МИА. – С. 497–515.
13. *Назаренко Т.А., Гаспаров А.С., Кузьмичев Л.Н., Калинина Е.А.* Особенности лечения бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников, в том числе с помощью метода ЭКО и ПЭ // Экстракорпоральное оплодотворение в лечении женского и мужского бесплодия. – М.: МИА, 2000. – С. 470–496.