

Синдром поликистозных яичников, современный взгляд на проблему

Polycystic ovary syndrome, a modern view of the problem

Енькова В.В.

аспирант третьего года обучения по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина, образовательная программа: Кожные и венерические болезни, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», врач акушер-гинеколог

e-mail: enkova_lera@mail.ru

Enkova V.V.

3rd-year Postgraduate Student of the direction 31.06.01 Clinical Medicine, Educational Program: Skin and Venereal Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Obstetrician-gynecologist

e-mail: enkova_lera@mail.ru

Енькова Е.В.

д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»

e-mail: Akushervsmaburdenko@mail.ru

Enkova E.V.

Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the Department of obstetrics and gynecology №2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

e-mail: Akushervsmaburdenko@mail.ru

Киселева Е.В.

канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», врач акушер-гинеколог БУЗ ВО «ВГБСМ №10»

e-mail: Akushervsmaburdenko@mail.ru

Kiseleva E.V.

Candidate of Medical Sciences, Docent of the Department of obstetrics and gynecology № 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Obstetrician-gynecologist Voronezh Emergency City Hospital №10

e-mail: Akushervsmaburdenko@mail.ru

Хоперская О.В.

канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», врач акушер-гинеколог БУЗ ВО «ВГКБ №3»

e-mail: smv250587@mail.ru

Khoperskaya O.V.

Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of obstetrics and gynecology № 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, obstetrician-gynecologist
Voronezh City Clinical Hospital №3
e-mail: smv250587@mail.ru

Сенцова Е.Я.

аспирант по направлению подготовки 31.01.01 Клиническая медицина, образовательная программа: Акушерство и гинекология, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», врач акушер-гинеколог
e-mail: 4663602@gmail.ru

Sentsova E.Ya.

Student of the direction 31.01.01 Clinical Medicine, Educational Program: Obstetrics and gynecology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, obstetrician-gynecologist
e-mail: 4663602@gmail.ru

Аннотация

В обзоре представлена актуальная информация о синдроме поликистозных яичников: этиологии, патогенетических механизмах формирования, современных подходах к терапии. Интерес к проблеме обусловлен высокой распространенностью заболевания, приводящего к нарушениям репродуктивной функции и осложнениям гестации: бесплодие, невынашивание, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, гипертензия, ассоциированная с беременностью, рождение маловесных для срока детей и, наоборот, макросомия плода. Неблагоприятны отдаленные последствия синдрома поликистозных яичников, обусловленные гормональными и метаболическими нарушениями: пациентки имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета II типа, когнитивных и психоэмоциональных нарушений, гиперплазии и рака эндометрия. Дети, рожденные от матерей с синдромом поликистозных яичников, имеют низкие баллы по шкале Апгар, большую частоту врожденных аномалий развития, заболеваемости аспирационной пневмонией, желтухой новорожденных. Высока перинатальная смертность и частота госпитализаций в детском возрасте.

Все вышеперечисленное приводит к снижению качества жизни и ранней инвалидизации, что обуславливает необходимость своевременного лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и предоставления им полноценной информации о возможных последствиях заболевания.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, гиперандрогения.

Abstract

The review provides up-to-date information about polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenetic mechanisms of formation, and modern approaches to therapy. The interest to the problem is due to the high prevalence of diseases that lead to reproductive disorders and complications of gestation: infertility, miscarriage, premature birth, intrauterine development delay, preeclampsia, gestational diabetes, pregnancy-associated hyperthensia, birth of children who are not weightless for the term, and, conversely, fetal macrosomia. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome caused by hormonal and metabolic disorders are unfavorable: patients have a high risk of developing cardiovascular diseases, obesity, type II diabetes, cognitive and psychoemotional disorders, hyperplasia and endometrial cancer. Children born to mothers with polycystic ovary syndrome have low Apgar scores, a high

incidence of congenital malformations, the incidence of aspiration pneumonia, and neonatal jaundice. Perinatal mortality and hospitalization rates in childhood are high.

All of the above leads to a decrease in the quality of life and early disability, which necessitates early treatment of patients with polycystic ovary syndrome and providing them with full information about the possible consequences of the disease.

Keywords: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperandrogenism.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – распространенное эндокринное заболевание среди женщин репродуктивного возраста, существенно снижающее качество жизни пациенток. Заболевание является системным ввиду лежащих в его основе гормональных и метаболических нарушений. Исследования последних лет подтвердили генетическую основу СПКЯ, ряд авторов также считают, что в патогенезе задействованы аутоиммунные механизмы. Пациентки с СПКЯ имеют высокий риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, развития гиперпластических процессов и рака эндометрия, проблем с осуществлением репродуктивной функции, особенно при сочетании с ожирением и метаболическим синдромом [1]. Большая часть пациенток с СПКЯ страдают бесплодием, а беременность, возникшая при метаболически нескомпенсированном СПКЯ, представляет серьезную угрозу для вынашивания и рождения здорового ребенка, что при учете демографической обстановки в Российской Федерации является серьезной проблемой [2].

Распространенность СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста достигает 20% в популяции, а в отдельных категориях пациенток (нарушения менструального цикла, ановуляторное бесплодие, гирсутизм) – 91% [3].

Диагноз СПКЯ правомочен при соблюдении минимум двух из трех критериев, принятых в Роттердаме в 2003 г. Европейским обществом репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) и Американским обществом репродуктивной медицины (ASRM). Первым является гиперандрогения, клинические проявления которой (гирсутизм) оцениваются согласно шкале Ферримана-Галлвея, а приемлемыми лабораторными методами (определение уровней свободного и общего тестостерона) являются радиоиммунологическое исследование и жидкостная и газовая хроматографии с масспектрометрией, к сожалению, малодоступные для широкого использования в клинической практике, что затрудняет подтверждение гиперандрогении. Не рекомендованы к применению методы определения концентрации тестостерона, основанные на иммуноферментном анализе и прямые методы определения уровня свободного тестостерона.

Второй критерий – ановуляция, клиническим проявлением которого является нарушение менструального цикла (длительность цикла менее 21 дня или более 35 дней), а лабораторным – снижение концентрации прогестерона в период с 20 по 24 дни менструального цикла менее 3–4 нг/мл.

Третий критерий – поликистозная морфология яичника, определяется в ходе проведения УЗИ при обнаружении увеличения овариального объема свыше 10 см³, и / или более 12 фолликулов размером от 2 до 9 мм.

Некоторые исследователи также считают оправданным включать в диагностический алгоритм и другие показатели, характерные для СПКЯ, такие как высокий уровень АМГ, гипергомоцистеинемия, уровень лептина.

По данным симпозиума ESHRE/ASRM (2007), фенотипически СПКЯ может быть представлен в 4 основных вариантах. Фенотип А, или «классический», наиболее часто встречающийся, определяют в случае присутствия у пациентки всех трех критериев, а также фенотипы с отсутствием одного из критериев: В – не установлено ультразвуковых признаков поликистозных яичников, С – сохранена овуляция, поэтому данный фенотип также называют «овуляторным», D – не выявлено гиперандрогении [4].

Каждый фенотип имеет ряд характерных для него гормональных и метаболических нарушений, проявляющихся клинически. Так для классического варианта СПКЯ характерны максимальные цифры ЛГ, отношения ЛГ к ФСГ, уровни андрогенов и показатели инсулинорезистентности. Всем фенотипам СПКЯ, кроме неандрогенного, присущи повышенный ИМТ, большие показатели окружности талии и отношение ее к окружности бедер, высокий индекс НОМА и выраженные нарушения углеводного и липидного обмена.

Интересно отметить, что максимальные показатели АМГ – маркера овариального резерва, отражающего стадию развития фолликулов (вырабатывается антральными фолликулами), как одного из важных диагностических параметров СПКЯ, максимальны при классическом, ановуляторном и неандрогенном фенотипах, хотя именно андрогенам отводится роль в ретардации фолликулогенеза [5].

Механизмы формирования заболевания сложны и не изучены в достаточной мере. В основе патогенеза СПКЯ лежит генетически обусловленный и / или вызванный повышенным уровнем инсулина избыточный синтез андрогенов яичниками и надпочечниками. Большинство исследователей сходятся во мнении, что именно степень гиперандрогении коррелирует с выраженностью метаболических нарушений и тяжестью клинической симптоматики [6]. Безусловно, нарушения углеводного обмена играют немаловажную роль при СПКЯ, что подтверждается большей частотой развития нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета II типа у пациенток с СПКЯ. До сих пор идут споры, является ли гиперинсулинемия первичной, однако отсутствие нарушений углеводного обмена у ряда пациенток с СПКЯ свидетельствует об обратном. Против данной гипотезы говорит и факт того, что частота развития СПКЯ при наличии сахарного диабета I типа не превышает общепопуляционную, при этом СПКЯ на фоне сахарного диабета протекает с выраженной гиперандрогемией. Имеется ряд доказательств, подтверждающих способность инсулина стимулировать синтез андрогенов как опосредованно, через повышение ЛГ, так и непосредственно повышая в андрогенпродуцирующих тканях экспрессию гена CYP-17, что в свою очередь приводит к увеличению активности цитохром P450-зависимой монооксигеназы (P450c17a) – фермента, обеспечивающего синтез андростендиона из прогестерона. Кроме того, гиперинсулинемия приводит к снижению синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, в печени, следствием чего является высокая биодоступность свободных андрогенов [7].

Еще одним эпигенетическим регулятором реализации неблагоприятной генетики является избыточный вес и ожирение, сопутствующие СПКЯ в 40–85% случаев. Во-первых, ожирение сопровождается нарушениями липидного обмена, приводя к увеличению атерогенных фракций липопротеидов. Во-вторых, при ожирении развивается субклиническое воспаление, происходят процессы перекисного окисления липидов и увеличивается количество оксидантов. В-третьих, ожирение в 70–80% случаев ассоциировано с инсулинорезистентностью (патологической невосприимчивостью клеток к инсулину и нарушению утилизации глюкозы), приводящей к гипергликемии. Окисленные липопротеины низкой плотности, свободные радикалы, глюкоза и продукты гликолиза воздействуют на эндотелий сосудов, приводя, в первую очередь, к снижению синтеза оксида азота эндотелиоцитами – наиболее «ранимой» функции эндотелия, а в последующем, к формированию эндотелиальной дисфункции и заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Помимо обменных нарушений, у пациенток с СПКЯ высока частота тревожных и депрессивных состояний, обусловленных как гормональными изменениями, так и избыточным весом, гирсутизмом, акне, повышенной сальностью кожных покровов. Не могут не пугать отдаленные последствия заболевания. Бесплодие, часто сопутствующее СПКЯ, является мощным стрессовым фактором.

В последние годы широко обсуждают роль гиповитаминоза D и дефицита фолатов в патогенетических механизмах развития метаболических и гормональных нарушений при СПКЯ. Концентрации обоих веществ снижены у пациенток с СПКЯ в сравнении с общепопуляционной медианой.

Протективное действие витамина D на яичниковую ткань показано в экспериментальной модели на животных: у крыс с СПКЯ назначение витамина привело к нормализации функции яичников, повышению концентраций ФСГ и эстрадиола и снижению тестостерона и ЛГ, глюкозы, инсулина и инсулинорезистентности [8].

Гиповитаминоз D ассоциирован с высоким ИМТ, повышенным содержанием андрогенов, высокими уровнями триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и резистентности к инсулину у пациенток с СПКЯ [9, 10, 11, 12].

По мнению Kuhl D.L. et al., витамин D ограничивает биодоступность андрогенов путем увеличения синтеза глобулина, связывающего половые гормоны в печени и, следовательно, уменьшения индекса свободных андрогенов. Дефицит витамина D ассоциирован с увеличением АМГ и выраженностью клинических проявлений гиперандрогении [4].

Гипергомоцистеинемия, возникающая в результате недостаточности фолиевой кислоты и фолатов, снижает чувствительность тканей к инсулину, а компенсаторно возникающая гиперинсулинемия, в свою очередь, действует синергично с ЛГ, повышая активность андрогенов. Высокий сывороточный уровень гомоцистеина является немаловажным маркером СПКЯ в дополнение к Роттердамским критериям. В исследовании Y. Lin et al. (2013) установлена прямая взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и гиперандрогенией. Применение фолиевой кислоты (400 мкг/сутки) нормализует уровень гомоцистеина, улучшает эндотелиальную функцию, снижает оксидативный стресс и увеличивает чувствительность тканей к инсулину.

Учитывая высокую распространенность тревожных и депрессивных расстройств у пациенток с СПКЯ, разумным представляется их ведение совместно с психологом.

Известно, что избыточный вес увеличивает риск развития СПКЯ, являясь эпигенетическим регулятором заболевания, прямо коррелирует со степенью выраженности репродуктивных, психологических и метаболических нарушений, повышая уровни как андрогенов, так и инсулина. Именно поэтому модификации образа жизни и пищевого поведения отводится главенствующая роль в лечении СПКЯ. Снижение веса на 5–10% уменьшает выраженность метаболических нарушений и гиперандрогении, улучшает менструальную функцию. Микронутриентный состав пациенток с СПКЯ требует переоценки по содержанию фолатов и витамина D с учетом ИМТ и выраженности обменных нарушений после коррекции их дефицита. Диета должна быть низкоуглеводной. Пациентки должны отказаться от курения. Необходимы регулярные умеренные физические нагрузки длительностью не менее 30 мин. минимум 3 раза в неделю. Использование фармакологической коррекции возможно при ИМТ более 30 кг/м², или при ИМТ более 27 кг/м², с сопутствующими осложнениями (гипертензия, дислипидемия, СД 2 типа) [3].

Препаратами первой линии терапии у пациенток, не планирующих беременность, являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), в состав которых должен входить гестаген с антиандрогенным эффектом (способный связываться с 5-альфа редуктазой на уровне рецепторов андрогенов). Основной механизм действия КОК – подавление выработки ЛГ, за счет чего снижается и синтез андрогенов. Продукция андрогенов надпочечниками при приеме КОК снижается также за счет подавления выработки адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Препаратом второй линии (при противопоказаниях к применению КОК), а также средством, применяемым для снижения инсулинорезистентности, является метформин – наиболее изученный инсулиносенситайзер, одобренный ESHRE/ASRM [13,14]. Согласно исследованию Woodward A. et al.(2019), где было проведено сравнение эффективности

терапии пациенток с СПКЯ КОК и метформином, показано, что метформин оказывает более выраженный эффект в отношении улучшения метаболических показателей при сопоставимом влиянии на морфологию яичников [15].

Перспективным методом лечения СПКЯ сегодня является терапия мио-инозитолом благодаря своей эффективности и безопасности. Мио-инозитол – вторичный мессенджер, участвующий в передаче инсулинового сигнала, назначение которого пациенткам с СПКЯ приводит к снижению инсулинорезистентности. В исследованиях подтверждена эффективность терапии: лечение миоинозитолом нормализует соотношение ЛГ/ФСГ, снижает уровни инсулина и глюкозы, тестостерона, андростендиона, общего холестерина и повышает содержание ЛПВП. У пациенток снижаются индекс НОМА, ИМТ, нормализуется менструальный цикл. Еще одним преимуществом препарата является доказанное отсутствие тератогенного воздействия на плод, он разрешен во время беременности [16, 17].

Таким образом, метаболические расстройства при СПКЯ приводят к снижению качества жизни и ранней инвалидизации, что обуславливает необходимость своевременного и безопасного лечения, основным направлением которого является изменение образа жизни. Пациенткам с СПКЯ должна быть доступна и в полном объеме предоставлена информация о возможных последствиях их заболевания, они должны быть мотивированы на пожизненную терапию с коррекцией не только метаболических нарушений, но и психоэмоционального статуса.

Литература

1. *Sterling L.* Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization [Text] / L.Sterling, J. Liu, N. Okun, A. Sakhuja, S. Sierra, E. Greenblatt // *Fertil Steril.* - 2016. - 105(3). - Pp. 791 - 797. e2.
2. *Joham A.E.* Polycystic ovary syndrome, obesity, and pregnancy [Text] / A.E. Joham, S. Palomba, R. Hart // *Semin Reprod Med.* - 2016. - № 34(2). - Pp. 93-101.
3. Клинический протокол от 2016 «Синдром поликистоза яичников».
4. *Гафарова Е.А.* Клинико-лабораторные проявления СПКЯ в зависимости от фенотипических особенностей и уровня витамина D в крови [Текст] / Е. А. Гафарова // *Практическая медицина.* – 2016. – Т. 93. – №1. – С. 80–84.
5. *Abbara A.* Anti-Müllerian hormone (AMH) in the Diagnosis of Menstrual Disturbance Due to Polycystic Ovarian Syndrome [electronic resource] / A. Abbara, P.C. Eng, M. Phylactou et al. // *Front Endocrinol.* – 2019. - 26. - DOI: 10.3389 - URL: www.dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00656.
6. *Huang R.* Characteristics and contributions of hyperandrogenism to insulin resistance and other metabolic profiles in polycystic ovary syndrome [electronic resource] / R. Huang, J. Zheng, S. Li, T. Tao, J. Ma, W. Liu // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* - 2015. - 94(5). - Pp. 494 - 500. - DOI: 10.1111/12612. - URL: www.dx.doi.org/10.1111/12612.
7. *Jarrett B.Y.* Dysglycemia, Not Altered Sex Steroid Hormones, Affects Cognitive Function in Polycystic Ovary Syndrome. [electronic resource] / B.Y. Jarrett, N. Vantman, R.J. Mergler, et al. // *J Endocr Soc.* - 2019. - 3(10). - Pp.1858–1868.
8. *Behmanesh N.* Effects of vitamin D supplementation on follicular development, gonadotropins and sex hormone concentrations, and insulin resistance in induced polycystic ovary syndrome. [electronic resource] / N. Behmanesh, B.Y. Jarret, J. Turk // *Obstet Gynecol.* - 2019. - 16(3). - Pp.143–150. DOI: 10. 4274/2019. - URL: www.dx.doi.org/10.4274/2019.46244.
9. *Гродницкая Е.Э.* Дефицит витамина D у женщин синдромом поликистозных яичников [текст] / Е.Э. Гродницкая, М.А. Курцер // *Проблемы репродукции.* – 2015. – 21(5). – С. 38–42.

10. *Kotsa K.* Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome [Text] / K. Kotsa, M. P. Yavropoulou, O. Anastasiou, J.G. Yovos // *Fertility and Sterility*. - 2009. - 92(3). - с.1053-1058.
11. *Можинская Ю.В.* Возможности использования витамина D3 в лечении бесплодия, обусловленного синдромом поликистозных яичников [Электронный ресурс] / Ю.В. Можинская, С.Н. Беслик, И.В. Подгорный, Е.Г. Евдокимова // *Молодой ученый*. – 2016. – №18.1. – С. 58–60. URL: <https://moluch.ru/arhive/122/33734>.
12. *Kamrul-Hasan A.B.* Association of Vitamin D Status with Metabolic Syndrome and its Components in Polycystic Ovary Syndrome [text] /A.B. Kamrul-Hasan, F.Z. Aalpona // *Mymensingh Med J*. - 2019. - 28(3). - Pp. 547 - 552.
13. *Ito-Yamaguchi A.* Effects of metformin on endocrine, metabolic milieu and endometrial expression of androgen receptor in patients with polycystic ovary syndrome [text] /A. Ito-Yamaguchi, R. Suganuma, A. Kumagami et al. // *Gynecol Endocrinol*. - 31(1). - Pp. 44 - 47. DOI: 10.3109 / 09513590.2014.951321. - URL: www.dx.doi.org/10.3109 /2014.951321.
14. *Carvajal R.* Metformin augments the levels of molecules that regulate the expression of the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the endometria of hyperinsulinemic PCOS patients [text] / R. Carvajal, C. Rosas, K. Kohan, et al. // *Hum Reprod*. – 2013 - 28(8). - Pp. 2235-2244. DOI: 10.1093/ 2017.03.023 - URL: www.dx.doi.org/10.1093 /2017.03.023.
15. *Woodward Amie.* The effects of physical exercise on cardiometabolic outcomes in women with polycystic ovary syndrome not taking the oral contraceptive pill: a systematic review and meta-analysis [electronic resource] / A. Woodward, D. Broom, D. Harrop // *Journal of diabetes and metabolic disorders*. - 2019. - 18(2). - Pp. 597-612. DOI:10.1007/s40200-019-00425. URL: www.dx.doi.org/10.1007/s40200-019-00425-y.
16. *Чернуха Г.Е.* Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты мио-инозитола [электронный ресурс] /Г.Е. Чернуха, М.А. Удовиченко, А.А. Найдуква // *Доктор.Ру*. – 2019. – № 11 (166). – С. 55–60. DOI: 10.31550/2019-166-11-55-60.- URL: www.dx.doi.org/10.31550/10.31550/1727-2378-2019-166-11-55-60.
17. *Papalou O.* Oxidative stress in polycystic ovary syndrome [text] / O. Papalou, V.M. Victor, E. Diamanti-Kandarakis // *Curr. Pharm. Des*. - 2016. - 22(18). - Pp. 2709 – 22.