

## **Синдром поликистозных яичников, принципы терапии, и профилактики**

*в практике подросткового гинеколога.*

*Клинический резидент: Садриддинова М. Р.*

*Научный руководитель: Арзиева Г. Б*

*Самаркандский государственный медицинский университет.*

На сегодняшний день синдром поликистозных яичников (СПКЯ), достаточно хорошо изученный у взрослых, представляет значительные трудности для диагностики и лечения в подростковом возрасте. Популяционная частота СПКЯ возрастает с каждым годом. Актуальность проблемы своевременной диагностики и адекватной терапии синдрома обусловлено не только вопросами терапии бесплодия, но и предрасположенностью к развитию сочетанных эндокринных нарушений.

Ключевые слова / keywords: Гиперандрогения, Подростки, Синдром поликистозных яичников, Эндокринология, Гинекология, Терапия, Hyperandrogenism, Teenagers, Polycystic ovarian syndrome, Endocrinology, Gynecology, Therapy Polycystic ovary syndrome, principles of therapy and prevention in the practice of an adolescent gynecologist To date, polycystic ovary syndrome (PCOS), quite well studied in adults, presents significant difficulties for diagnosis and treatment in adolescence. The population frequency of PCOS is increasing every year. The urgency of the problem of timely diagnosis and adequate treatment of the syndrome is due not only to the issues of infertility therapy, but also to the predisposition to the development of combined endocrine disorders.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — это гетерогенная патология с широкой изменчивостью клинических и диагностических признаков, которая характеризуется расстройствами и стойкими нарушениями функции

репродуктивной системы, а именно: овариальной дисфункциональной гиперандрогенией, исходом в ановуляцию и нарушениями менструального цикла, бесплодием у взрослых женщин, морфологическими изменениями яичников. Несмотря на значительные достижения последних десятилетий, причины и механизмы данного расстройства продолжают оставаться не окончательно ясными и, следовательно, составлять предмет научного и клинического интереса. Особый интерес приобретают вопросы ранней диагностики и предикации СПКЯ в детском и подростковом возрасте. Актуальность проблемы подтверждает значительное увеличение количества публикаций, посвященных диагностике и лечению СПКЯ у подростков, а также высокий индекс цитирований по данной тематике. Так, анализ баз данных Web of Science, Thomson Reuters (2017 г.) показал шестидесятикратный рост публикационной активности и тысячекратный — цитируемости по теме «СПКЯ у подростков» за последние 20 лет. Результаты многолетней исследовательской и аналитической работы были опубликованы в 2017 г. в форме международных рекомендаций по диагностике и лечению СПКЯ в подростковом возрасте, а также раздела по подросткам в пересмотре 2018 г. международных рекомендаций по СПКЯ у взрослых. Принципы диагностики СПКЯ чаще формируются с пубертатного периода. Однако на первом этапе формирования, появляются отдельные маловыраженные и неспецифические симптомы. Согласно существующим стандартам физиологического развития пубертатного периода, допускается становление регулярного менструального цикла -- в течение 2 лет, овуляторного менструального цикла -- в течение 2 лет и более, появление транзиторных андрогензависимых дерматопатий, наличие мультифолликулярных яичников при динамическом УЗИ. В связи с этим диагностика формирующегося СПКЯ, как правило, происходит с опозданием. При этом существующие на первом этапе функциональные нарушения гормонального гомеостаза приводят к появлению морфологических изменений

в репродуктивной системе, в яичниках, что усложняет проблему и ухудшает прогноз лечения. Известно, что в процессе физиологического развития и созревания яичников примордиальные фолликулы рекрутируются в растущий пул (составляющий основу овариального резерва фертильности) и впоследствии устанавливается постоянный баланс между растущими и доминантными фолликулами. При СПКЯ нарушается баланс между количеством андрогенов, антимюллера гормона (АМГ), ЛГ и ФСГ, в результате чего, несмотря на относительно быстрый и ранний рост фолликулов, не происходит селекции «доминантного» фолликула. Это ведет к хронической ановуляции. Данный процесс получил название «фолликулярного ареста», что морфологически проявляется мультифолликулярной структурой яичника. Основным следствием СПКЯ являются нарушение фертильности и высокий риск бесплодия, поэтому ранняя диагностика, предпочтительно в детском и подростковом возрасте, и максимальная протекция нарушений очень важны. Согласно Роттердамским критериям пересмотра 2018 г., у взрослых женщин диагноз СПКЯ правомочен при наличии двух критериев из трех возможных: 1) клинические и биохимические симптомы гиперандрогенемии; 2) нарушения менструального цикла (НМЦ) — олигоменорея, ановуляция, первичное бесплодие; 3) ультразвуковые симптомы — объем яичников более 10 мл с фолликулами более 18 в поле зрения в отсутствие доминантного фолликула и желтого тела. Важным с точки зрения клинической практики является вопрос, возможно ли экстраполировать данные критерии СПКЯ на популяцию девочек-подростков? Известно, что физиологический пубертат сопровождается значительными изменениями количества, суточного ритма, соотношения ряда гормонов (рис. 2). Так, на фоне пубертатной реактивации гонадной оси увеличивается частота и сила импульсной секреции ГнРГ, что ведет к росту уровня гонадотропинов и половых стероидов. Наряду с этим повышается уровень и многих других гормонов — соматотропного (СТГ), тиреотропного

ТТГ), адренкортикотропного (АКТГ), кортизола, пролактина, инсулина, ИФР-1, лептина и др. Для подростков характерны физиологическая пубертатная ИР и ГИ, могут развиваться физиологический гиперкортизолизм и ГА, носящие в большинстве случаев временный, обратимый характер. Таким образом, у части подростков наблюдаются симптомы ГА, а ановуляторный менструальный цикл может сохраняться до 5–6 лет после менархе. Так, по данным D. Apter (1998) и M. Nickey и соавт. (2011), ановуляторные циклы на первом году после менархе имели 85%, на третьем году — 59%, через 6 лет — 25% девушек. Известно, что для полноценного созревания функциональной активности репродуктивной системы необходимо сочетание ряда внешних и внутренних факторов, включающих достаточную йодную обеспеченность, достижение должной упитанности, защиту от воздействия ряда экзогенных эндокринных дизрапторов, способных извне повлиять на функциональную зрелость и состоятельность репродуктивных органов. Избыток веса, ГИ, ведущая к ИР, у подростков могут иметь как временный характер, так и являться факторами риска сахарного диабета 2 типа. Определяющими факторами развития ожирения в подростковом возрасте являются нерегулярное, гиперкалорийное питание, доступность продуктов питания, разнообразие вкусной углеводной легкоусвояемой пищи, чаще питанием фастфудов, низкий уровень физической активности. Повышенный риск ожирения отмечается также при недостаточной продолжительности сна у подростков, причем ночного сна. Экспериментальные исследования показывают вероятную связь между сокращением времени сна и энергетическим и углеводным обменом.

Принципы терапии СПКЯ: лечение пациенток должно включать обязательную психотерапевтическую помощь (возможно применение седативных препаратов), рекомендации для нормализации режима труда и отдыха, рекомендации по нормализации питания (с участием диетолога и эндокринолога, комплексную терапию для стабилизации функции гипоталамо-

гипофизарной системы (с участием невролога), назначены антиоксидантов и витаминов. Лечение СПКЯ у подростков также имеет особенности, обусловленные риском гипердиагностики заболевания в подростковом возрасте, высокой частотой возрастных изменений в пубертате, носящих преходящий характер и не требующих специальной медикаментозной коррекции. Именно поэтому Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) и Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) не одобряют медикаментозной терапии СПКЯ в подростковом возрасте. Потенциальной целью терапии СПКЯ является максимально возможное сохранение способности к репродукции. Международный Консенсус по диагностике и лечению СПКЯ у подростков (2017) предлагает следующую терапевтическую тактику. Базисная терапия является терапией первой линии и направлена на модификацию образа жизни — низкокалорийная диета, оптимальная физическая активность. При исходно нормальном весе физическая активность способна снизить риски метаболического синдрома. Что касается дополнительной медикаментозной терапии, то у подростков могут быть использованы сенситайзеры инсулина, а также медикаменты с антиандрогенным действием. Метформин рекомендован в дозе 850 мг/день для снижения ИР и веса у девушек с ожирением; также отмечено его позитивное влияние на овуляцию и снижение уровня тестостерона у девушек без ожирения с ИР. Среди препаратов с антиандрогенным действием могут быть рассмотрены блокаторы андрогеновых рецепторов (спиронолактон, флутамид), прогестины 3-й генерации, ципротерона ацетат, ингибитор 5 альфа редуктазы финастерид. Следует отметить, что данные сравнительного анализа этих препаратов у подростков с СПКЯ очень ограничены в связи с недостаточным опытом их использования. Наиболее часто применялся спиронолактон в дозах 150–250

мг/сутки. Флутамид не зарегистрирован в ряде стран и опасен в связи с риском гепатотоксичности в дозах выше 250 мг/сутки. Антиандрогены редуцируют гирсутизм и нормализуют менструальный цикл значительно лучше, чем монотерапия метформином. Эффективность терапии повышает комбинация метформина с препаратами антиандрогенного действия. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), включающие этинилэстрадиол и прогестин с антиандрогенным действием, являются первой линией терапии СПКЯ у взрослых женщин. Действие их направлено на повышение уровня стероид-связывающего глобулина, снижение уровня ЛГ в ответ на эстроген, снижение индекса свободного андрогена, супрессию пролиферации эндометрия и восстановление регулярных циклических кровотечений. Позитивным является также действие на редукцию гирсутизма и акне. Однако применение у подростков ограничено в связи с недостаточно изученным профилем безопасности, при том, что несколько исследований показали негативное влияние КОК на метаболический профиль (нарастание ИР, гликемии натощак, увеличение общего холестерина и его атерогенных фракций). Именно поэтому КОК у подростков с СПКЯ не могут быть широко рекомендованы. КОК применяют в особых случаях, включающих необходимость надежной контрацепции. Подводя общий итог, следует подчеркнуть, что диагностика и лечение СПКЯ в подростковом возрасте существенно отличаются от таковых у взрослых женщин. Физиологические изменения в пубертате могут маскироваться под дебют этой хронической патологии и претерпевать полное обратное развитие по окончании данного возрастного периода. Напротив, генетически детерминированные изменения истинного СПКЯ, как правило, манифестируют именно в возрасте старта пубертата, ассоциированного с повышением уровня ЛГ у подростка. Диагностически значимыми симптомами СПКЯ у подростков являются клинко-биохимические симптомы ГА (гирсутизм) в сочетании с нарушениями менструального цикла/ановуляцией

через 2 и более года после старта менархе. При этом типичные для взрослых морфологические изменения овариальной ткани не имеют самостоятельного диагностического значения у подростка. Факт вероятности физиологически длительного периода ановуляции у ряда подростков заставляет более осторожно относиться как к установлению диагноза, так и к выбору терапии, первой линией которой является модификация образа жизни, снижение веса и предупреждение метаболических расстройств. Недостаточная доказательная база в отношении профиля безопасности ряда медикаментов ограничивает рекомендации к их использованию в группе девушек-подростков с СПКЯ. Требуется продолжение исследований и длительное проспективное наблюдение для получения ответа на вопросы, сохраняющиеся в отношении оказания помощи при СПКЯ с дебютом в возрасте пубертата.

#### Литература

1. Azziz R., Dumesic D. A., Goodarzi M. O. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? // *J Fertile Steril.* 2011; 95 (5): 1544–1548. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.032.
2. Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J. S., Legro R. S., Lizneva D., Natterson-Horowitz B., Teede H. J., Yildiz B. O. Polycystic ovary syndrome // *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57.
3. Ibanez L., Oberfield Sh. E., Witchel S. F., Auchus R. J., Chang R. J., Codner E. et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence // *Horm Res Paediatr.* 2017; 8896: 371–395. DOI: 10.1159/000479371.
4. Teede H. J., Misso M. L., Costello M. F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Clin Endocrinol.* 2018; 89 (3): 251–268. DOI: org/10.1111/cen13795.
5. Marti N., Galvan J. A., Pandey A. V., Trippel M., Tapia C., Muller M. et al. genes and proteins of the alternative steroid back-door pathway for dihydrotestosterone synthesis are expressed in the human ovary and seem enhanced in the polycystic ovary syndrome // *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 441: 116–123. DOI: 10.1016/j.mce.2016.07.029.

6. McAllister J. M., Modi B., Miller B. A., Biegler J., Bruggeman R., Legro R. S., Strauss J. F. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111 (15): E1519–E1527. DOI: 10.1073/pnas.1400574111.

7. Tee M. K., Speek M., Legeza B., Modi B., Teves M. E., McAllister J. M., Strauss J. F., Miller W. L. Alternative splicing of DENND1A, a PCOS candidate gene, generates variant 2 // *Mol Cell Endocrinol*. 2016; 434: 25–35. DOI: 10.1016/j.mce.2016.06.011.

8. Hayes M. G., Urbanek M., Ehrmann D. A., Armstrong L. L., Lee J. Y. et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations // *Nat Commun*. 2015; 18: 7502. DOI: 10.1038/ncomms8502.

9. Day F. R., Hinds D. A., Tung J. Y., Stolk L., Styrkarsdottir U., Saxena R., Bjornes A. et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome // *Nat Commun*. 2015; 6: 8464. DOI: 10.1038/ncomms9464.

10. O'Reilly M. W., Kempegowda P., Jenkinson C., Taylor A. E., Quanson J. L., Storbeck K. H., Arlt W. 11-oxygenated C19 steroids are the predominant androgens in polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 (3): 840–848. DOI: 10.1210/jc.2016–3285.

11. Geffner M. E., Golde D. W. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states // *Diabetes Care*. 1988; 11 (6): 500–505. DOI: 10.2337/diacare.11.6.500.

12. Wu H. L., Heneidi S., Chuang T. Y., Diaond M. P., Layman L. C., Azziz R., Chen Y. H. The expression of the miR-25/93/106b family of micro-RNAs in the adipose tissue of women with polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (12): E2754–E2761. DOI: 10.1210/jc.2013–4435.