



« Особенности синдрома поликистозных яичников у девушек-подростков».

**ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
НИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ,
МОЛОДЕЖИ И ПОДРОСТКОВ**

Директор: д.м.н., Золото Е.В.

**Докладчик: Зав ДСГП с ЦХОД, врач акушер-гинеколог
НИИ РЗДПМ ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО**

Мищенко И.В.

г. Донецк 2023г

Актуальность проблемы:

- Сохранение и укрепление репродуктивного и общесоматического здоровья девушек-подростков;
- изучение патогенеза подростковых гинекологических заболеваний, раннее выявление нарушений репродуктивной функции, их своевременная коррекция с целью предотвращения развития генеративных расстройств;
- поддержка научных исследований по выявлению групп риска

XXI век – это век эндокринной патологии.

СПКЯ (синдром поликистозных яичников) – наиболее частое эндокринное заболевание у женщин.

Несмотря на значительные достижения последних десятилетий, причины и механизмы данного расстройства продолжают оставаться не окончательно ясными. Особый интерес приобретают вопросы ранней диагностики СПКЯ в детском и подростковом возрасте.

Ведущее место среди гинекологических заболеваний у девушек-подростков занимают нарушения менструального цикла (НМЦ) – динамический признак дебюта развивающегося патологического процесса, связанного с несостоятельностью репродуктивной функции.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), достаточно хорошо изученный у взрослых, представляет значительные трудности для диагностики и лечения при дебюте в подростковом возрасте.

Поликистоз яичников – образование и разрастание на поверхности яичников множественных мелких кист вследствие гормональных нарушений в организме девочки-подростка.

Может протекать бессимптомно, иногда проявляется нарушением менструальной функции (олигоменорея), ростом волос на теле по мужскому типу, ожирением, угревой сыпью. Ведет к невынашиванию беременности и бесплодию.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)



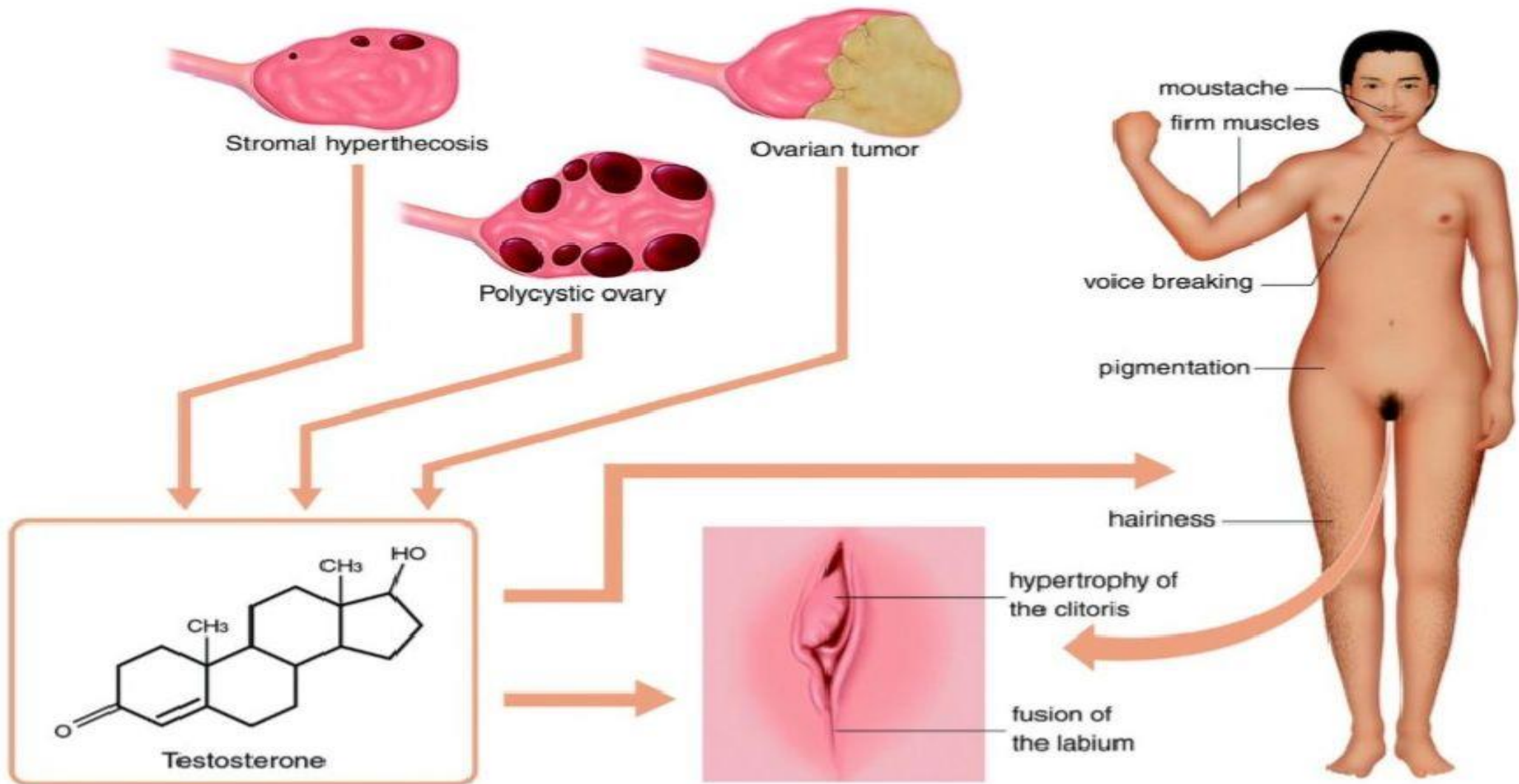
СПКЯ

- **Это патология структуры и функции яичников.**
- **Это полиэтиологическое эндокринное расстройство, обусловленное как наследственными факторами, так и факторами внешней среды.**
- **Ведущими признаками СПКЯ являются: гиперандрогения, менструальная и/ или овуляторная дисфункция, поликистозная морфология яичников с исходом в ановуляцию и бесплодие у взрослых женщин.**

СПКЯ

Синонимы : болезнь поликистозных яичников, первичные поликистозные яичники, синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза, гиперандрогенная дисфункция яичников, синдром Штейна-Левенталя, склеро-поликистозные яичники, «волосатый синдром»(HАIR - syndrome)

КОД ПО МКБ-10 : E28.2 Синдром поликистоза яичников



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

СПКЯ охватывает от 6% до 10% женщин, при условии, что применялись диагностические критерии Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH); если опираться на критерии Роттердамского симпозиума 2003 г. [3], то этот показатель составляет 15%.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В структуре эндокринного бесплодия доходит до 70%, а у женщин с гирсутизмом СПКЯ выявляют в 65-70% наблюдений.

Среди женщин, имеющих НМЦ, частота выявления СПКЯ по данным различных исследований колеблется от 17,5 % до 46,5 %.

У пациенток с клиническими проявлениями гиперандрогении СПКЯ занимает ведущее место, достигая при использовании различных критериев 72%-82%.

У женщин с ановуляторным бесплодием СПКЯ выявляется в 55%-91% случаев.

У пациентов с СПЯ гиперандрогения встречается в 70-80% случаев.

Учитывая незавершенность развития репродуктивной системы, гинекологические заболевания у девушек-подростков протекают иначе, чем у взрослых. Нередко транзиторная стрессорная дисфункция яичников в пубертате, проявляющаяся лишь НМЦ, при неадекватной врачебной тактике переходит в тяжелые заболевания, трактуемые как синдром формирующихся поликистозных яичников, гипоталамический синдром пубертатного периода, гиперандрогенный и метаболический синдромы, неблагоприятно влияющие на репродуктивный прогноз, фертильность, вызывая перинатальные и онкологические катастрофы.

Патогенетические аспекты:

Причины: наследственная предрасположенность, в результате которой активируются эндогенные механизмы активации стероидогенеза в тека-клетках овариальной ткани, эпигенетические факторы, сопутствующие метаболические расстройства, включающие гиперинсулинизм и инсулинорезистентность, а также нарушения нейроэндокринной регуляции пубертатной реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Патофизиологической основа СПКЯ — овариальная гиперандрогения, наблюдаемая у 60–80% пациентов.

- нарушения цирхоральной секреции и амплитуды гипоталамусом Гн-РГ (либерина);
- Нарушение гонадотропной функции
- (гипер секреция ЛГ) при относительно низком ФСГ;
- Стимуляция и гиперплазия клеток тека-ткани и стромы яичников;
- ↑ продукции андрогенов

Развитие ановуляции

- Дефицит ФСГ и ↑ содержание андрогенов замедляет рост и созревание фолликулов
- Застывают на стадиях первичных /вторичных фолликулов
- Фолликулы длительно персистируют

Кистозная атрезия/патогномоничный признак СПКЯ

Ключевым звеном патогенеза СПКЯ является синдром ГА. Если клинические проявления ГА носят выраженный, быстро прогрессирующий характер и заключаются в ускорении темпов роста и дифференцировки скелета, выраженном гирсутизме следует заподозрить ГА опухолевого генеза. При « мягкой » медленно прогрессирующей ГА следует исключить неклассическую форму врожденной гиперплазии коры надпочечников, затем — гиперпролактинемию, гиперкортизолизм и лишь потом обсудить вероятность дебюта СПКЯ.

Гиперсекреция андрогенов, характерная для СПКЯ, программируется внутриутробно, а клинически проявляется в пубертатном возрасте, под влиянием возрастающей секреции ЛГ и инсулина.

Физиологические изменения в этом возрасте могут также характеризоваться преходящей ГА и ИР.

Трудность диагностики СПКЯ заключается в необходимости дифференцировать физиологические, т. е. транзиторные, изменения гормональной секреции в пубертате с дебютом СПКЯ.

Особенности диагностики СПКЯ у подростков

Формирование СПКЯ и манифестация его клинических проявлений часто начинаются именно в подростковом возрасте.

Ряд специалистов с целью избежать гипердиагностики и неоправданных терапевтических мер склоняются к тому, что поставить диагноз СПКЯ возможно только после 18 лет, а до этого целесообразно использовать термин «формирующийся СПКЯ». Однако, по данным последнего консенсусного симпозиума ESHRE/ASRM, юным пациенткам можно ставить диагноз СПКЯ при подтверждении всех трех диагностических критериев, а также при выявлении у них гирсутизма.

При выявлении признаков формирующегося СПКЯ у подростков специалисты сталкиваются с рядом трудностей, обусловленных особенностями функционирования репродуктивной системы девушки в период пубертата.

Нарушения менструального цикла

Одним из важных клинических проявлений СПКЯ является нарушение менструального цикла — олигоменорея или аменорея. Однако в первые годы после менархе ановуляцию можно выявить у 40–50% девушек. Число овуляторных циклов постепенно растет от 20–25% в первый год после менархе до 60–65% к пятому году, и данная ситуация, отражая становление репродуктивной системы девушки, не является патологией, если ее рассматривать отдельно от других критериев. В то же время число овуляторных циклов у женщин с диагностированным СПКЯ не превышает 30–32%. Поводом для врачебной настороженности в отношении юных пациенток должно стать отсутствие тенденции к формированию устойчивого регулярного менструального цикла в течение полутора-двух лет после менархе.

Гиперандрогенемия/гиперандрогения

Основные клинические проявления гиперандрогенемии (ГА) при СПКЯ — различные варианты андрогензависимой дермопатии: гирсутизм, акне и андрогенная алопеция.

Клинические признаки ГА:

- Гирсутизм (↑ роста стержневых волос в областях, чувствительных к андрогенам);
- Преждевременное изолированное пубархе (лобковое оволосение у девочек в возрасте моложе 8 лет);
- Акне ; Распространенность акне среди подростков достаточно велика и зачастую является транзиторным явлением.
- Алопеция ;
- НМЦ;
- Хроническая ановуляция ;
- УЗ—признаки СПКЯ.

Гирсутизм, оценивается по шкале Фридмана.

Шкала Ferriman - Gallway

Результаты

< 7 баллов – нормальная степень оволосения ;

8 – 12 – пограничная

12 - избыточная

Баллы :

0 — волос нет (только пушок);

1 — единичные волосы;

2 — рассеянные единичны волосы;

3 — незначительное оволосение ;

4 — загущенный рост волос.

Степени тяжести **акне**

акне 1-й степени



акне 2-й степени



акне 3-й степени



акне 4-й степени



Метаболические нарушения

Пациентки, демонстрирующие те или иные проявления метаболического синдрома, могут представлять собой группу риска по формированию СПКЯ. Традиционные физикальные методы: определение индекса массы тела, оценки соотношения объема талии и бедер, определение толщины кожной складки — позволяют выявить первые признаки метаболических нарушений. Установлена прямая связь между степенью нарушения менструального цикла и индексом массы тела пациенток с СПКЯ, а также между инсулинорезистентностью и ГА. Маркерами дисметаболических состояний при СПКЯ служат следующие показатели: индекс F. Caro — менее 0,33; HOMA-IR (индекс инсулинорезистентности — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — более 2,86 балла; гиперинсулинемия — более 12,8 мкЕд/мл и нарушения липидного обмена (повышение уровня общего холестерина и триглицеридов, снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)).

Лабораторная диагностика ГА часто бывает затруднена: определение одного только общего тестостерона в отсутствие информации о таких показателях, как половой стероид-связывающий гормон (ПССГ) и/или свободный тестостерон, малоинформативно. Также при проведении мультистероидного анализа у 20% девушек с формирующимся СПКЯ было выявлено повышение андростендиона. Возможно, одним из звеньев этого механизма является избыточная масса тела и увеличение уровня свободных жирных кислот, способных приводить к активации 17,20-лиазы и, как следствие, синтезу андрогенов по пути андростендиона, ДГЭА и тестостерона. Традиционно одним из важнейших критериев диагностики СПКЯ считается изменение соотношения лютеинизирующего гормона (ЛГ)/фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тогда как данные Роттердамского консенсуса и американского Национального института здравоохранения его не включают.

Лабораторная диагностика ГА

Определение одновременно общего и свободного тестостерона (Т), при этом наиболее информативным считается повышение свободного Т.

- Умеренное ↑ содержания свободного и общего тестостерона, дегидротестостерона и андростендиона в крови
- ↑ ЛГ в крови ;
- ↓ ФСГ- ;
- ↑ соотношения ЛГ/ФСГ ($>2,5$) ;
- ↓ базального уровня эстрадиола ;
- ↓ ГСПС (глобулин связывающий половые гормоны) ; Низкий уровень прогестерона ;
- ↑ пролактина у части женщин ;
- Отрицательная 3-х дневная проба с подавлением андрогенов (тестостерона) дексаметазоном (2 мг).

Среди инструментальных методов исследования, одним из наиболее доступных и информативных методов оценки овуляторной функции, является **ультразвуковое исследование** органов малого таза.



Ультразвуковая картина СПКЯ — объем яичника более 10 см³, наличие множества (более 12) равновеликих кистозно-атрезирующихся фолликулов диаметром до 10 мм, расположенных по периферии. Эту картину важно дифференцировать от мультифолликулярных яичников, характерных для раннего пубертата, гипогонадотропной аменореи, длительного приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Мультифолликулярные яичники (МФЯ) характеризуются небольшим числом фолликулов диаметром 4–10 мм, расположенных по всему яичнику и, главное, нормальным объемом яичника. МФЯ являются распространенным явлением и вариантом нормы для девушек в пубертатном периоде и не являются признаком СПКЯ.

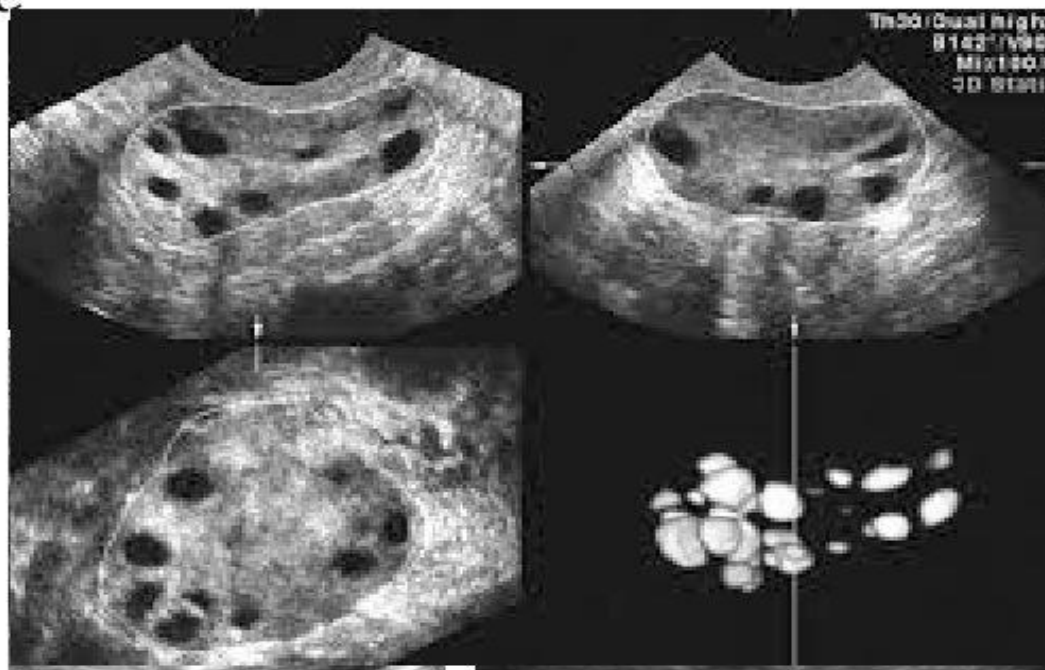
УЗИ признаки поликистозных яичников

- Визуализация в ткани не менее 12 фолликулов диаметром 2-9/10 мм как минимум в одном яичнике);
- Наличие в ткани яичника множества мелких гипоэхогенных образований до 5-10 мм в диаметре(фолликулы) в количестве более 10 атретичных фолликулов;
- Объём яичников более 9/10мл/см 3 (98%) в отсутствие доминантного фолликула;
- «Эффект бус», или «жемчужного ожерелья» по периферии яичника: более 8 фолликулярных кист диаметром 6-10 мм, окружённых гиперэхогенной гиперплазированной стромой, занимающей более 25% объёма яичников, гипертрофия и лютеинизация клеток theca-interna.

Ультразвуковые диагностические критерии

(Adams 1986, модифицированные Balen et al, 2003)

- Уплотнение и утолщение (**до 2-5 мм**) белочной оболочки (У здоровых женщин при ультразвуковом исследовании капсула не определяется);
- Увеличение площади стромы яичников на поперечном срезе;
- Возрастание яичниково-маточного индекса.



Для диагностики СПКЯ **у взрослых** женщин морфологическая визуализация яичников с помощью УЗИ имеет важное значение .

У девушек-подростков, учитывая :

- особенности созревания репродуктивной системы в пубертатном возрасте,
- вероятность у некоторых девушек длительной персистенции ановуляторных циклов,
- физиологическую подростковую ИР и ГА,

ультразвуковые изменения яичников, типичные для СПКЯ взрослых, могут быть основанием для **ошибочной** диагностики патологии в подростковом возрасте
в **30–40% случаев.**

Таким образом,
к диагностическим критериям СПКЯ
у подростков могут быть отнесены следующие:

- **Синдром ГА**, подтвержденный клинически (прогрессирующий гирсутизм) и биохимически (повышение общего и свободного Т);
- **НМЦ** спустя 2 и более года после менархе (олигоменорея, вторичная аменорея), а также первичная аменорея через 3 и более года после телархе.

NB!

ИР, ГИ, ожирение, ↑АМГ, соотношение Т/ДГТ, др. протеомные маркеры СПКЯ

не могут рассматриваться в качестве диагностических критериев заболевания у подростков.

Критерии диагностики СПКЯ у подростков, в соответствии с международным консенсусом 2017 г.

Таблица

Диагностические критерии, рекомендованные для диагноза СПКЯ у подростков [3]

Обязательные критерии	Дополнительные критерии	Не рекомендуемые критерии	Комментарии
1. Нерегулярный менструальный цикл/ олигоменорея	1. Морфологические изменения яичников, типичные для СПКЯ (ультразвуковые критерии)	Ожирение Гиперинсулинизм Инсулинорезистентность	Симптомы через 2 и более года после старта менархе
2. Подтвержденная гиперандрогения: А. Клинически (прогрессирующий гирсутизм) Б. Биохимически (повышение уровня общего и свободного тестостерона)	2. Тяжелое, фармакорезистентное течение акне	Биомаркеры (АМГ, отношение Т/ДГТ) Черный акантоз	Исключение других причин (ВГКН, синдром Кушинга и др.)

Верификация диагноза СПКЯ у подростков:

- 1. Анамнез и осмотр**
- 2. Менструальный цикл: (нарушения в виде олиго-/аменореи)**
- 3. Осмотр: ГА(клинически – гирсутизм, биохимически – ↑ общего и свободного Т)**
Дополнительно: фармакорезистентное акне
- 4. Исключить др. возможные причины олигоменореи /аменореи/ гиперандрогенизма /ожирения**
- 5. Трансвагинальное УЗИ**

СПКЯ vs МФЯ

- Значительное ↑ фолликулов и их диаметра до 9 мм, неправильной, неаккуратной формы, «приплющенные», неоднородной структуры
- Бесплодие
- Гормональный дисбаланс
- Утолщение внутренней капсулы яичников

- Большое количество созревших фолликулов (> 12), готовых к овуляционному периоду
- Фолликулы немного ↓, а яичники имеют нормальный объём;
- Высокая вероятность зачать двойню и тройню;
- Стабильный уровень гормонов
- Отсутствие утолщения капсулы

Лечение СПКЯ у подростков

- *Нормализация **массы тела*** и метаболических нарушений ;
- *Восстановление овуляторных **менструальных циклов*** - селективные модуляторов эстрогеновых рецепторов (кломифен);
- *Восстановление **генеративной функции***;
- *Устранение **гиперпластических процессов эндометрия*** ;
- *Устранение клинических проявлений **гиперандрогении***



Особого внимания требуют девушки-подростки, у которых имеются проявления СПКЯ — нарушения менструального цикла, гиперандрогения и МФЯ на УЗИ — сочетаются с метаболическим синдромом (избыточной массой тела и ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией) в силу выраженной декомпенсации имеющихся эндокринно-метаболических нарушений

Первый этап: нормализация веса диета + двигательная активность. Основа рациона - продукты с низким гликемическим индексом.

Общие правила: Питание должно быть частым и дробным, 6 раз в сутки ; Общая калорийность пищи снижается до 2 000 ккал в сутки; Доля углеводов в общем объеме составляет 50%, жиров – 30 %, белка – 20%. Ограничивается или полностью исключается употребление острой, пряной, соленой, жареной, жирной пищи; Разгрузочные дни; Голодание и переедание не допускается! Смена рациона должна сопровождаться увеличением физической активности.

Своевременная коррекция метаболических нарушений, достигаемая изменением образа жизни и сбалансированного питания, редукционной диетой, применением гипогликемических препаратов, приводит к нормализации гормонального статуса и восстановлению менструальной функции на клиническом уровне.

Второй этап: коррекция гормонального фона

Цели терапии : восстановить цикл, запустить овуляцию, устранить симптомы гирсутизма.

Гипогликемические средства (Метформин):

↓уровень глюкозы и восстановить обменные процессы;

КОК с выраженным антиандрогенным эффектом

(Диане-35, Ярина, Джес, Жанин) по стандартной схеме

21+7; Антиандрогенные препараты (Андрокур)

назначаются с 5-го по 15-й день цикла; Гестагены. Они

показаны при низком уровне прогестерона и

недостаточности второй фазы. Эти средства помогают

вызвать месячные на фоне поликистоза ; Витаминные

комплексы (Цикловита и др.). Способствуют

восстановлению гормонального фона и поддержанию

иммунитета.

Медикаментозная терапия

- Гипогликемические средства (сенситайзеры инсулина)
- Препараты с антиандрогенным действием.



Препараты с антиандрогенным действием:

- ✓ **блокаторы андрогеновых рецепторов** (спиронолактон, флутамид),
- ✓ **прогестины (гестагены) 3-й генерации** (ципротерона ацетат),
- ✓ **ингибитор 5-альфа редуктазы** (финастерид).

Метформин

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. Курс терапии длится до 6 месяцев.



Лечение СПКЯ у подростков

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.



Комбинированные оральные контрацептивы (КОК),
этинилэстрадиол и прогестин с антиандрогенным действием,
являются первой линией терапии СПКЯ *у взрослых* женщин.

Однако применение у подростков
ограничено в связи с
недостаточно изученным
профилем безопасности, при том
что несколько исследований
показали *негативное влияние КОК*
на метаболический профиль.

ВВ! Именно поэтому **КОК** у
подростков с СПКЯ **не могут**
быть широко рекомендованы.

КОК применяют в особых
случаях, включающих
необходимость надежной
контрацепции.



При выявлении стойких признаков и прогрессирования поликистоза яичников целесообразно использование монофазных гормональных КОК на фоне циклической витаминотерапии и энзимотерапии, с последующей стимуляцией овуляции в репродуктивном периоде для реализации детородной функции.

Хирургическое лечение — каутеризацию яичников (drilling) в подростковом периоде производить нецелесообразно.

Репродуктивный прогноз у пациенток с формирующимся поликистозом яичников во многом зависит от ранней диагностики, эффективности патогенетической терапии и восстановления овуляции.

Выводы:



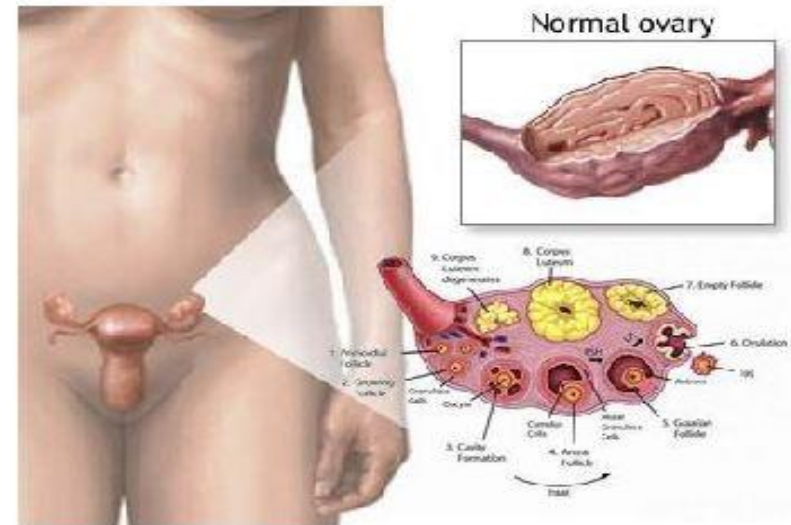
Поликистоз яичника



Нормальный яичник

1. СПКЯ является одной из самых значимых проблем не только *репродуктивного*, но и *пубертатного* возраста, требующим оптимизации *критериев диагностики* и *определения тактики действий в отношении пациенток*.

2. Изучение синдрома может значительно расширить представления о *патогенезе* этого состояния, улучшить *результаты лечения*, *критерии диагностики* для раннего выявления *овариальной дисфункции* и *нарушений репродуктивной сферы* в последующем *периоде жизни*.



Выводы:

3. Диагностика и лечение СПКЯ в *подростковом* возрасте существенно отличаются от таковых у взрослых женщин:

- Физиологические изменения, такие как *олиго/аменорея, мультикистозные яичники при УЗ-исследовании*, в пубертате могут маскироваться под дебют этой хронической патологии и претерпевать полное обратное развитие по окончании данного возрастного периода (проблема гипердиагностики) Напротив, генетически детерминированные изменения истинного СПКЯ, как правило, манифестируют именно в возрасте старта пубертата, ассоциированного с повышением уровня ЛГ у подростка (возможность недооценки риска)

Мультифолликулярный яичник без СПКЯ



Поликистозный яичник



Выводы:

4. Диагностически значимыми симптомами СПКЯ у подростков являются :**ГА** (гирсутизм) в сочетании с **нарушениями менструального цикла/ановуляцией** через 2 и более года после старта менархе.

5. Типичные для взрослых морфологические изменения овариальной ткани не имеют самостоятельного диагностического значения у *подростка*.

6. Недостаточная доказательная база в отношении профиля безопасности ряда медикаментов ограничивает рекомендации к их использованию в группе девушек-подростков с СПКЯ.

7. Требуется продолжение исследований и длительное проспективное наблюдение для получения ответа на вопросы, сохраняющиеся в отношении оказания помощи при СПКЯ с дебютом в возрасте пубертата.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

