

лась до начала полового созревания, может измениться телосложение (атрофия молочных желез, нарастание мышечной массы, перераспределение подкожной жировой клетчатки по мужскому типу) и понизиться тембр голоса. У женщин детородного возраста вирилизация почти всегда сопровождается аменореей. Чаще всего вирилизация указывает на андрогенсекретирующую опухоль либо на нелеченную классическую форму врожденной гиперплазии коры надпочечников (о неклассических формах см. ниже). Умеренная вирилизация встречается также у девочек с тяжелой инсулинорезистентностью (например, с синдромом HAIR-AN, см. ниже).

Синдром поликистозных яичников

Самая частая причина гиперандрогении — синдром поликистозных яичников [25, 26] (см. табл. 13.1). Споры вокруг определения данного синдрома не утихают. В настоящее время диагностика базируется на критериях, разработанных совместно несколькими экспертными сообществами [27, 28, 29]. Согласно этим критериям, диагноз синдрома поликистозных яичников ставится в тех случаях, когда имеются клинические или биохимические признаки гиперандрогении и нарушения овуляции, а другие причины гиперандрогении и нарушений овуляции (врожденная гиперплазия коры надпочечников, гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы, андрогенсекретирующие опухоли) исключены (табл. 13.4). Обнаружение при УЗИ типичных поликистозных изменений яичников также вошло в определение синдрома в качестве одного из симптомов [29]. Таким образом, синдром поликистозных яичников — это хроническая ановуляция и функциональная гиперандрогения неясной этиологии; диагноз ставится в основном методом исключения.

Согласно оценкам, синдром поликистозных яичников находят у 4—10% женщин детородного возраста [30—33]. При избыточном весе [34], инсулинорезистентности [34], сахарном диабете типа 1

Таблица 13.4. Критерии синдрома поликистозных яичников, принятые в 1990 г. на конференции Национальных институтов здоровья США

1. Клинические или биохимические признаки гиперандрогении
2. Нарушения овуляции
3. Исключение иных причин избытка андрогенов и нарушений овуляции^а
4. Обнаружение типичных поликистозных яичников при УЗИ — сомнительный признак

^а Неклассические формы врожденной гиперплазии коры надпочечников, гиперпролактинемия, патология щитовидной железы, андрогенсекретирующие опухоли.

Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach, in Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR (eds), Polycystic Ovary Syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1990:377–384.

или 2 [32, 35, 36], гирсутизме [30—32, 37], бесплодии вследствие ановуляции [33, 37—39], наличии поликистозных яичников по данным УЗИ [40, 41] он встречается чаще. Кроме того, риск этого заболевания выше, если синдром поликистозных яичников имеется у родственниц первой степени [45], а также при преждевременном адренархе [42] и диабете беременных в анамнезе [43, 44]. Ниже рассмотрены клинические и биохимические признаки синдрома поликистозных яичников, связанные с ним метаболические нарушения (табл. 13.5), а также отдаленные последствия заболевания.

Клинические, морфологические и биохимические признаки синдрома поликистозных яичников и связанные с ним метаболические нарушения

Клинические признаки синдрома поликистозных яичников чаще всего возникают вскоре после менархе и сохраняются на протяжении всего детородного возраста. Изредка заболевание проявляется еще до начала полового созревания преждевременным адренархе; в таких случаях наблюдаются также гиперинсулинемия, повышение сывороточного уровня дегидроэпиандростерона сульфата, а после наступления менархе — олигоменорея [42].

Таблица 13.5. Клинические, морфологические и биохимические признаки синдрома поликистозных яичников, а также связанные с ним метаболические нарушения

Клинические признаки	
Гирсутизм	~30—80% (зависит от этнической принадлежности)
Обыкновенные угри	~15—20%
Андрогенетическая алопеция	~5—10%
Ожирение	~20—60%
Ановуляция	~90—100% (зависит от определения понятия «ановуляция»)
Олигоменорея либо аменорея	~50—70%
Морфология яичников	
Поликистозные яичники	~70—80%
Биохимические признаки	
Повышенное отношение ЛГ/ФСГ	~35—95%
Повышенный уровень свободного тестостерона	~60—80%
Повышенный уровень общего тестостерона	~30—50%
Повышенный уровень дегидроэпиандростерона сульфата	~25—70%
Метаболические нарушения	
Гиперинсулинемия	~25—60%

Нарушения овуляции

Согласно критериям, сформулированным в 1990 г. на конференции Национальных институтов здоровья США [28], у всех больных синдромом поликистозных яичников отмечаются нарушения овуляции, хотя нарушения менструального цикла, которые выражаются в виде олигоменореи, аменореи, аномальных кровотожений [46], встречаются не всегда [47]. Среди женщин с олигоменореей синдром поликистозных яичников диагностируется в 85—90% случаев, среди женщин с аменореей — в 30—40% [48]. Выдвигались предположения, что синдром поликистозных яичников (или гиперандрогения яичникового происхождения) встречается и на фоне нормальной овуляции [49], однако для их подтверждения нужны дальнейшие исследования. Нарушения овуляции при синдроме поликистозных яичников часто приводят к бесплодию. Успешно и без осложнений добиться овуляции у больных синдромом поликистозных яичников — трудная задача. Индукция овуляции кломифеном зачастую неэффективна, а менотропин может приводить к гиперстимуляции

яичников. Такая реакция на препараты, применяемые для индукции овуляции, отчасти может быть обусловлена гиперинсулинемией и ожирением, а также нарушениями гормонального фона в самих яичниках и большим количеством вторичных фолликулов.

При синдроме поликистозных яичников особенно высок риск синдрома гиперстимуляции яичников, для которого характерны значительное увеличение яичников, быстро прогрессирующий асцит, гиповолемия, повышение свертываемости крови и полиорганная недостаточность. Кроме того, повышен риск многоплодной беременности. Подобные осложнения обычно возникают на фоне лечения менотропином, однако гиперстимуляция яичников описана даже при одноплодной беременности в результате зачатия естественным путем, а также при использовании аналогов гонадолиберина в импульсном режиме и кломифена.

Нарушения роста волос и угри

Из-за избытка андрогенов у больных часто развиваются гирсутизм, угри или андрогенетическая алопеция (в зависимости

от этнической принадлежности). Гирсутизм — самый частый клинический признак, он встречается более чем у 70% женщин с синдромом поликистозных яичников [29]. Избыточный рост волос оценивается по шкале Ферримана—Голлвея, согласно которой гирсутизм диагностируется при количестве баллов 8 и более [50]. Показано, что инсулин необходим для роста волосяных фолликулов *in vitro*, однако вопрос о том, каково непосредственное влияние гиперинсулинемии при синдроме поликистозных яичников на рост терминальных волос на туловище и на развитие гирсутизма, пока не ясно.

Морфология яичников

Примерно у 70% больных яичники содержат фолликулы на разных стадиях развития, а также атретические фолликулы диаметром 2—5 мм, что при УЗИ выглядит как «множественные кисты» (рис. 13.3). Предлагались диагностические критерии синдрома поликистозных яичников, учитывающие морфологию яичников, но оказалось, что характерные ультразвуковые признаки довольно широко распространены в популяции женщин с регулярным менструальным

циклом, особенно в молодом возрасте [51]. У этих женщин наблюдаются те или иные особенности гормонального профиля в виде снижения ФСГ, повышения уровней антимюллера гормона, эстрогена, дегидроэпиандростерона сульфата и индекса свободных андрогенов; уровень общего тестостерона может быть слегка повышен по сравнению с женщинами, имеющими обычное строение яичников. Но при регулярном овуляторном цикле эти биохимические особенности, бесспорно, не могут стать основанием для вынесения клинического диагноза [48]. С другой стороны, нужно отметить, что множественные кисты в яичниках при УЗИ или гистологическом исследовании могут быть просто признаком нарушений созревания фолликулов (табл. 13.6). Такая картина часто наблюдается при других заболеваниях, приводящих к гиперандрогении, в том числе при врожденной гиперплазии коры надпочечников, гиперпролактинемии, сахарном диабете типа 2 и нервной булимии вне зависимости от того, есть ли у больной гиперандрогения или нет [42, 52]. Поликистозные яичники при УЗИ обнаруживают у 25% случайно отобранных женщин, причем уровни андрогенов

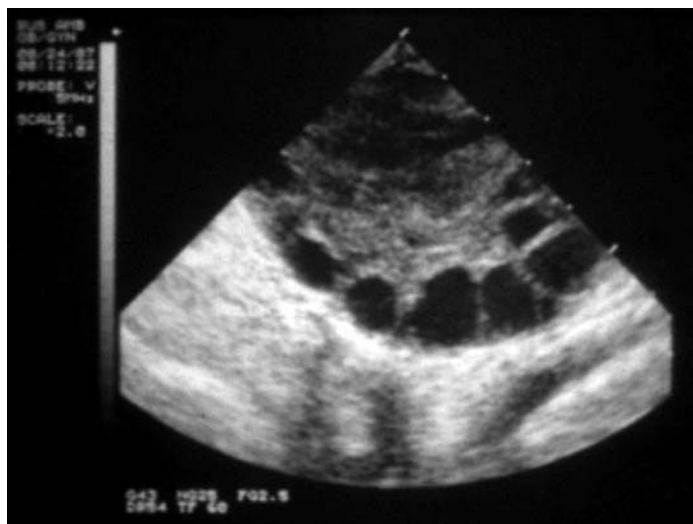


Рисунок 13.3. Поликистозный яичник (влагалищное УЗИ). Обратите внимание на ряд фолликулов диаметром 3—6 мм по периферии яичника, под капсулой, и гиперплазию стромы в центре. Фотография любезно предоставлена доктором Michael Steinkampf.

Таблица 13.6. Синдромы и заболевания, при которых могут обнаруживаться поликистозные яичники

Гиперандрогения без инсулинорезистентности

Недостаточность ферментов стероидогенеза

Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Недостаточность ароматазы

Андрогенсекретирующие опухоли

Яичников

Надпочечников

Прием андрогенов

Анаболические стероиды

Гормональная заместительная терапия при смене пола

Иное

Обыкновенные угри

Конституциональный гирсутизм

Гиперандрогения с инсулинорезистентностью

Врожденная

Синдром инсулинорезистентности и черного акантоза типа А

Синдром инсулинорезистентности и черного акантоза типа В

Лепреконизм

Генерализованная липодистрофия

Синдром Рабсона—Менденхолла

Синдром поликистозных яичников

Приобретенная

Синдром Кушинга

Инсулинорезистентность

Гликогенозы

Сахарный диабет типа 2

Иное

ЦНС

Травмы и заболевания

Гиперпролактинемия

Негормональные лекарственные средства

Вальпроевая кислота

Наследственный отек Квинке

Нервная булимия

Идиопатическая форма (при нормальном

уровне андрогенов и нормальном менструальном цикле)

соотношение объема стромы к общему объему яичников, отражающее степень гиперандрогении [40]. Но рутинное использование этого критерия затруднено ввиду недостаточной оснащенности лечебных заведений соответствующей аппаратурой.

Ожирение

Ожирение — один из частых спутников синдрома поликистозных яичников [53]; оно встречается у 20—60% больных, в зависимости от того, по каким критериям определяют избыточный вес. Если ожирением считать вес, на 20% превышающий идеальный, этот показатель, вероятно, будет лишь немногим выше, чем среди населения США в целом. При синдроме поликистозных яичников ожирение, несомненно, усиливает инсулинорезистентность и усугубляет гиперандрогению, а снижение веса способствует нормализации гормонального фона и функции яичников (см. ниже раздел «Лечение гиперандрогении»). Еще более усиливает инсулинорезистентность и гиперинсулинемию при избытке андрогенов ожирение по мужскому типу [54]. Однако синдром поликистозных яичников и вызванные ожирением нарушения овуляции — не одно и то же. В целом ожирение предрасполагает к развитию синдрома поликистозных яичников и усугубляет его клинические проявления, особенно метаболические нарушения. Более высокая распространенность ожирения при синдроме поликистозных яичников может быть обусловлена погрешностями при отборе больных, поскольку при ожирении риск этого синдрома повышен. И напротив, предрасполагает ли к ожирению синдром поликистозных яичников, не ясно. Однако данные о лицах, перенесших операцию по смене пола с женского на мужской, свидетельствуют, что андрогены могут способствовать развитию ожирения по мужскому типу (см. выше) [22].

Биохимические нарушения

Примерно в 70—80% случаев синдрома поликистозных яичников заметно повышен уровень андрогенов, особенно свободного тестостерона [55, 56], а в 25—65% случаев — уровень дегидроэпиандросте-

у большинства в норме, а менструальный цикл регулярный [39]. Поэтому данный признак следует рассматривать лишь как один из возможных симптомов гиперандрогении или синдрома поликистозных яичников. Вероятно, более тщательное изучение морфологии яичников с использованием УЗИ в трехмерном режиме позволит выделить новые критерии синдрома поликистозных яичников. В качестве одного из таких критериев предложено

рона сульфата [20]. Уровень пролактина обычно в норме, но иногда слегка повышен (обычно не достигает 40 нг/мл) [57]. В 25—95% случаев, в зависимости от выбранного порогового значения, повышено отношение ЛГ/ФСГ [58]. После овуляции это отношение на некоторое время нормализуется [59]. Препараты, повышающие чувствительность к инсулину, могут снижать уровень ЛГ в плазме [60]. Следовательно, причиной нередких при синдроме поликистозных яичников нарушений секреции гонадотропных гормонов отчасти служит инсулинорезистентность (см. ниже) либо, что вероятнее, гиперинсулинемия, хотя не все авторы согласны с этим утверждением [61]. Уровень инсулина и ИМТ у больных синдромом поликистозных яичников прямо коррелируют с уровнем лептина [62]. Среди других эндокринных аномалий представляет интерес повышение уровня антимюллера гормона [63]. Способность этого фактора нарушать ранний рост фолликулов может вносить вклад в формирование ановуляции при синдроме поликистозных яичников [64]. Уровень антимюллера гормона в сыворотке прямо коррелирует с уровнем андрогенов [65—67], причем, подавление секреции андрогенов с помощью дексаметазона не приводит к снижению уровня антимюллера гормона [68]. В ряде исследований [69, 70] наблюдалась прямая корреляция между уровнем антимюллера гормона и инсулинорезистентностью, хотя прямой связи между концентрацией инсулина и этого фактора не обнаружено [65], и снижение концентрации инсулина в результате медикаментозного воздействия [68], как и снижение веса [71], не сопровождалось снижением уровня антимюллера гормона.

Метаболические нарушения

Инсулинорезистентность не относится к диагностическим критериям синдрома поликистозных яичников, но часто сопровождает его (50—70% больных) и не зависит от веса [72]. Существует мнение, согласно которому поликистозные яичники обладают повышенной чувствительностью к действию инсулина [73]. Судя по всему, при синдроме поликистозных яичников инсулинорезистент-

ность обусловлена нарушением внутриклеточной передачи сигнала инсулина, а нередкое при данном заболевании ожирение усугубляет снижение тканевой чувствительности к инсулину.

Возникающая в результате инсулинорезистентности компенсаторная гиперинсулинемия усиливает стимулирующее действие ЛГ на рост текоцитов и секрецию ими андрогенов [74], одновременно подавляя выработку печенью ГСПГ. Инсулин стимулирует пролиферацию клеток, поэтому повышение его уровня может привести к гиперплазии базального слоя эпидермиса и развитию черного акантоза (ворсинчатые разрастания и гиперпигментация в области кожных складок, см. рис. 13.4) и мягких фибром. Таким образом, инсулинорезистентность и вторичная гиперинсулинемия часто сопровождают синдром поликистозных яичников и могут усиливать характерную для этого заболевания гиперандрогению.

Отдаленные последствия синдрома поликистозных яичников

Нарушения овуляции при синдроме поликистозных яичников приводят к бесплодию, нарушениям менструального цикла и дисфункциональным маточным кровотечениям. Однако с возрастом гормональные показатели и репродуктивная функция могут улучшиться, при этом метаболические нарушения, особенно нарушение толерантности к глюкозе, напротив, усиливаются. Ниже рассмотрены наиболее распространенные отдаленные последствия синдрома поликистозных яичников: сахарный диабет типа 2, диабет беременных, сердечно-сосудистые заболевания и некоторые виды злокачественных опухолей.

Сахарный диабет типа 2 и диабет беременных

Характерная для синдрома поликистозных яичников инсулинорезистентность, зачастую отягченная ожирением, повышает риск дисфункции β -клеток поджелудочной железы, нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета типа 2 [75]. Примерно у 30—40% женщин детородного возраста с синдромом поликистозных яичников и ожирением находят нарушение толерантности к глюкозе, а