

Синдром поликистозных яичников: что нового? (На основании рекомендаций Европейского общества эндокринологов)

Мохорт Т.В., Велесевич Е.И., Юреня Е.В., Шишко О.Н., Тинкевич Е.И.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск.

Mokhort T.V., Velevich E.I., Yurenia A.V., Shyshko V.M., Tsinkevich A.I.

Belarusian State Medical University, Minsk

Polycystic ovary syndrome: what's new? (On basis an Endocrine Society Clinical Practice Guideline)

Резюме. Синдром поликистозных яичников имеет высокую социальную значимость среди женщин репродуктивного возраста. Заболевание приводит пациенток к врачам различных специальностей, но чаще всего к гинекологам и эндокринологам, что определяет необходимость координированного подхода к диагностике и лечению. На основании новых рекомендаций по диагностике и лечению синдрома поликистозных яичников Европейского общества эндокринологов подробно описано, как выбирать аргументированные и индивидуализированные лечебные подходы, учитывая фенотипические проявления заболевания и жизненные приоритеты пациентки (планируется беременность или нет).

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, диагностика, лечение.

Медицинские новости. – 2014. – №12. – С. 16–21.

Summary. Given the social significance of the disease among women of reproductive age, polycystic ovary syndrome leads patients to doctors of various specialties, but most often to gynecologists and endocrinologists that determines the need for a coordinated approach to diagnosis and treatment.

Based on the Endocrine Society's new guidelines for diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in this article details how to choose a reasoned and individualized treatment approaches, depending on the phenotypic manifestations of the disease and the patient's life priorities (planning a pregnancy or not).

Keywords: polycystic ovary syndrome, diagnosis, treatment.

Meditsinskie novosti. – 2014. – N12. – P. 16–21.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ, синдром Штейна – Левенталя) – гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся нарушением менструального цикла с хронической ановуляцией и овариальной гиперандрогенией при отсутствии других причин гиперпродукции андрогенов. Это одна из наиболее распространенных форм эндокринопатий у женщин репродуктивного периода, приводящих к гиперандрогении и ановуляторному бесплодию. Частота встречаемости СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 5 до 10%, среди пациенток с эндокринным бесплодием превышает 50%.

СПКЯ приводит пациенток к врачам различных специальностей, но чаще всего к гинекологам и эндокринологам, что определяет необходимость координированного подхода к диагностике и лечению. За последнее десятилетие было проведено несколько международных рабочих совещаний по проблемам СПКЯ. В октябре 2013 г. с целью лучшего понимания врачами и пациентами СПКЯ Целевая рабочая группа Европейского общества эндокринологов выпустила новые рекомендации по его диагностике и лечению – Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

(An Endocrine Society Clinical Practice Guideline) [3]. Эти рекомендации (далее ДТРОС) были разработаны группой экспертов под руководством R.S. Legro на основе фактических данных с использованием системы GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) [3].

Согласно принятым в 2003 г. Роттердамским критериям (Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2003), диагноз СПКЯ у взрослых женщин может быть поставлен при наличии двух из следующих симптомов [1, 10]:

– клинические или биохимические признаки гиперандрогении при отсутствии других причин;

– дисфункция овуляции (олиго- и/или ановуляция – менее 6 овуляций в год или цикл более 35 дней);

– поликистозные яичники по данным УЗИ.

Критерии Первой Международной конференции Национального института здоровья США (NIH, USA) позволяют верифицировать СПКЯ при наличии обоих следующих критериев при отсутствии других причин [2]:

– менструальные нарушения и ановуляция;

– клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении.

Рекомендации 2013 г. суммируют принятые ранее критерии и определяют их достоинства и недостатки (табл. 1).

Анализ приведенных рекомендаций позволил сделать заключение о том, что СПКЯ – диагноз исключения. Он может быть верифицирован только после исключения гиперпролактинемии, неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников, синдрома гиперкортицизма, первичной овариальной недостаточности, андроген-продуцирующих опухолей, акромегалии, гипоталамической аменореи, тиреоидных дисфункций, беременности и других состояний, которые могут проявляться схожей симптоматикой.

В подростковом возрасте диагноз СПКЯ основывается на клинической или лабораторной гиперандрогении при наличии олигоменореи. На основании ановуляции и сонографических изменений у подростков диагноз установить сложно. Поэтому требуется динамическое наблюдение до репродуктивного возраста.

Критериев для установления диагноза в период перименопаузы и менопаузы не существует, однако отмечается, что диагноз должен основываться на документированной олигоменорее и гиперандрогении.

Таблица 1. Диагностические сильные и слабые стороны основных критериев СПКЯ (ДТРОС)		
Критерий	Сильные стороны	Ограничивающие факторы
Гиперандрогения	Беспокоит больных, мотивируя их обследоваться. Животные модели, использующие избыток андрогенов, достаточно сходны, но полностью не имитируют человеческие.	Измерение выполняется только в крови. Концентрации отличаются во времени суток в различных возрастных группах. Нормативные данные четко не определены, отсутствует стандартизация между лабораториями. Клинически гиперандрогению сложно оценить количественно, также проявления варьируют в этнических группах. Чувствительность тканей не учитывается.
Ановуляторная дисфункция	Наличие данного критерия беспокоит больных, мотивируя их обследоваться. Бесплодие – общая клиническая жалоба.	Норма овуляции плохо определена. Нормальность овуляции меняется в течение жизни женщины. Овуляторную дисфункцию трудно измерить объективно. Ановуляторные циклы могут иметь такой характер кровотечений, которые интерпретируются как нормальные.
Сонаографические изменения	Исторически ассоциирован с СПКЯ. Может быть связан с повышенной чувствительностью яичников к стимуляции.	Технически зависим, сложно получить стандартизированное измерение. Отсутствие нормативов по всем фазам менструального цикла и продолжительности жизни (в частности, в подростковом возрасте). Может выявляться при других расстройствах, имитирующих СПКЯ. Трансвагинальное изображение в некоторых случаях неуместно (подростковый возраст или некоторые культуры).

в репродуктивном периоде. Наличие сонаографических изменений в яичниках доказательно, как в репродуктивном возрасте, также авторы DTPCOS выступают против рутинной оценки эндометрия при сонографии у женщин с СПКЯ.

Традиционно СПКЯ ассоциируется с изменениями фертильности, нарушениями вынашивания беременности, однако следует помнить, что метаболические нарушения, характеризующие развитие инсулинорезистентности (ИР), типичные для СПКЯ, определяют наличие висцерального ожирения, повышение рисков предиабета сахарного диабета, кардиоваскулярные риски, риск неалкогольной жировой болезни печени или стеатогепатита, депрессии, обструктивного апноэ. Также у женщин с СПКЯ повышается риск эндометриального рака, который является следствием не только ожирения и ИР но и маточных кровотечений. Поскольку роль системных метаболических нарушений несомненна, рекомендуется определять всем женщинам с СПКЯ индекс массы тела (ИМТ), окружность талии,

уровень артериального давления, гликемию и толерантность к глюкозе, а также стратифицировать кардиальные риски.

Стратификация сердечно-сосудистых рисков у женщин с СПКЯ (ДТРОС). На основе фактических данных группа экспертов пришла к выводу, что женщины с СПКЯ относятся либо к умеренному, либо к высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Умеренный риск ССЗ у женщин с СПКЯ при наличии любого из факторов:

- ожирение (особенно абдоминальное);
- курение сигарет;
- артериальная гипертензия;
- дислипидемия;
- субклинические сосудистые заболевания;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- семейный анамнез преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний (<55 лет у лиц мужского пола; <65 лет у лиц женского пола).

Высокий риск ССЗ у женщин с СПКЯ при наличии любого из факторов:

- метаболический синдром;
- сахарный диабет 2 типа;
- явные почечные и сердечно-сосудистые заболевания;
- обструктивное ночное апноэ.

При постановке диагноза СПКЯ врач должен обратить внимание на клинические и лабораторные признаки гиперандрогении. Клинические признаки включают рост терминальных волос, угревые высыпания, андрогенную алопецию, *acanthosis nigricans* и кожные папилломы. Биохимические маркеры гиперандрогении – повышенный уровень общего, свободного и биодоступного тестостерона. Учитывая изменчивость уровней тестостерона, отсутствие стандартизации тестов, рекомендуется проводить оценку по региональным нормативам.

Вторым из диагностических критериев называется ановуляция, для ее диагностики может быть использован любой из доступных методов. Ановуляция может отмечаться при частых менструальных кровотечениях с интервалами 21 день или редких с интервалом более 35 дней. Не исключается наличие ановуляторных кровотечений при нормальном (25–35 дней) интервале.

Третий критерий СПКЯ – сонографические изменения яичников в виде поликистоза. Поликистоз определяется наличием двухстороннего увеличения яичников без кисты или доминантного фолликула (объем более 9–10 см³); с более чем 8–12 атретичными фолликулами диаметром от 2 до 10 мм по периферии под утолщенной капсулой.

Современные рекомендации не рассматривают специфические гормональные маркеры СПКЯ, хотя общепринято, что повышение соотношения лютеотропного и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ/ФСГ) более 2,5–3,0 подтверждает диагноз СПКЯ. В исследованиях обсуждается потенциальная роль андростендиона как критерия андрогенизации при СПКЯ. Изучение антимюллерова гормона позволило сделать заключение, что его повышение более жестко ассоциировано с СПКЯ, чем ЛГ.

Лечебная тактика зависит от индивидуальных целей пациентки (планируется или не планируется беременность) и основывается на возрасте, жалобах и фенотипе. Лечение направлено на восстановление менструального цикла, индукцию овуляции и восстановление генеративной функции, терапию дерматопии и гирсутизма, коррекцию проявлений метаболического синдрома. В жизненном цикле женщины цели лечения СПКЯ меняются: на этапе

Таблица 2. Диагностические находки при проведении дифференциального диагноза СПКЯ (DPCOS)

Заболевание	Тестовый критерий	Диагностические уровни
Заболевания щитовидной железы	ТТГ сыворотки крови	ТТГ > верхнего предела нормы – гипотиреоз; ТТГ < нижнего предела (обычно < 0,1 мМЕ/л) – гипертиреоз
Гиперпролактинемия	Пролактин сыворотки крови	> выше верхней границы нормального значения набора
Неклассическая форма ВДКН	Рано утром (до 8 утра) 17-гидроксипрогестерон	200–400 нг/дл в зависимости от набора (в ранней фолликулиновой фазе нормального менструального цикла, т.к. уровень поднимается к овуляции), но кортикотропин-стимуляционный тест (250 мг) необходим, если уровень снижается до нижней границы нормы (диагностическое повышение 17-ОПГ > 1000 нг/дл)
Беременность	Аменорея + другие признаки и симптомы беременности	Положительный хорионический гонадотропин (сыворотка крови или уремический тест)
Гипоталамическая аменорея (включая функциональную гиперандрогению)	Аменорея; анамнез дефицита массы тела; чрезмерные физические нагрузки. Физикальный осмотр, при котором нет признаков избытка андрогенов; возможны мультифолликулярные яичники	ЛГ и ФСГ сыворотки (снижены или низконормальны), эстрадиол (низкий)
Первичная недостаточность яичников	Аменорея в сочетании с симптомами дефицита эстрогенов (в том числе «приливами» и урогенитальными расстройствами)	ФСГ сыворотки (повышен), эстрадиол (понижен)
Андроген-секретирующие опухоли	Вирилизация, включая изменения голоса, андрогенную алопецию по мужскому типу, клиторомегалию; быстрое начало симптомов	Тестостерон и дегидроэпиандростендион сульфат сыворотки заметно повышены. При сонографии яичников или МРТ надпочечников – гиперплазия или опухоль
Синдром Кушинга (гиперкортицизм)	Многие из признаков и симптомов СПКЯ могут проявляться при гиперкортицизме (багровые стрии, ожирение, дорсовисцеральный тип отложения жира, нарушение толерантности к глюкозе)	Определение свободного кортизола в суточной моче (повышенный), кортизола в слюне поздно ночью (повышенный), ночной дексаметазон-супрессирующий тест (неспособность подавить утренний сывороточный кортизол)
Акромегалия	Олигоменорея и кожные изменения (утолщение, складки, гирсутизм, гипергидроз) могут перекликаться с СПКЯ. Головные боли, периферическая потеря зрения, увеличение челюсти (макрогнатия), макроглоссия, увеличение размера обуви и перчаток и т.д.	Свободный инсулиновый фактор роста-1 сыворотки (повышен), МРТ гипофиза (гиперплазия или опухоль гипофиза)

пубертата и фертильного возраста приоритетными являются коррекция менструальных нарушений, гирсутизма, бесплодия; в зрелом возрасте внимания требуют осложнения вынашивания беременности, кардиоваскулярные риски и качество жизни (рисунок).

В качестве терапии первой линии в перечне лечебных мероприятий для коррекции менструальных нарушений, гирсутизма и акне DPCOS называются гормональные контрацептивы (оральные, пластыри, вагинальные кольца). Указы-

вается, что ни один из гормональных контрацептивов не имеет преимуществ по составу перед другими для лечения женщин с СПКЯ, однако их следует назначать с учетом противопоказаний [8]. В то же время дается ссылка на рекомендации Европейского общества эндокринологов, в которых при доказанной гиперандрогении наряду с косметическими процедурами (лазерная или фотозэпиляция) рекомендуется использование гормональных контрацептивов с антиандрогенным эффектом или добавочное назначение антиандро-

генных препаратов, но не рекомендуется монотерапия антиандрогенами.

Важно помнить и понимать, что прогестин, входящий в состав гормонального контрацептива, подавляет уровень ЛГ, что препятствует прогрессивному увеличению объема стромальной ткани и всего яичника и опосредованно приводит к снижению уровня яичниковых биодоступных андрогенов. Кроме того, некоторые прогестины имеют антиандрогенные свойства, обусловленные нарушениями взаимодействия с рецептором (антагонизм) и ингибацией

Вопросы аттестации и повышения квалификации

1. G. Doosan W.C., Sweet S.D. et al. // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 95. – P. 1059–1066. e1; e7.
2. S. Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Oct. 24, doi: 10.1210/clinem.2013-02437.
3. C.A. Chang R.J., Ehrmann DA et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93(4). – P. 1105–1120.
4. J.A. Eaton A., Green M.R. et al. // P.&T.J. – Vol. 38 (6). – P. 336–355.

7. Nieuwenhuis-Ruifrok A.E., Kuchenbecker W.K., Hoek A. et al. // Hum. Reprod. Update. – 2009. – Vol. 15 (1). – P. 57–68.
8. Studen K.B., Sebestjen M., Pfeifer M. et al. // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 164(3). – P. 389–395.
9. Tang T., Lord J.M., Norman R.J. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – May 16; 5: CD003053. doi: 10.1002/14651858.CD003053.pub5.
10. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PSOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on

diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 81. – P. 19–25.
11. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010 // Adapted from the WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. – 4th ed. Recommendations and Reports. – June 18, 2010 / 59(RR04). – P. 1–6.

Поступила 11.06.2014 г.

Инфекционные болезни в эпоху глобализации

Infectious diseases in the era of globalization

Из вызовов XXI века, перед которым оказалось человечество, является возрождение старых и распространение новых инфекционных болезней. По данным ВОЗ, ежегодно людей болеют инфекционными заболеваниями, из которых 17 млн умирают. Ежегодно в мире 50 тыс. случаев смерти вызваны инфекционными болезнями, две по-прежнему остаются ведущей причиной смертности и первой причиной безопасности ООН декларировал, инфекционные заболевания переросли в глобальную политическую проблему.

Инфекционные болезни распространяются по планете намного быстрее, чем когда-либо прежде. Более того, они и возбудители быстрее. Начиная с 1970-х годов регистрируется по крайней мере одно новое инфекционное заболевание. Выводы сделала Всемирная организация здравоохранения, опубликовавшая доклад о ситуации в мире в 2007 г. В докладе подчеркивается, что достаточно мало часов для того, чтобы новая инфекция, вспыхнувшая в одном регионе, вызвала чрезвычайную ситуацию на другом конце планеты.

Глобализация способствует формированию благоприятных условий распространения многих инфекционных болезней и изменению их структуры [2]. Все основные факторы глобализации – экономический, политический, демографический и технологический тесно взаимосвязаны между собой и влияют как на распространение инфекционных болезней, так на возможность их предотвращения, диагностики и лечения. Как никогда, сегодня актуальны и современны слова лауреата Нобелевской премии Шарля Никола (1858–1936): «В будущем народятся новые болезни, медленно исчезнут

некоторые старые, а те, что останутся, не будут иметь в точности те формы, под которыми мы их знаем теперь».

В настоящее время наблюдается ускорение эволюции инфекционных болезней, и темпы ее измеряются уже не столетиями, а десятилетиями, что дало основание В.И. Покровскому и соавт. [3] ввести такое понятие, как «современная эволюция эпидемического процесса». За последние десятилетия клинические и эпидемиологические проявления многих инфекций изменились больше, чем за всю предыдущую историю наблюдений за этими заболеваниями. Особенно быстрыми темпами идут изменение свойств возбудителей инфекционных болезней, их адаптация к изменяющимся условиям обитания и способам воздействия со стороны человека. Ярким примером сказанному является быстрое развитие антибиотикоустойчивости у многих бактерий, что особенно пагубно сказалось на заболеваемости и смертности от туберкулеза, малярии, пневмококковой, стафилококковой инфекций и др. Отмечены и снижение чувствительности вирусов к ряду вирусолитических препаратов, рост устойчивости к дезинфектантам и антисептикам. Это способствует образованию новых эпидемических вариантов возбудителей инфекционных болезней и изменению патогенеза вызываемых ими заболеваний. Угроза глобальной эпидемии туберкулеза не только не уменьшается, но и становится все более серьезной из-за появления новых форм болезни, устойчивых к воздействию многих лекарств (MDR-TB – multidrug resistant tuberculosis). По статистике ВОЗ, около 2 млн людей умирают ежедневно от туберкулеза. Каждую секунду бактерия туберкулеза поражает одного жителя Земли и 5–10% инфицированных лиц заболевают.

Малярия сегодня продолжает угрожать 40% населения земного шара. Ежегодно заболевают малярией около 500 млн человек, а более 1 млн детей умирают от этой болезни. Самое тяжелое бремя, вызванное тропической малярией, лежит на странах Экваториальной Африки, Юго-Восточной Азии, но болезнь поражает и жителей других регионов мира, включая и азиатскую часть Европейского региона ВОЗ.

С другой стороны, широкое бесконтрольное применение антибиотиков вызывает изменение микробного биоценоза человека, снижает его сопротивляемость по отношению к микроорганизмам. Ухудшившаяся экологическая обстановка и большие психоэмоциональные нагрузки привели к значительному увеличению распространенности иммунодефицитов [4]. Следствием этого стали существенное возрастание роли условнопатогенных микроорганизмов и увеличение частоты заболеваемости оппортунистическими инфекциями (герпетической, цитомегаловирусной, токсоплазмозом, микоплазмозом, криптококкозом, криптоспориозом и др.). Все чаще регистрируются необычные комбинации известных инфекций. Установлена высокая доля полиэтиологических инфекций в структуре всех гнойно-септических инфекций в многопрофильных больницах [5]. Если ранее основное внимание уделялось острым инфекционным заболеваниям, то в последние годы оно все более смещается в сторону хронических болезней (хронические вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция и др.), которые являются причиной длительных страданий людей и ложатся тяжким бременем на здравоохранение, вызывая необратимые демографические потери [6].

Характерной чертой современности является продолжающийся процесс урбанизации, который привел к глубоким изменениям в социальной и демографической