

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

G. Kamenskikh
G. Veligurov

Summary. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common pathology in obstetrics and gynecology. The disease is accompanied by dysfunction of the endocrine system organs — ovaries, adrenal cortex, hypothalamus, pituitary gland, pancreas. In early pregnancy, patients with PCOS are at high risk of miscarriage. In the future, the risk of developing type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension, placental insufficiency, preeclampsia, and isthmic-cervical insufficiency increases. The risks of PCOS include pregnancy complications, cardiovascular pathologies, and gynecological neoplasms. The pathology is associated with anovulation and hyperandrogenism. The incidence of the pathology is 4–15 % among women of reproductive age. The article examines the influence of individual links in the pathogenesis of PCOS on the course of pregnancy and characterizes the main complications of the disease.

Keywords: polycystic ovary syndrome, gestation, pathogenesis, endocrine system, preeclampsia, hyperandrogenemia, metabolic syndrome, pregnancy.

В раннем репродуктивном периоде синдром поликистозных яичников может проявляться нарушениями менструального цикла, гиперандрогенией. Женщины, находящиеся в группе риска, нуждаются в профилактике и лечении СПКЯ для предотвращения неблагоприятных последствий в отдаленные сроки. Патогенез заболевания включает нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, яичников, в инсулин чувствительных тканях и надпочечниках. СПКЯ служит фактором развития ряда других патологий — акне, гирсутизм, алопеции, сахарного диабета 2-го типа, дислипидемий, психических расстройств, онкологических заболеваний (новообразования эндометрия и молочных желез). Согласно Роттердамским критериям выделяют три фенотипа СПКЯ: классический (А) — характеризуется биохимической гиперандрогенией, олиго-/ановуляцией, поликистозными яичниками; фенотип В — ановуляторный, фенотип С — овуляторный (клиническая/или биохимическая гиперандрогения, поликистозная структура яичников), фенотип D — неандрогенный (ановуляция и поликистозные яичники).

Развитие СПКЯ может происходить по одному из трех основных механизмов: нарушение выработки лютеини-

Каменских Гаянэ Валериевна
кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог,
ГБУЗ Краевая клиническая больница N2,
Перинатальный центр, г. Краснодар
gaene@mail.ru

Велигуров Герман Германович
кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог,
ГБУЗ Краевая клиническая больница N2,
Перинатальный центр, г. Краснодар

Аннотация. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенной патологией в акушерстве и гинекологии. Заболевание сопровождается нарушениями функции органов эндокринной системы — яичников, коры надпочечников, гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной железы. В ранних сроках беременности у пациентов с СПКЯ высокий риск прерывания. В будущем повышается риск развития сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии, плацентарной недостаточности, преэклампсии, истмико-цервикальной недостаточности. К рискам СПКЯ относятся осложнения беременности, сердечно-сосудистые патологии, гинекологические новообразования. Патология ассоциирована с ановуляцией и гиперандрогенией. Частота встречаемости патологии составляет 4–15 % среди женщин репродуктивного возраста. В статье рассматривается влияние отдельных звеньев патогенеза СПКЯ на течение беременности и дается характеристика основным осложнениям заболевания.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гестация, патогенез, эндокринная система, преэклампсия, гиперандрогенемия, метаболический синдром, беременность.

зирующего гормона, развитие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, вследствие дефицита овариальной ароматазы. Гиперлипидемия вызывает повреждение эндотелиального слоя сосудистой стенки. Уровень эндотелиального фактора роста коррелирует с числом антральных фолликулов. Нарушения метаболизма ведут к развитию серьезных осложнений — сахарному диабету 2-го типа, ожирению и другим, что отрицательно сказывается на продолжительности и качестве жизни.

Ранние сроки гестации

СПКЯ служит причиной выкидышей примерно в 15,5–24,7 % случаев. При проведении процедур экстракорпорального оплодотворения по причине бесплодия больных СПКЯ частота выкидышей увеличивается в несколько раз и достигает 87,0 %. СПКЯ является самой распространенной формой гиперандрогенемии. При этом, по данным исследований, гирсутизм встречается у 84,1 % небеременных женщин, гиперандрогенемия у 65,9 %. Гиперандрогенемия может провоцировать изменения в сосудах, кровоснабжающих матку, тем самым способствуя формированию предпосылок к прерыванию беременности в первом триместре.

Хроническая ановуляция проявляется как неполноценной трансформацией эпителия эндометрия, так и гиперпластическими изменениями — гиперплазия и полипы эндометрия. Частота встречаемости последних составляет 76,9 % и 10,3 % соответственно. Пролиферация слизистой оболочки матки является причиной нарушения процесса формирования плаценты.

Гипертензивные расстройства

Исходя из множества исследований, эндотелиальная дисфункция лежит в основе в формировании гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии. Так, в крови беременных женщин с СПКЯ обнаружено повышенное содержание молекул межклеточной адгезии, эндотелина-1, ингибитора активатора плазминогена по сравнению с группой контроля, включающей беременных без СПКЯ.

Как указывалось ранее, одной из основных теорий развития СПКЯ является гиперинсулинемия (встречается у 60–70 % женщин с СПКЯ) и инсулинорезистентность (частота достигает 80 %). Имеются достоверные сведения о корреляционной связи концентрации инсулина в крови с величиной артериального давления. Это относится прежде всего к лицам без артериальной гипертензии в анамнезе. Компенсаторная гиперинсулинемия, формирующаяся вследствие снижения чувствительности к инсулину, способствует гиперактивации симпатической нервной системы. Влияние инсулинорезистентности на изменение уровня АД опосредовано снижением выработки оксида азота, и усилением выработки эндотелина-1 и экспрессии ингибитора активатора плазминогена. В условиях инсулинорезистентности и повышенной выработки инсулина усиление влияния СНС влечет за собой стимуляцию работы сердца, сосудов и почек.

Стоит учитывать роль дефицита цитозольного фермента катехол-О-метилтрансферазы, являющегося инактиватором катехоламинов, в том числе адреналина, норадреналина, дофамина, путем метилирования. Снижение синтеза данного гормона, наблюдаемое при СПКЯ, ожирении и СД, активирует симпатoadреналовую систему.

Беременные женщины, страдающие гестационной артериальной гипертензией, имеют риск развития хронической артериальной гипертензии в послеродовом периоде в 2,3–11 раз выше по сравнению с лицами без ГДМ.

Гестационный сахарный диабет

Гестационным сахарным диабетом (ГСД) сопровождается от 4 до 10 % беременностей в мире. Проспективные исследования позволяют сделать заключение о том, что частота развития гестационного сахарного диабета (ГСД) у больных СПКЯ превышает таковую в популяции

в 2–3 раза. В настоящее время отсутствуют достоверные данные об эффективности применения сенситайзеров инсулина (различные многоцентровые исследования эффективности метморфина дают противоречивые результаты) на снижение частоты возникновения ГСД у больных СПКЯ. Когортное исследование 2 297 613 женщин с ГДМ и гестационной артериальной гипертензией беременных женщин показало, лица с ГДМ имеют риск развития сахарного диабета 2-го типа в будущем в 4 раза превышающий таковой в контрольной когорте.

Истмико-цервикальная недостаточность

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является причиной невынашивания беременности и преждевременного родоразрешения. ИЦН характеризуется укорочением и преждевременным раскрытием шейки матки во 2-м/3-м триместре беременности, пролабированием плодного пузыря в цервикальный канал и ранним разрывом плодных оболочек плаценты. Известно, что хроническое интраамниальное воспаление сопровождается увеличением продукции интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α . Воспалительный процесс приводит к размягчению и укорочению шейки матки. Помимо теории воспалительного генеза заболевания, причинами ИЦН могут быть врожденная дисплазия шейки матки, нарушенное соотношение содержания коллагеновых волокон и гладкой мускулатуры, недостаточная эластичность шейки, преждевременное созревание шейки (генетические факторы, эффекты гормонального действия, местное воспаление, инфекционный процесс).

По мере увеличения срока беременности плодный пузырь выпячивается в цервикальный канал, где подвергается инфицированию и вскрытию при повышении давления. В исследовании 80 случаев одноплодной беременности с СПКЯ и недостаточностью шейки матки средний срок окончания беременности составил $31,2 \pm 5,7$ нед., средний срок начала беременности составлял $22,3 \pm 3,8$ нед.

Плацентарная недостаточность

Плацента имеет большое биологическое значение. Через плаценту осуществляется связь материнского и плодового организмов. Главная задача плаценты — жизнеобеспечение плода: газообмен, питание, формирование иммунного и гормонального статуса, выделение продуктов жизнедеятельности. Предполагается, что через плаценту опосредованы механизмы развития артериальной гипертензии беременных. Морфологическое строение плацент женщин с СПКЯ отличается от плацент женщин без СПКЯ. В исследовании типа «случай–контроль» отмечены следующие отличия плацент женщин с СПКЯ: по сравнению с препаратами плацент,

полученными от женщин без СПКЯ, при СПКЯ толщина стенки плаценты меньше, объем и масса органа также снижены, отмечается более количество хорионических ворсинок и интервиллозитов. В плацентах женщин с СПКЯ имелись признаки хориоамнионита и фунисита.

Помимо воспалительных процессов, в препаратах были обнаружены очаги тромбоза и инфаркта. При этом количество случаев тромбоза сосудов коррелирует с количеством беременностей в выборке, сопровождавшимися артериальной гипертензией и явлениями преэклампсии. Этот факт свидетельствует о возможных нарушениях кровообращения и гипоксии плода. Об этом свидетельствует и незрелость ворсинок хориона, вследствие их быстрого роста и отсутствия адекватного кровоснабжения. Развивающаяся гипоксия запускает компенсаторных реакций, выражающихся в постепенном наборе веса беременной женщиной в целях увеличения площади кислородного газообмена.

Для СПКЯ характерна модификация фосфолипидного состава мембран плаценты, обусловленная повышенной активностью фосфолипазы А-2. В жирнокислотном составе преобладают пальмитиновая, арахидоновая, стеариновая и олеиновая кислоты. Арахидоновая кислота в свою очередь является источником простагланцинов и простагландинов, необходимых для разрешения родовой деятельности. Таким, усиленный синтез простагланцинов и простагландинов может приводить к преждевременному прерыванию беременности.

Гиперандрогенемия при СПКЯ приводит к снижению чувствительности андрогеновых рецепторов и замедлению плацентации. Тестостерон, преодолевая плацентарный барьер за счет липофильных свойств, связывается с андрогенными рецепторами плода и проникает в ядро, где может оказывать негативное воздействие на процесс транскрипции. Клиническое исследование образцов пуповинной крови когорты беременных выявило возможную связь между концентрацией тестостерона и задержками развития нервной системы детей. Воздействие ряда факторов таких, как преэклампсия, гиперпластические процессы эндометрия, гиперлипидемия, хроническое воспаление, ГСД, отрицательно сказываются на процесс инвазии трофобласта и плацентации влечет дополнительные риски осложнений у больных СПКЯ.

Злокачественные новообразования

Рак эндометрия

Эндокринные расстройства при СПКЯ являются одной из основополагающих причин развития злокачественных новообразований в молочных железах, эндометрии, шейке матки, яичниках. При СПКЯ увеличивается влияние сразу ряда факторов риска таких как,

гиперандрогенемии, гиперинсулинемии, гиперэстрогении, хронического воспаления, дислипидемии.

Риск развития рака эндометрия матки у женщин с диагностированным СПКЯ превышает показатели общей популяции в 3–4 раза. Усиленная компенсаторная выработка инсулина и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) ингибируют апоптоз новообразованных клеток, что ведет к увеличению числа мутаций в генетическом аппарате клеток и приобретению опухоли злокачественного характера течения. Помимо этого, гиперинсулинемия и гиперандрогенемия являются триггерными факторами гиперпролиферации эндометрия. Так, в проспективном исследовании 4605 женщин с СПКЯ рак эндометрия был выявлен у 47 женщин. Рядом наблюдений за когортами женщин с диагностированным СПКЯ получены результаты, позволяющие сделать вывод об отсутствии достоверной зависимости между риском развития ЗНО в эндометрии и гиперандрогенией. Таким образом, следует проводить осмотр слизистой оболочки матки при помощи ультразвукового исследования. В случае подозрения на начальные стадии пролиферативных процессов или при продолжительной аменорее целесообразно прибегнуть к биопсийному взятию материала на гистологическое исследование. В качестве меры профилактики новообразований эндометрия необходимо проводить оценку реакции эндометрия на воздействие прогестерона с помощью пробы гестагенами (прогестероновая проба).

Рак яичников

Одной из основных этиологических причин развития злокачественных новообразований в яичниках считается повышенный уровень андрогенов. С целью снижения степени злокачественности процессов пролиферации в преддиагностическом этапе назначается прием андростендиона. По причине недостаточности данных, не представляется возможным сделать окончательное заключение о достоверной взаимосвязи между раком яичников и гиперандрогенией. Необходимо учитывать косвенные факторы, которые повышают риск рака яичников у больных СПКЯ: терапия бесплодия, ановуляция и ожирения.

Теория о связи повышенного уровня андрогенов при СПКЯ с раком яичников основана на обнаруженных в яичниках и муцинозных опухолях яичников андрогенных рецепторов. Концентрация андрогенов, вдвое превышающая физиологическую норму при СПКЯ, так или иначе является предрасполагающим фактором формирования опухолей. Однако описанная теория патогенеза опухолей яичника не изучена до конца и не подтверждена. Исследования связи СПКЯ с раком яичников имели ограниченную эффективность и ряд ограничений. По морфологической структуре опухоли яичника в пре-

обладающем большинстве (более 95 %) относятся к аденокарциномам.

Рак молочной железы

Осложнения и проявления СПКЯ ассоциированы как с повышенным, так и со сниженным риском развития рака молочной железы. Ановуляторный цикл и бесплодие предположительно снижают риск развития рака молочной железы. Так, проспективное исследование на 100 000 женщинах с диагностированным бесплодием вследствие нарушения овуляции, показало отсутствие повышения риска. С другой стороны ожирение, гиперинсулинемия, отсутствие родов в анамнезе являются предрасполагающими факторами рака молочной железы. Ожирение зачастую является основным фактором развития злокачественных новообразований молочной железы в постменопаузе и пременопаузе. Установлено, что активно процесс пролиферации клеток опухолей протекает в лютеиновую фазу цикла, во время которого происходит выработка эстрогена и прогестерона. Но лютеиновая фаза отсутствует в ановуляторном цикле, что ведет к снижению риска у женщин с ановуляцией.

Общегеномный мета-анализ 1004 случаев СПКЯ и 103 164 контрольных групп установлено, что среди пациентов с СПКЯ наиболее распространенными подтипами рака молочной железы являются А-подобный, люминальный В/HER2-негативный и люминальный В-подобный. СПКЯ не увеличивает риск развития подтипов с наилучшим прогнозом — HER2-подобных).

Другие виды рака

Среди пациентов с СПКЯ были выявлены случаи злокачественных новообразований почек, головного мозга, поджелудочной железы и толстой кишки.

Диагноз СПКЯ ассоциируется с повышением риска онкологических патологий поджелудочной железы в 1,9 раза. Изменение риска не зависит от ИМТ пациента, наличия сахарного диабета в анамнезе, что свидетельствует о вероятном наличии недиагностированных нарушений обмена веществ, которые являются этиологическим фактором развития обоих состояний. Имеются данные о связи СПКЯ с неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы (НАЖБП). Среди 150 женщин с СПКЯ у 57 диагностирована НАЖБП (38,0 %). Патогенез развития НАЖБП ассоциирован с пожилым возрастом пациентов, метаболическим синдромом, инсулинрезистентностью и гиперандрогенией.

Развитие рака головного мозга, вероятно, связано с гиперактивацией симпатической нервной системы. Выделение нейромедиатора норэпинефрина в норадренергических синапсах и стимуляция альфа-рецепторов

артерий головного мозга вызывает их сужение и повышение артериального давления. Предположительно, при неконтролируемом повышении АД и нарушении трофики происходит ишемизация тканей головного мозга и развитие диффузных очагов повреждения.

Многоплодная беременность

Частота многоплодия варьируется от 3 до 40 случаев на 1000 родов. Многоплодная беременность относится к осложнениям беременности, так как при многоплодии материнская смертность возрастает в 2,5 раза, а перинатальная смертность в 9–11 раз. В ретроспективном популяционном когортном исследовании 14882 женщин с диагностированным СПКЯ и многоплодным вариантом беременности подтверждаются данные о повышенном риске развития гестационной артериальной гипертензии в 2,03 раза, преэклампсии и эклампсии в 2,8 раза, гестационного сахарного диабета в 1,36 раз. Помимо указанных осложнений, сочетание многоплодной беременности с СПКЯ увеличивает вероятность преждевременных родов в 5,807 раз, послеродового кровотечения в 1,54 раза, необходимости родоразрешения путём кесарева сечения в 5,15 раз. При этом новорожденные дети могут иметь признаки отставания в росте по сравнению с родившимися при одноплодной беременности. Следует учитывать индекс массы тела (ИМТ) роженицы, так как ожирение у беременной женщины повышает шанс развития гестационной артериальной гипертензии. Поскольку многоплодная беременность ассоциирована с высокой частотой осложнений, целесообразно применение методов вспомогательной репродукции и индукции овуляции.

Таким образом, имеющиеся данные клинических исследований дают представление об основных этапах формирования СПКЯ и их проявлениях. Этих сведений уже достаточно для прогнозирования возможного хода заболевания и для принятия решения о преждевременном родоразрешении в случае наступления жизнеугрожающих осложнений. Инсулинорезистентность, гиперандрогения, ожирение, гиперлипидемия, метаболический синдром, дисфункция эндотелия являются факторами развития перинатальных осложнений. Перед применением методов экстракорпорального оплодотворения при наличии бесплодия необходимо учитывать указанные ранее факторы для прогнозирования перинатальных осложнений. До настоящего момента не подтверждена связь СПКЯ с рядом онкологических заболеваний (рак молочной железы), не определена тактика ведения беременности и родов у больных с СПКЯ. Проведение исследований по данным вопросам для подтверждения или опровержения наличия взаимосвязи между теми или иными проявлениями заболевания, что увеличит качество диагностических, профилактических и лечебных процедур при ведении пациентов с СПКЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Absatarova Y.S., Grigoryan O.R., Dedov I.I., Melnichenko G.A., Suturina L.V., Filippov O.S., Sheremetyeva E.V., Chernukha G.E., Yarmolinskaya M.I. [Clinical guidelines «Polycystic Ovary Syndrome»]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2022 Feb 6;68(2):112-127. Russian. doi: 10.14341/probl12874. PMID: 35488762; PMCID: PMC9764272.
2. Alexander Erik K., Pearce Elizabeth N., Brent Gregory A., Brown Rosalind S., Chen Herbert, Dosiou Chrysoula, Grobman William A., Laurberg Peter, Lazarus John H., Mandel Susan J., Peeters Robin P., Sullivan Scott. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Jan;27(3):315–389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
3. Belenkaya L.V. Criteria of obesity for Asian population. Literature review. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018 Jun;3(3):99–102. doi: 10.29413/abs.2018-3.3.15.
4. Horowitz E., Weissman A. The stair-step approach in treatment of anovulatory PCOS patients. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*. 2020 May;14:263349412090881. doi: 10.1177/2633494120908818.
5. Kakoly N.S., Khomami M.B., Joham A.E., Cooray S.D., Misso M.L., Norman R.J., Harrison C.L., Ranasinha S., Teede H.J., Moran L.J. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Human Reproduction Update*. 2018 Mar;24(4):455–467. doi: 10.1093/humupd/dmy007.
6. Lause M., Kamboj A., Fernandez F. E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Translational Pediatrics*. 2017 Oct;6(4):300–312. doi: 10.21037/tp.2017.09.08.
7. Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2019 Feb;16(2):118–127. doi: 10.1177/1479164119827611.
8. Randevara H.S., Tan B.K., Weickert M.O. et al. Cardiometabolic Aspects of the Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. 2012;33(5):812-841. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1003>
9. Spritzer P., Barone C., Oliveira F. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Current Pharmaceutical Design*. 2016 Jul;22(36):5603–5613. doi: 10.2174/1381612822666160720151243.
10. Singh D., Arumalla K., Aggarwal S., Singla V., Ganie A., Malhotra N. Impact of Bariatric Surgery on Clinical, Biochemical, and Hormonal Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Obesity Surgery. 2020 Feb;30(6):2294–2300. doi: 10.1007/s11695-020-04487-3.

© Каменских Гаянэ Валериевна (gaene@mail.ru); Велигуров Герман Германович
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»