

И.В. МАДЯНОВ, Т.С. МАДЯНОВА

618.1-055.25:615.3

Институт усовершенствования врачей, г. Чебоксары

Республиканская клиническая больница» МЗ и СР Чувашской Республики, г. Чебоксары

Синдром поликистозных яичников у девочек-подростков: клинико-метаболические особенности и перспективы применения метформина

Мадянов Игорь Вячеславович

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий курсом эндокринологии Института усовершенствования врачей

428032, г. Чебоксары, Красная площадь, д. 3, тел.: (8352) 62-66-37

В работе показано что для девочек-подростков с синдромом поликистозных яичников характерны склонность к гипоталамической дисфункции, абдоминальному перераспределению жировых отложений, повышению АД, инсулинорезистентности и гиперлептинемии. Метформин может рассматриваться в качестве препарата выбора для патогенетического лечения СПКЯ у девочек-подростков.

Ключевые слова: подростки, синдром поликистозных яичников, лечение, метформин.

I.V. MADYANOV, T.S. MADYANOVA

Institute of Advanced Medical Studies, Cheboksary

Republican Clinical Hospital Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary

Polycystic ovary syndrome at adolescent girls: Clinical and metabolic features and prospects use of Metformin

At the article showed that for adolescent girls with the syndrome of polycystic ovary is characteristic by tendency to hypothalamic dysfunction, abdominal adiposis redistribution, increased blood pressure, insulin resistance, hyperleptinemia. Metformin may be considered as the drug of choice for the pathogenetic treatment of the syndrome of polycystic ovary in girls-adolescent.

Keywords: adolescents, polycystic ovary syndrome, treatment, metformin.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одной из наиболее частых причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста (до 5-15% случаев). Однако в последние годы стало ясно, что медико-социальная значимость этого заболевания определяется не только репродуктивными потерями, которое несет современное общество в связи с повсеместным увеличением его распространенности, но и присущим СПКЯ

комплексом клинико-метаболических состояний, способных значительно ухудшить качество и лимитировать продолжительность жизни. Среди них сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и другие.

Обычно клиницистам приходится решать проблемы бесплодия и соматического здоровья у пациенток, вступивших в активный репродуктивный период жизни, когда они уже имеют



развернутые формы СПКЯ с набором сопутствующей патологии, что осложняет задачу адекватного лечения как ановуляции, так и ассоциированных с СПКЯ соматических заболеваний. Поэтому своевременное выявление и адекватное лечение сопутствующей СПКЯ патологии уже в подростковом периоде имеет большое значение для репродуктивного и соматического здоровья женского организма в будущем.

На 1 этапе работы проведено одномоментное исследование, которым было охвачено 194 девочек-подростков в возрасте 13–19 лет, распределенных на 2 группы. 1-ю группу (основную) составили 139 пациенток, наблюдавшихся у гинеколога по поводу формирующегося СПКЯ (фСПКЯ); 2-ю группу (контрольную) — 55 девочек-подростков, случайным методом отобранных из массива эпидемиологических исследований учащихся общеобразовательных средних, средне-специальных учебных заведений [2], у которых на основании учета данных комплекса клинических, гормональных исследований СПКЯ был исключен. Группы сравнения были репрезентативны по возрасту: в группе фСПКЯ средний возраст составил $16,5 \pm 1,15$ лет (здесь и далее $M \pm \delta$), в группе контроля — $16,2 \pm 1,29$ года ($p=0,06$).

Диагноз СПКЯ, согласно Роттердамскому консенсусу (The Rotterdam PCOS consensus, 2003), устанавливали [13] при наличии как минимум 2 из 3 диагностических критериев: 1) нарушение овуляции (олиго- или ановуляция), маркером которого служат нарушения менструального цикла по типу олиго- и аменореи; 2) клинические и/или лабораторные проявления гиперандрогении; 3) наличие УЗИ признаков поликистозных яичников. Диагноз СПКЯ считали правомерным только после исключения других заболеваний со схожими клиническими проявлениями [7].

В процессе обследования определялись следующие антропометрические показатели: масса тела, рост, окружности на уровне талии (ОТ) и бедер (ОБ). На основании этих параметров вычисляли индекс массы тела (ИМТ) и отношение ОТ к ОБ. Оценка ИМТ проводилась с помощью процентильных таблиц, предложенных Т.Д. Коле [11]. При значениях $ОТ/ОБ > 0,85$ у девочек констатировали абдоминальный тип перераспределения жира. В соответствии с Российскими рекомендациями [3], у подавляющей части обследованных (82%) оценивали уровень артериального давления (АД). Учитывали значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД).

У девочек-подростков с нарушениями менструального цикла фиксировали клинические признаки, характерные для гипоталамической дисфункции. Путем суммации коэффициентов значений этих клинических признаков расчетным методом устанавливали наличие гипоталамической дисфункции [1].

Оценивали следующие параметры репродуктивной системы: возраст менархе, характер менструального цикла. В соответствии с рекомендациями Минздрава РФ [5], при описании нарушений менструального цикла придерживались следующей классификации ВОЗ: регулярный менструальный цикл — интервал между менструациями составляет 25–35 дней; первичная аменорея — отсутствие спонтанных менструаций за весь период жизни женщины; вторичная аменорея — отсутствие спонтанных менструаций в течение 6 и более месяцев; олигоменорея — спонтанная менструация с интервалом от 36 дней до 6 месяцев; полименорея — интервал между менструациями менее 25 дней; дисменорея — болезненные менструации.

Степень гирсутизма (избыточное оволосение в андроген-зависимых зонах) определяли по модифицированной шкале Ферримана-Галвея с оценкой степени оволосения в 11 областях тела в баллах от 0 до 4 [12]. При этом степень оволосения от 0 до 7 баллов считалась нормой, от 8 до 11 баллов — по-

граничными значениями, более 12 баллов — расценивалась как гирсутизм [6].

Гормональный статус исследовали путем определения иммуноферментным методом на анализаторе УНИПЛАН (ЗАО «ПИКОН», Россия) базальных уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (Т4), кортизола, дегидроэпандростерона сульфата (ДГЭА-С), свободного тестостерона, 17 ОН-прогестерона, инсулина и лептина (наборы реагентов ООО «Хема-Медика», Россия). Кровь для определения уровней гормонов брали из локтевой вены утром натощак на 3–5 день от начала спонтанного менструального кровотечения или на фоне задержки менструации более 3 месяцев. Для оценки степени инсулинорезистентности (ИР) использовали гомеостатический индекс ИР (НОМА-ИР), который рассчитывали на основе базального уровня глюкозы (ммоль/л) и базального уровня инсулина (мкЕд/мл) по формуле: $НОМА-ИР = (инсулин \times глюкоза) / 22,5$. С учетом результатов исследования здоровых девушек подросткового возраста [10] признаком наличия ИР считали значения индекса НОМА-ИР выше 2,2. Об относительной гиперлептинемии [10] или лептинорезистентности [2] судили по индексу лептин/ИМТ. Лептинорезистентность диагностировали при значениях этого индекса выше 0,78 [10].

На 2 этапе работы осуществлено продольное, открытое, неконтролируемое исследование, включавшее оценку клинических и гормонально-метаболических показателей у 53 девочек-подростков в возрасте 13,5–19 лет ($16,3 \pm 1,6$ года) случайным образом отобранных из основной группы для лечения метформин. Метформин назначали в суточной дозе от 1000 до 2000 мг (1120 ± 274 мг) на период от 3 до 29 месяцев (в среднем $7,0 \pm 4,8$ месяцев) после получения информированного согласия родителей и самих девочек-подростков.

При статистической обработке использовали пакет программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Оценку вида распределения проводили посредством теста Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки, имеющие приблизительно нормальное распределение, описывали как $M \pm \delta$. Не отвечающие этому требованию, а также количественные признаки описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (LQ 25%; UQ 75%). Качественные признаки описывали в процентах (%) и абсолютных значениях (n/N). При сравнении независимых выборок с приблизительно нормальным распределением использовали критерий Стьюдента, выборку с ненормальным распределением или малочисленных по составу — непараметрический критерий Манна-Уини (Z). Сравнение между относительными величинами проводили с помощью критерия χ^2 (с поправкой Йетса). Связь между количественными показателями оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (rs), между качественными — коэффициента ассоциации Юла (Ka). При оценке динамики показателей в процессе лечения применяли критерий Стьюдента для парных сравнений или парный критерий Вилкоксона. В качестве порогового уровня статистической значимости принимали значение $p=0,05$.

Результаты и их обсуждение

Из 139 девочек-подростков с фСПКЯ отсутствие нарушений в менструальном цикле было отмечено лишь у 5 (3,6%). Олигоменорея была самым частым нарушением менструального цикла и встречалась у 41,7% девочек ($n=58$), далее следовала аменорея II — 24,5% ($n=34$) и дисфункциональные маточные кровотечения — 18% ($n=25$). Гипоменструальный синдром и аменорея I встречались с одинаковой частотой — 4,3% ($n=6$), полименорея зафиксирована в 1 случае (0,7%). У 52 девочек

Таблица 1.

Сравнительный анализ частоты отдельных компонентов метаболического синдрома у девочек-подростков с фСПКЯ и контрольной группы

Клинический признак	Группы сравнения		Статистические показатели
	основная (девочки с фСПКЯ)	контрольная (здоровые девочки)	
Избыточная масса тела	8,6% (12/139)	3,6% (2/55)	$\chi^2=0,82$, $df=1$, $p=0,37$
Ожирение I степени	5,8% (8/139)	0% (0/55)	$\chi^2=2,01$, $df=1$, $p=0,16$
Отклонения массы тела в сторону увеличения в целом	14,4% (20/139)	3,6% (2/55)	$\chi^2=3,52$, $df=1$, $p=0,06$
Абдоминальное перераспределение жира	25% (12/48)	5,5% (3/55)	$\chi^2=6,38$, $df=1$, $p=0,012$
Высоко нормальное АД	17,3% (18/104)	5,5% (3/55)	$\chi^2=3,44$, $df=1$, $p=0,064$
АГ I степени	16,3% (17/104)	0% (0/55)	$\chi^2=8,47$, $df=1$, $p=0,0037$
Повышенное АД в целом	33,7% (35/104)	5,5% (3/55)	$\chi^2=14,2$, $df=1$, $p=0,0002$

(37,4%) имела место дисменорея, которая, как правило (92,3%, $n=48$), сочеталась с другими отклонениями менструального цикла.

При фСПКЯ избыточное оволосение в андрогензависимых зонах, соответствующее степени гирсутизма, было свойственно 74,1% ($n=103$), а акне — 35,2% ($n=49$) девочек. Практически у каждой второй (30/64) наблюдалось увеличение содержания в крови свободного тестостерона. Коэффициент ЛГ/ФСГ у девочек с фСПКЯ, как и ожидалось, статистически значимо превосходил таковой у девочек контрольной группы (соответственно: $Me=1,3$ [0,8; 1,7], $Me=0,86$ [0,76; 1,02]; $Z=3,18$, $p=0,0015$). При этом не было установлено статистически значимых различий между основной и контрольной группой по уровням в крови ФСГ (соответственно: $Me=5,57$ [6,64; 8,1] против $Me=5,74$ [5,02; 6,6] МЕ/л; $Z=0,005$, $p=0,99$), ПРЛ (272 [196; 398] против 249 [199; 288] мМЕ/л; $Z=0,67$, $p=0,5$), ТТГ (1,15 [0,75; 1,67] против 1,05 [0,83; 1,25] мМЕ/л; $Z=1,15$, $p=0,25$), Т4 (105 [90; 119] против 113 [99; 127] нмоль/л; $Z=1,19$, $p=0,23$), ДГЭА-С (3,55 [2,45; 4,95] против 3,39 [2,8; 4,3] мкг/мл; $Z=0,32$, $p=0,75$) и кортизола (317 [279; 437] против 313 [246; 402] нмоль/л; $Z=0,06$, $p=0,95$). Это косвенно подтверждает первичный характер фСПКЯ у девочек основной группы.

Из клинко-анамнестических данных обращала внимание повышенная склонность девочек с фСПКЯ к инфекционным заболеваниям, среди которых доминировали ОРВИ (42,9%; 33/77) и хронический тонзиллит (29,9%; 23/77). Высокий инфекционный индекс (≥ 3) в основной группе (19,4%; 27/139) в 3,5 раза превосходил соответствующий показатель в группе контроля (5,5%; 3/55) ($\chi^2=4,86$, $df=1$, $p=0,0274$). Гипоталамическая дисфункция по совокупности характерных для данного состояния клинических признаков [1] была диагностирована у 33 (23,7%) из 139 девочек с фСПКЯ. Важно подчеркнуть, что при этом между инфекционным индексом и гипоталамической дисфункцией наблюдалась статистически значимая положительная корреляционная связь ($r_s=0,3$, $df=137$, $p=0,00037$).

Как видно из данных таблицы 1, у девочек-подростков на стадии формирования СПКЯ отмечается устойчивая тенденция к возрастанию частоты отклонений массы тела в сторону увеличения. При этом у них уже имеется статистически значимое превосходство перед здоровыми сверстницами по распространенности абдоминальных вариантов перераспределения жира. Эти данные указывают на более тесную связь СПКЯ с характером распределения жира в организме, а не со степенью ожирения. Обращает внимание, что у девочек-подростков с фСПКЯ наблюдается высокая частота случаев повышенного АД, включая и уровни АД, соответствующие АГ

I степени. Эти данные вызывают особое беспокойство потому, что у подавляющего числа девочек-подростков (76,5%; 13/17) это заболевание ранее диагностировано не было.

Патогенетической основой МС, по современным воззрениям [4], является ИР, которая, как полагают [8, 9 и др.], имеет патогенетическое значение в процессах формирования СПКЯ. Результаты, полученные нами, подтверждают наличие связи между этими состояниями у девочек-подростков. В основной группе ИР по величине HOMA-IR была диагностирована у 70,7% (29/41).

Другой особенностью у девочек-подростков с фСПКЯ являлась склонность к повышению в крови лептина. Содержание этого гормона в крови у девочек основной группы ($Me=19,6$ [10,4; 30,1] нг/мл) значительно превосходило соответствующий показатель у здоровых сверстниц ($Me=10,4$ [6,4; 15,0] нг/мл) ($Z=2,68$, $p=0,007$). Примечательно, что при этом между содержанием в крови лептина и значением HOMA-IR наблюдалась статистически значимая слабая положительная корреляционная связь ($r_s=0,32$, $df=40$, $p=0,0376$).

Непосредственная связь лептина с жировой тканью («лептин как голос жировой ткани») делает оправданным при оценке секреции и чувствительности к этому гормону учитывать не столько абсолютные значения его концентрации в крови, сколько величину отношения лептина к ИМТ. Индекс лептина/ИМТ позволяет судить об относительной гиперлептинемии [10] или лептинорезистентности [2].

Есть основание предполагать, что лептинорезистентность является еще одним элементом комплекса гормонально-метаболических нарушений, присущих СПКЯ. Так, согласно нашим данным, у девочек-подростков основной группы частота лептинорезистентности (55,8%; 29/52) более чем в 2,5 раза превосходила соответствующий показатель в контрольной группе (21,7%; 5/23), а между этими состояниями установлен статистически значимый положительный коэффициент ассоциации ($K_a=0,64$, $\chi^2=6,14$, $df=1$, $p=0,013$). Подтверждением сопричастности лептинорезистентности к метаболическим нарушениям у девочек-подростков с фСПКЯ являются и результаты корреляционного анализа, продемонстрировавшие наличие статистически значимой положительной корреляции индекса лептин/ИМТ с ОТ ($r_s=0,39$, $df=46$, $p=0,0079$) и отношением ОТ/ОБ ($r_s=0,41$, $df=45$, $p=0,0051$) — показателей, увеличение которых сопряжено с абдоминальным типом жира — визитной карточкой метаболического синдрома.

На 2 этапе исследования проведена оценка эффективности включения в схему лечения девочек-подростков с фСПКЯ сенситайзера инсулина метформина.



Таблица 2.

Динамика клинических и гормональных показателей у девочек-подростков с фСПКЯ при лечении метформинном

Показатель, ед.измер.	До лечения	После лечения	Статистические показатели
ИМТ, кг/м ²	22,1 ± 2,7	21,9 ± 2,7	p=0,28, df=52
ОТ, см	71,2 ± 7,3	70,9 ± 6,2	p=0,63, df=44
ОТ/ОБ, отн.ед	0,78 ± 0,07	0,8 ± 0,08	p=0,11, df=44
Гирсутое число	16,5 ± 4,2	15,9 ± 3,7	p=0,03, df=48
САД, мм.рт.ст.	118 ± 12,9	111 ± 13,3	p=0,0031, df=52
ДАД, мм.рт.ст.	74 ± 10,8	72 ± 8,6	p=0,19, df=52
Интервал между менструациями, дни	115 ± 61,9	54 ± 31,4	p=0,0000, df=46
Длительность менструации, дни	5,6 ± 2,01	4,9 ± 1,08	p=0,0066, df=46
Объем менструаций, усл.ед., (скудные — 1, нормальные — 2, обильные — 3)	2,0 ± 0,51	1,9 ± 0,48	p=0,051, df=46
Болезненность менструаций, усл.ед., (безболезненные — 0, болезненные — 1)	M 0,38; Me 0 [0; 1]	M 0,19; Me 0 [0; 0]	p=0,0117, df=46
Инсулин, мкед/мл	14,6 ± 5,73	11,4 ± 4,26	p=0,0179, df=32
Лептин, нг/мл	Me 24,1 [10,8; 29,7]	Me 25,2 [18,0; 53,5]	p=0,53, df=34
НОМА-IR, отн.ед.	3,18 ± 1,33	2,57 ± 1,22	p=0,047, df=32
Лептин/ИМТ, отн.ед.	Me 1,04 [0,52; 1,4]	Me 1,17 [0,89; 2,32]	p=0,47, df=32

Как следует из данных, представленных в таблице 2, у девочек с фСПКЯ, получавших метформин, в процессе наблюдения зафиксированы не только вполне ожидаемое (с учетом механизма действия препарата) снижение базального уровня инсулина в крови и показателя ИР (НОМА-IR), но и статистически значимое уменьшение ДАД, гирсутого числа, сопровождаемое значительным улучшением характеристик менструального цикла (сокращение интервала между менструациями, снижение их продолжительности и болезненности). При этом не выявлено сколь-нибудь существенного влияния метформина на антропометрические показатели, концентрацию в крови лептина и отношение лептин/ИМТ.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что уже на этапе формирования СПКЯ у девочек-подростков возникают клинические и метаболические нарушения, присущие СПКЯ взрослых женщин. Среди них — гипоталамическая дисфункция, склонность к повышению АД, абдоминальному перераспределению жировых отложений, инсулинорезистентности, гиперлептинемии. Есть основания считать, что метформин может рассматриваться как средство патогенетической терапии уже на этапе формирования СПКЯ в подростковом возрасте.

Таким образом, для девочек-подростков с формирующимся СПКЯ, наряду с гиперандрогемией, андрогензависимой дерматопатией и нарушениями менструального цикла, характерны склонность к гипоталамической дисфункции, абдоминальному перераспределению жировых отложений, повышению АД, инсулинорезистентности и гиперлептинемии. Метформин может рассматриваться в качестве препарата выбора для патогенетического лечения СПКЯ у девочек-подростков. Его назначение обеспечивает регресс гормонально-метаболических и клинических проявлений СПКЯ. Под влиянием метформина, в частности, происходит снижение инсулинорезистентности, стабилизация АД и нормализация менструального цикла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долженко И.С., Красовская М.А., Востоков С.В. Диагностические критерии гипоталамической дисфункции у девочек-подростков с различными нарушениями менструального цикла. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2007; 1: 45-49.

2. Мадянова Т.С., Мадянов И.В. Связь массы тела и менструальной функции у девочек-подростков. Материалы II Национального конгресса терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации». — Москва. 2007. С.139-140.

3. Российские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов (утверждены на Российском национальном конгрессе кардиологов, Москва, 7- 9 октября 2008 г. <http://www.cardiosite.ru/medical/recom-diagnoz.asp>.

4. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: МИА, 2007. 368 с.

5. Современные технологии в сохранении и восстановлении репродуктивной функции женщины. Минздрав РФ: Письмо от 11.04.2003 № 2510/3797.

6. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. Настольная книга детского гинеколога. Под. ред. В.И.Кулакова, Е.В.Уваровой. М.:Триада-Х, 2004. 136 с.

7. Уварова Е.В. Обоснование применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме у девочек-подростков с формирующимися поликистозными яичниками. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2006; 6: 44-52.

8. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). Репродуктивное здоровье детей и подростков 2007; 6: 41-61.

9. Чеботникова Т.В., Бутрова С.А., Мельниченко Г.А. Контроль массы тела — ключ к успеху лечения больных с синдромом поликистозных яичников. Вестник репродуктивного здоровья 2007; 1: 7-18.

10. Чубкин И.В. Метаболический синдром у девушек подросткового периода: автореф. дис. ...канд. мед. наук. СПб. 2007. 23 с.

11. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320(7244): 1240-1243.

12. Ferriman D., Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. J. clin. Endocr. 1961; 21: 1440-1447.

13. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Human Reprod. 2004; 19(1): 41-47.