

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

УДК 618.11-006:616.4]-071

С.С. Попова, Т.П. Лысенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

СИНДРОМ ШТЕЙНА–ЛЕВЕНТАЛЯ В СТРУКТУРЕ ЭНДОКРИНОПАТИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ. ЧАСТЬ 1. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Определены клинические признаки, обеспечивающие дифференциальную диагностику синдрома Штейна–Левенталя и эндокринопатий, сопровождающихся вторичным поликистозом яичников. Эти признаки представлены анамнестическими данными и объективными фенотипическими особенностями больных, выявленными на основе соматогенетического исследования с синдромологическим анализом.

Ключевые слова: поликистоз яичников, эндокринопатии, синдром Штейна–Левенталя, фенотип.

Актуальность проблемы поликистоза яичников (ПКЯ), патогенетически связанного с гиперандрогенией и хронической ановуляцией, определяется большой распространенностью этой патологии и ведущим ее признаком, каким является бесплодие.

На протяжении нескольких десятилетий различные по патогенезу эндокринопатии, осложненные формированием ПКЯ, было принято объединять в одну нозологическую единицу – синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [1–3]. Данное положение, отражающее то, что поражение яичников у больных с указанным синдромом является ведущим фактором развития гормональных нарушений и формирования клинического симптомокомплекса, к настоящему времени пересмотрено. Новая трактовка понятия СПКЯ и критерии диагностики синдрома разработаны в Национальном институте здоровья США и приняты на Роттердамском симпозиуме, посвященном этому заболеванию [4, 5]. Согласно выработанному консенсусу, диагноз

СПКЯ правомочен только после исключения самостоятельных эндокринных заболеваний, проявляющихся гиперандрогенией и хронической ановуляцией, таким образом, рекомендовано использовать термин СПКЯ лишь для первичной формы патологии, при этом вторичный ПКЯ (ВПКЯ) рассматривается в рамках тех заболеваний, симптомом которых он является.

Первичному ПКЯ, или СПКЯ, в его современной трактовке, соответствует симптомокомплекс, впервые описанный Штейном и Левенталем [6]. С учетом этого для обозначения первичного ПКЯ в настоящей работе использован термин синдром Штейна–Левенталя (СШЛ), а эндокринопатии, сопровождающиеся ПКЯ, отнесены к ВПКЯ.

Несмотря на широкий спектр исследований, посвященных СПКЯ, до настоящего времени не определены четкие критерии дифференциальной диагностики СШЛ и ВПКЯ. Данное положение обусловлено тем, что указанные варианты ПКЯ характеризуются

© С.С. Попова, Т.П. Лысенко, 2012

большим сходством как в клинических проявлениях, включающих менструальные и репродуктивные нарушения, признаки гиперандрогении, так и в характере гормональных сдвигов.

Практическая значимость дифференцированного подхода к диагностике СШЛ и ВПКЯ не вызывает сомнений, поскольку фактически речь идет о разделении многочисленной группы больных с ПКЯ на две группы, одной из которых (СШЛ) в целях восстановления менструального цикла и фертильности показано хирургическое лечение, а второй (ВПКЯ) – целесообразно назначение консервативной терапии, обеспечивающей нормализацию гормонального гомеостаза.

Цель исследования – выделить клинические признаки, обеспечивающие дифференциальную диагностику СШЛ и ВПКЯ.

Материал и методы. В клинике Института проблем эндокринной патологии АМН Украины обследовано 349 женщин 18–43 лет с ПКЯ. Причинами обращения больных за помощью были нарушения менструального цикла и фертильности, избыточное оволосение. В контрольную группу включено 35 практически здоровых фертильных женщин 18–35 лет с отсутствием гирсутизма, множественных малых аномалий развития и признаков соединительнотканной дисплазии (СТД), у которых наблюдался нормальный менструальный цикл.

В процессе сбора анамнестических данных учитывались характер менструальных нарушений и время их появления (с менархе, после менархе), дебют гирсутизма (с детства, с менархе, после менархе), особенности течения пубертата. Признак неправильный пубертат относили к случаям, когда половое созревание начиналось не с увеличения молочных желез, а с андроген-зависимого оволосения лобка и подмышечных впадин. К показателям, характеризующим репродуктивную функцию, отнесены нормальная фертильность, бесплодие и невынашивание беременности.

Объективный статус (фенотип) больных оценивали в соответствии с рекомендациями, общепринятыми в практике медико-генетического консультирования, т. е. с использованием соматогенетического исследования с синдромологическим анализом [7].

Предварительно разработанная единая схема (карта фенотипа) обеспечила выявление как общепринятых в клинической эндокринологии признаков, так и морфологических изменений со стороны различных органов и систем (от мозгового черепа до стоп), в том числе малых аномалий развития (МАР). При обнаружении 5 и более не индуцируемых друг другом МАР констатировали признак множественные МАР (ММАР). Признаком пигментные пятна кожи (ППК) обозначали единичные образования больших размеров, а также мелкие веснушки, занимающие обширные поверхности. К триаде проявлений СТД отнесены арахнодактилия, генерализованная гипермобильность суставов (ГГМС) и гиперэластичность кожи. ГГМС, обнаруживаемая при отсутствии других составляющих триады СТД, рассматривалась в качестве отдельного признака, обозначенного как изолированная гипермобильность суставов (ИГМС). Выраженность гирсутизма оценивали путем вычисления гирсутного числа (ГЧ) с помощью общепринятой шкалы Ferriman–Galway [8]. К диффузному гирсутизму относили оволосение, выходящее за пределы андроген-зависимых зон.

Антропометрические исследования включали оценку роста, индекса массы тела (ИМТ) и типа телосложения. Рост в пределах 166–175 см относили к высокому, 155–165 см – к среднему, 146–155 см – к низкому. Нормальной массе тела соответствовал ИМТ 18,5–24,9 кг/м², избыточной (предожирению) – 25,0–29,9 кг/м², ее дефициту – <18,5 кг/м². При ИМТ 30,0–34,9 кг/м² констатировали ожирение I степени, 35,0–39,9 кг/м² – ожирение II степени, при >40,0 кг/м² – ожирение III степени (ВОЗ, 1998).

При отсутствии ожирения (ИМТ < 30 кг/м²) для оценки типа телосложения оценивались: окружность груди (ОГ), ширина плеч (ШП), ширина таза (ШТ) и высота ног (ВН), выраженные в процентах к росту [9]. Если все показатели не выходили за пределы колебаний контрольной группы, тип телосложения относили к ортогиническому. При обнаружении различных комбинаций сниженных величин указанных показателей (ОГ и ШП, ОГ, ШП и ШТ, ШП и ВН и др.) констатировали телосложение с элементами инфантильнос-

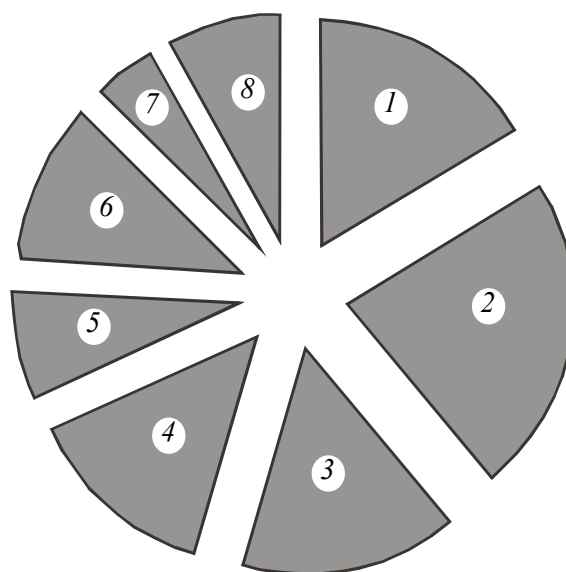
ти. Увеличенные значения показателей ОГ и ШП характеризовали тип телосложения с элементами андрогенизации.

Принцип разделения обследованных больных на две группы (1-я – СШЛ, 57 случаев; 2-я – ВПКЯ, 292 случая) изложен ниже.

Межгрупповая сравнительная оценка частот встречаемости клинических показателей проведена с помощью профессионального статистического анализа данных «Statistica 6.0». Статистическую значимость различий по частоте выявления определенных факторов в группах с разным количеством наблюдений определяли по критерию χ^2 и t-критерию Стьюдента в модификации Сепетлиева [10]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Показатели, частоты встречаемости которых в одной из сравниваемых групп были статистически выше, относили к диагностическим признакам. Частота (в %) встречаемости диагностического признака в группе соответствовала его чувствительности к заболеванию, а частота (в %) отсутствия признака в сравниваемой группе – его специфичности для заболевания [11].

Результаты и их обсуждение. На основе соматогенетического исследования с синдромологическим анализом у 349 обследованных больных выделено 7 вариантов эндокринопатий с ПКЯ, совокупность которых определила принадлежность ко 2-й группе, т. е. к ВПКЯ, и первичный ПКЯ, или СШЛ (1-я группа). Количественный состав выделенных симптомокомплексов с ВПКЯ, отражающих свойственные им основные клинико-гормональные особенности, представлен на рис. 1.

Синдром Штейна–Левенталя был диагностирован у 57 больных; симптомокомплекс с проявлениями соединительнотканной дисплазии (ССТД) отмечен у 79 больных; 2 варианта симптомокомплекса гиперкортицизма с нейрокутанеальными проявлениями – у 102: СГКНКП-1 – у 54 больных и СГКНКП-2 – у 48; симптомокомплекс, подобный синдрому Морганьи–Мореля–Стюрта (СММС), – у 27 больных; синдром первичного гиперпролактинемического гипогонадизма (СПГГ) – у 40 больных; симптомокомплекс с недифференцированным дизрафическим статусом (СНДРС) – у 16; нейроэндокринный гипоталамический синдром (НЭГС) – у 28.



1 – СШЛ, 2 – ССТД, 3 – СГКНКП-1, 4 – СГКНКП-2, 5 – СММС, 6 – СПГГ, 7 – СНДРС, 8 – НЭГС

Рис. 1. Количественный состав симптомокомплексов, выделенных у больных с ПКЯ, %

Как показали результаты исследований, среди диагностических признаков СШЛ первичному бесплодию и олигоменорее свойственна наибольшая (100 и 84 % соответственно) чувствительность к заболеванию (таблица). Для таких признаков, как менструальная дисфункция и развитие гирсутизма с менархе, отмечена несколько меньшая чувствительность к СШЛ – 74 и 62 %. Специфичность перечисленных анамнестических признаков для СШЛ находится в пределах 46–63 %. В этой группе не зарегистрировано случаев развития гирсутизма до менархе, вторичного бесплодия и нормальной фертильности.

Как установлено, у больных с СШЛ не выделено фенотипических показателей, не встречающихся при ВПКЯ (рис. 2). В то же время обращают на себя внимание те особенности фенотипа, которые имеют место исключительно у больных с ВПКЯ, т. е. являются для данной группы диагностическими признаками со 100 % специфичностью. Эти признаки дают возможность исключить диагноз СШЛ и подтвердить наличие ВПКЯ. Таковыми, в частности, являются симптомы гиперкортицизма, диффузный гирсутизм, ММАР, триада проявлений СТД, ППК, ИГМС. К антропометрическим показателям,

Анамнестические показатели больных с СШЛ и ВПКЯ

Показатель	СШЛ		ВПКЯ		p
	n	P±m	n	P±m	
Развитие гирсутизма до менархе	52	0+2	284	8±2	0,01
Развитие гирсутизма с менархе	52	62±6	284	40±3	0,001
Олигоменорея	57	84±5	292	54±3	0,001
Вторичная аменорея	57	16±5	292	30±3	0,05
Менструальная дисфункция с менархе	57	74±6	247	37±3	0,001
Менструальная дисфункция после менархе	57	26±6	247	63±3	0,001
Первичное бесплодие	51	100-2	178	45±3	0,001
Вторичное бесплодие	51	0+2	178	11±3	0,01
Нормальная фертильность	51	0+2	178	25±3	0,001

Примечание. n – количество обследованных; P – частота встречаемости показателя, %; m – ошибка процентов; p – уровень статистической значимости различий.

абсолютно отсутствующим у больных с СШЛ, отнесены телосложение с элементами инфантильности (при ИМТ < 30 кг/м²), ожирение II и III степени, а также абдоминальный и ягодично-бедренный его типы.

Как представлено на рис. 2, статистически значимые различия в сравниваемых группах выявлены в частотах других объективных показателей. Так, избыток массы тела, соответствующий предожирению, а также ортогиническое телосложение у больных с ИМТ < 30 кг/м² и средний рост являются диагностическими признаками СШЛ со специфичностью 83; 82 и 39 % соответственно. Гирсутизм, выраженность которого превышает 20 баллов оценочной шкалы, а также артериальная гипертензия, гипертрофия клитора, галакторея и гипоплазия молочных желез статистически чаще встречаются у больных с ВПКЯ, их специфичность для ВПКЯ – в пределах 77–97 %.

Результаты исследований позволяют сформировать типичный «фенотипический портрет» больной с СШЛ, характеристика которого (гирсутизм без морфотипических проявлений гиперандрогении, нерезко выраженный избыток массы тела, отсутствие признаков гиперкортицизма и маркеров генетически детерминированных заболеваний) определяется гиперандрогенной дисфункцией яичников, что соответствует данным [12–14].

Результаты исследования служат подтверждением того, что выделение СШЛ среди других клинических форм ПКЯ представляется достаточно сложной задачей. Как

установлено, эти сложности прежде всего обусловлены тем, что эндокринные заболевания, с которыми связано формирование ВПКЯ, не имеют манифестных проявлений. Так, среди больных с ВПКЯ не обнаружено случаев болезни и синдрома Иценко–Кушинга, классических форм врожденной дисфункции коры надпочечников, синдрома персистирующей галактореи-аменореи. Данное положение соответствует известным представлениям о том, что для указанных заболеваний поликистозные изменения яичников не характерны [15–17].

Отмечена также большая общность симптоматики, свойственной больным с СШЛ и ВПКЯ, которая касается многих показателей, отражающих репродуктивные нарушения, объективный статус и состояние гормонального гомеостаза. В этой связи вполне объяснимо, что именно сходство проявлений СШЛ и ВПКЯ определяет существование на протяжении нескольких десятилетий единого термина, т. е. СПКЯ, который фактически относится к различным заболеваниям.

Нашими исследованиями установлено, что среди объективных показателей в качестве высокоинформативных для ВПКЯ и не встречающихся при СШЛ признаков выделены яркие стрии и другие проявления эндогенного гиперкортицизма, значительно выраженный избыток массы тела (ожирение II–III степени), а также андроидный (абдоминальный) тип ожирения. Частота встречаемости указанных признаков среди больных с ВПКЯ не превышает 28 %. Иными словами,

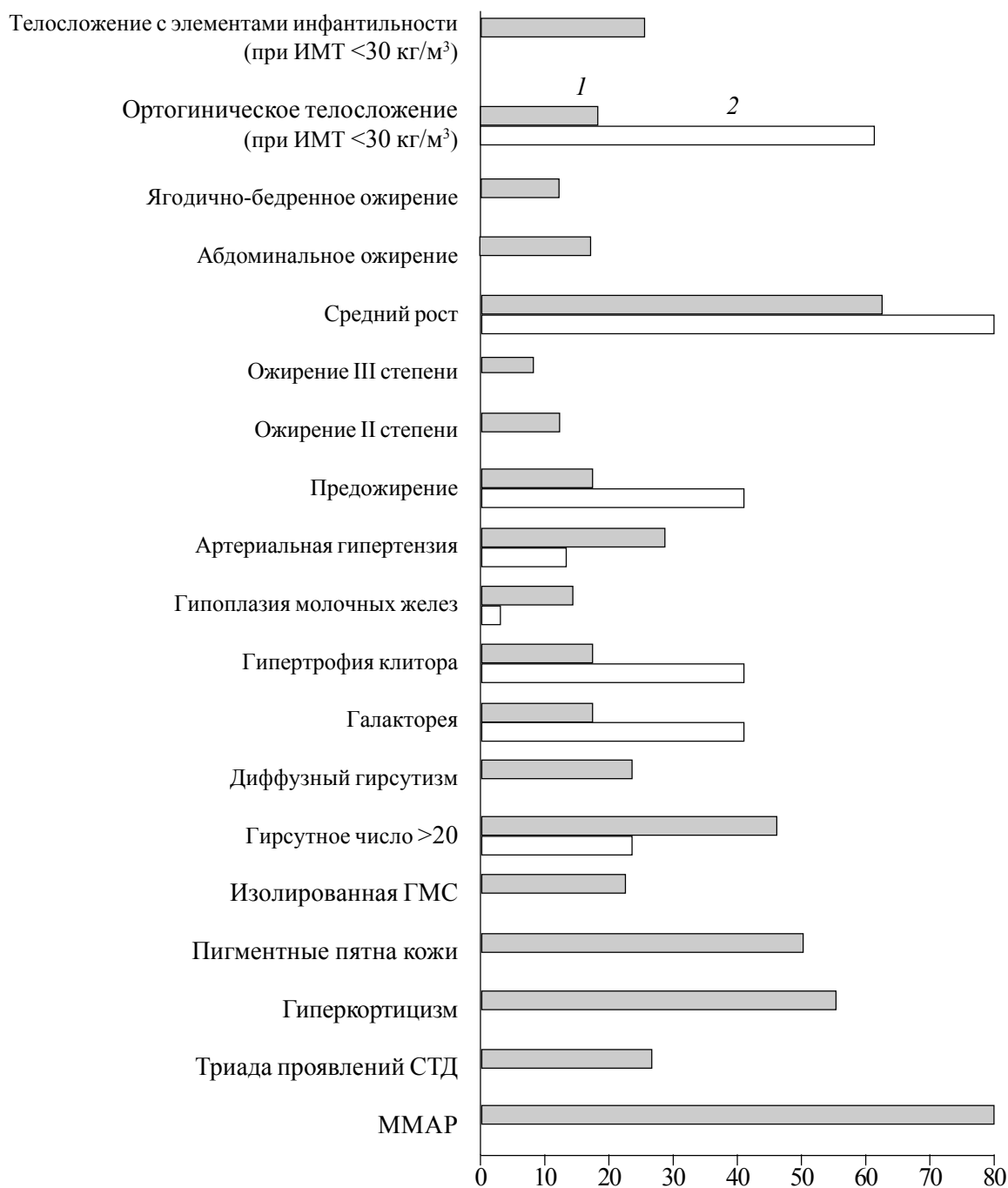


Рис. 2. Объективные клинические признаки больных с СШЛ и ВПКЯ: 1 – ВПКЯ, 2 – СШЛ

при традиционном подходе к обследованию лишь у небольшой части больных с ПКЯ возможно подтверждение ВПКЯ, что и определяет целесообразность обращения к более детальной оценке фенотипических особенностей больных, предусмотренной методикой соматогенетического исследования.

С помощью этого метода круг фенотипических особенностей больных, обеспечи-

вающий дифференциальную диагностику ВПКЯ и СШЛ, удалось значительно расширить. Такими особенностями, в частности, явились диффузный гирсутизм, триада проявлений СТД, ИГМС, пигментные пятна и другие изменения кожи врожденного характера, а также МАР со стороны различных органов и систем, имеющие множественный характер.

Отмечена большая диагностическая значимость оценки типа телосложения больных как с ожирением, так и без него. В частности, диагностическими признаками ВПКЯ, обладающими специфичностью в 100 % по сравнению с СШЛ, является андроидное ожирение и телосложение с элементами инфантильности (при ИМТ < 30 кг/м²).

Обращено внимание на то, что ММАР, которые рассматриваются в качестве маркеров заболеваний с генетической детерминацией [7], обнаруживаются исключительно у больных с ВПКЯ, что подтверждает наличие случаев с наследственной и врожденной патологией лишь в этой группе.

Следует отметить, что использование соматогенетического исследования, упрощая предварительную диагностику СШЛ и ВПКЯ, позволяет значительно сократить объем дополнительного обследования больных, необходимого для постановки окончательного диагноза.

Выводы

1. Наибольшей чувствительностью к синдрому Штейна–Левенталя обладают бесплодие, олигоменорея, появление менструальной дисфункции и развитие гирсутизма с менархе. Специфичность этих анамнестических признаков для синдрома Штейна–Левенталя – в пределах 46–63 %.

2. Средний рост, предожирение, ортогическое телосложение у больных с индексом

сом массы тела < 30 кг/м² являются диагностическими признаками синдрома Штейна–Левенталя со специфичностью 39; 83 и 82 % соответственно.

3. Среди больных с синдромом Штейна–Левенталя не выделено фенотипических диагностических признаков со 100 % специфичностью, т. е. не встречающихся при вторичном поликистозе яичников.

4. Диагноз синдром Штейна–Левенталя подтверждается отсутствием признаков, обладающих 100 % специфичностью для вторичного поликистоза яичников, какими являются симптомы гиперкортицизма, диффузный гирсутизм, множественные малые аномалии развития, триада проявлений соединительнотканной дисплазии, пигментные пятна кожи, изолированная гипермобильность суставов, а также ожирение II и III степени, абдоминальный и ягодично-бедренный типы ожирения, телосложение с элементами инфантильности при индексе массы тела < 30 кг/м².

5. Клинические маркеры дифференциальной диагностики синдрома Штейна–Левенталя и вторичного поликистоза яичников обнаруживаются при использовании соматогенетического исследования с синдромологическим анализом, что определяет большую практическую значимость данного подхода для специалистов, курирующих больных с поликистозом яичников.

Список литературы

1. Манухин И. Б. Синдром поликистозных яичников. Клиническая лекция / И. Б. Манухин, М. А. Геворкян // Проблемы репродуктологии. — 1999. — № 5. — С. 13–19.
2. Чайка А. В. Комплексна діагностика, лікування та реабілітація репродуктивної функції у жінок з синдромом полікістозних яєчників : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / А. В. Чайка. — К., 2003. — 39 с.
3. Тихомиров А. Л. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2007. — № 5. — С. 18–27.
4. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess / D. Ehrmann, R. Rosenfield, R. B. Barnes [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1992. — V. 327. — P. 157–162.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Hum. Reprod. — 2004. — V. 19, № 1. — P. 41–47.
6. Stein I. F. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries / I. F. Stein, M. L. Leventhal // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1935. — V. 29, № 4. — P. 181–191.
7. Медична генетика / [за ред. О. Я. Гречаніної, Р. В. Богатирьової, О. П. Волосовця]. — К. : Медицина, 2007. — 534 с.

8. *Ferriman D.* Clinical assessment of body hair growth in women / D. Ferriman, J. D. Gallway // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1961. — V. 21. — P. 1440–1447.
9. Эндокринно-обменная диагностика / [под ред. И. Пенчева ; пер. с болг. С. Влахова]. — София : Медицина и физкультура, 1962. — 500 с.
10. *Сепетлиев Д. А.* Статистические методы в научных медицинских исследованиях / Д. А. Сепетлиев. — М. : Медицина, 1968. — 419 с.
11. *Маршалл В. Д.* Клиническая биохимия / В. Д. Маршалл ; [пер. с англ. под ред. Н. И. Новикова]. — СПб. : Невский диалект, 2000. — 367 с.
12. *Сметник В. П.* Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. — М. : Мед. информ. агентство, 1997. — 592 с.
13. Репродуктивная эндокринология / [под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе ; пер. с англ. В. И. Кандрора]. — М. : Медицина, 1998. — Т. 2. — 432 с.
14. Руководство по эндокринной гинекологии / [под ред. Е. М. Вихляевой]. — М. : Мед. информ. агентство, 2002. — 768 с.
15. *Дедов И. И.* Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. — М. : Медицина, 2000. — 632 с.
16. Эндокринология / [за ред. П. М. Боднара]. — К. : Здоров'я, 2002. — 505 с.
17. *Балаболкин М. И.* Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство) / М. И. Балаболкин, Е. И. Клебанова, В. М. Креминская. — М. : Медицина, 2002. — 751 с.

С.С. Попова, Т.П. Лисенко

СИНДРОМ ШТЕЙНА–ЛЕВЕНТАЛЯ У СТРУКТУРІ ЕНДОКРИНОПАТІЙ, ЯКІ СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ПОЛІКІСТОЗОМ ЯЄЧНИКІВ. ЧАСТИНА 1. ОЦІНКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ

Визначені клінічні ознаки, що забезпечують диференційну діагностику синдрому Штейна–Левенталя та ендокринопатій, які супроводжуються вторинним полікістозом яєчників. Ці ознаки представлені анамнестичними даними та об'єктивними фенотиповими особливостями хворих, виявленими на підставі соматогенетичного дослідження з синдромологічним аналізом.

Ключові слова: полікістоз яєчників, ендокринопатії, синдром Штейна–Левенталя, фенотип.

S.S. Popova, T.P. Lysenko

STEIN–LEVENTHAL SYNDROME AMONG ENDOCRINOPATHIES, ACCOMPANIED BY POLYCYSTIC OVARIES. PART 1. VALUATION OF CLINICAL SIGNS

Clinical signs for differential diagnosis Stein–Leventhal syndrome and endocrinopathies, accompanied by secondary polycystic ovaries were determined. These signs included anamnestic data and objective peculiarities of the patients phenotype were found out on the basis of somatogenetical examination with syndromological analysis.

Key words: polycystic ovaries, endocrinopathies, Stein–Leventhal syndrome, phenotype.

Поступила 24.10.12