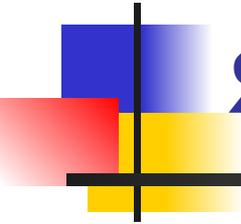


Синдром поликистозных яичников





Синдром поликистозных

яичников (диагностируется у 5-10%

женщин репродуктивного возраста)

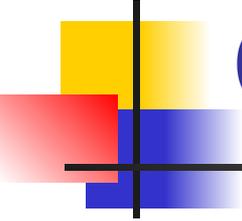
- Повышенное образование андрогенов яичниками
- Нарушение процесса фолликулогенеза
- Ановуляция



Предполагаемый патогенез СПКЯ

- Повышение уровня ЛГ (при относительном недостатке ФСГ), формирующееся в пубертатном возрасте
- Инсулинорезистентность (ИР) → гиперинсулинемия (ГИ)
- ✓ ГИ -соединение инсулина с рецепторами ИПФР-1 - усиление ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в тека-клетках и строме
- ✓ ГИ и снижение эстрадиола – уменьшение синтеза ГСПГ – увеличение свободного Т
- Ожирение – ИР – ГИ – увеличение синтеза андрогенов в адипоцитах и усиление ароматизации Т и А в эстрон
- Повышенный уровень ГР - стимуляция синтеза ИПФР-1 - усиление ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в тека-клетках и строме
- Повышенная выработка АМФ гранулезными клетками – увеличение синтеза А

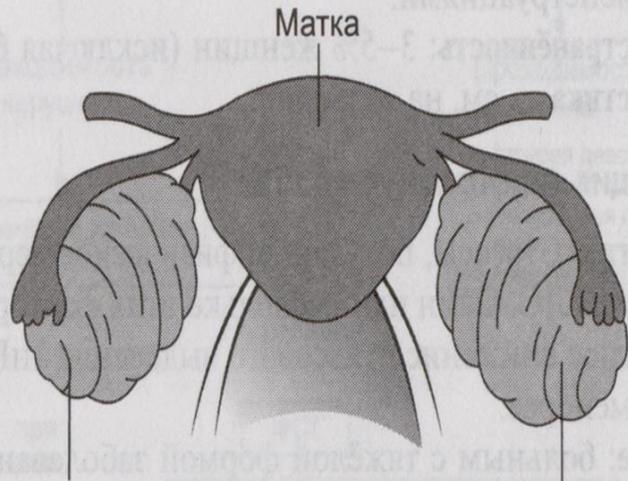
Гистологические критерии СПКЯ



- Склероз белочной оболочки с утолщением до 600 мкм
- Гиперплазия стромы яичников
- Кистозная атрезия фолликулов
- Гиперплазия (иногда с лютеинизацией) клеток теки-интерны

ПОЛИКИСТОЗНЫЕ ЯИЧНИКИ

Макроскопическое исследование



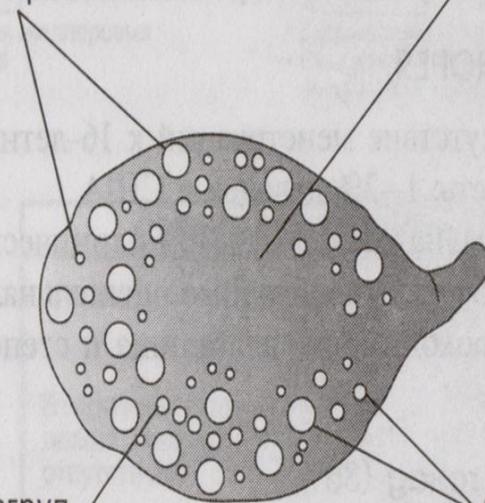
Симметрично увеличенные яичники (в 2–5 раз больше нормальных)

Склерозированные яичники белого цвета, с гладкой поверхностью и утолщённой капсулой

Микроскопическое исследование

20–100 кистозных фолликулов, каждый в диаметре 2–15 мм

Гиперплазия клеток *theca* и стромы

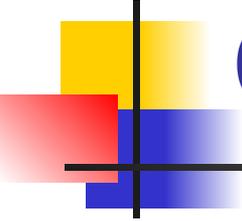


Фолликулы сгруппированы на периферии яичника в виде «ожерелья»

Фолликулярные кисты в различных стадиях атрезии

Примечание: жёлтое и белое тела обычно отсутствуют

Проблемы, связанные с СПКЯ



- Нарушения менструального цикла
- Бесплодие
- Плохая кожа и гирсутизм
- Ожирение
- Фиброзно-кистозная мастопатия
- Метаболические нарушения и увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Ановуляция, гиперпластические процессы в эндометрии и увеличение риска рака эндометрия

Более 50% женщин с СПКЯ имеют избыточную массу тела или ожирение





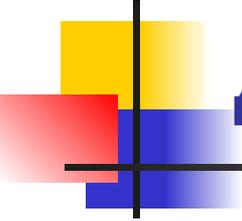
Критерии диагностики СПКЯ

- Олигоменорея и/или ановуляция
- Гиперандрогения (клинические и/или биохимические проявления)
- УЗИ признаки ПКЯ
- Исключение других эндокринных заболеваний (врожденная гиперплазия надпочечников, андрогенсекретирующие опухоли, синдром Кушинга, гиперпролактинемия)

2003г. Роттердам

Европейское общество фертильности и эмбриологии (ESHRE)

Американское общество репродуктивной медицины (ASRM)



Диагностика СПКЯ

- Анамнез (н.м.ц, первичное бесплодие)
- Осмотр (ожирение, гирсутизм, увеличение яичников)
- Тесты функциональной диагностики (ановуляция)
- Гормональные исследования (ЛГ, ФСГ, Т, Т_{СВ}, ДЭА-С, 17-ОНП, пролактин, инсулин, ГСПГ)
- Оценка метаболических нарушений (триглицериды, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, тест толерантности к глюкозе)
- УЗИ

Гормональные изменения при СПКЯ

- ЛГ ↑
- ЛГ/ФСГ > 2,5
- Т_{общий} ↑, Т_{свободный} ↑
- ДЭА-С, 17-ОНП, ТТГ и Т₄, пролактин нормальные
- Инсулин ↑ (натошак)
- ГСПГ ↓



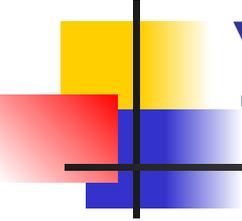
Метаболические изменения

- Триглицериды ↑
- ЛПНП и ЛПОНП ↑
- ЛПВП ↓
- Нарушение толерантности к глюкозе



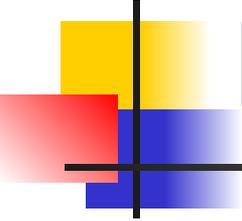
СИНДРОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (ИР) КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ЗНАКИ

1. Классические проявления патологии углеводного обмена (НТГ / СД типа 2)
2. Чёрный акантоз (*acanthosis nigricans*) как клинический маркёр ИР
3. Центральное ожирение (тип «яблока»)
4. ↑ индекса инсулинорезистентности:
Индекс Саго = глюкоза базальная / инсулин базальный (индекс Саго < 0,33 = ИР)
Индекс НОМА = инсулин базальный x глюкоза базальная / 22,5 (НОМА > 2,5-2,7 = ИР)



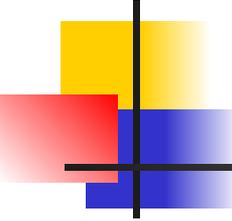
УЗ признаки СПКЯ

- Увеличение объема яичников ($>9-10 \text{ см}^3$)
- Гиперплазированная строма (составляет 25% объема)
- >10 кистозно-атретичных фолликулов диаметром до 10 мм, расположенных по периферии под утолщенной капсулой
- Уменьшение передне-заднего размера матки (у 90%)



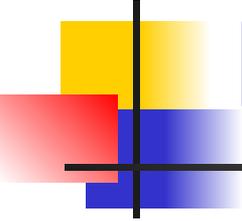
Цели лечения СПКЯ

- Восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности
- Устранение проявлений андрогензависимой дермопатии
- Нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений
- Предупреждение поздних осложнений СПКЯ



Лечение СПКЯ

- Нормализация массы тела
- Медикаментозная терапия метаболических нарушений (метформин, меридия)
- Стимуляция овуляции
- Клиновидная резекция яичников
- Профилактика рецидива (монофазные КОК, гестагены во вторую фазу цикла)
- Лечение гиперпластических процессов эндометрия
- Лечение гирсутизма



Нормализация массы тела

- Уменьшение энергетической ценности рациона и увеличение физической активности
- Медикаментозная терапия

Критерий эффективности – снижение массы тела на 5% за 3-6 мес.

Цель – достижение ИМТ $< 28 \text{ кг/м}^2$

Медикаментозная коррекция массы тела (повышение чувствительности периферических тканей к инсулину)

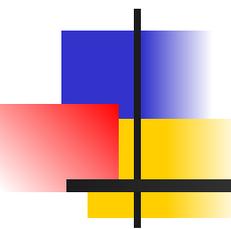
Сенситайзеры инсулина

- Бигуаниды (метформин)
- Глитазоны:
 - ✓ Пиоглитазон (пиоглар - RANBAXY) 30- 45 мг 1 раз в день до 9 мес.
 - ✓ Розиглитазон
 - ✓ Троглитазон – гепатотоксичен

Препарат центрального действия - Меридиа (сIBUTРАМИН) (селективное торможение обратного захвата серотонина и норадреналина) – способствует нормализации пищевого поведения- 10 – 15 мг/сутки (Qsymia is a combination of 2 older drugs, phentermine and topiramate)

Препарат периферического действия - Орлистат (ксиникал) – ингибитор желудочно-кишечных липаз -120мг 3 раза в сутки во время еды

Сенситайзеры инсулина: Метформин, **глюкофаж**, **сиофор** 500 мг и 850 мг

- 
- Начало терапии с 500 мг на ночь
Препарат принимают во время еды,
запивая достаточным количеством воды.
 - Увеличивают дозу до необходимой
терапевтической поэтапно с интервалами в
несколько дней.
 - Обычная суточная доза - 3 таблетки.
 - Максимальная суточная доза - 2,5 г.
 - Продолжительность лечения >6 мес.

Механизм действия

- Замедление всасывания белков и жиров



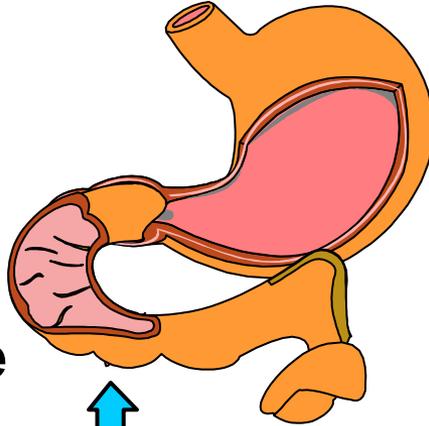
- Усиление

гликолиза в стенке тонкой кишки

- Усиление транспорта глюкозы в

- гепатоциты
- Подавление глюконеогенеза

ЖКТ



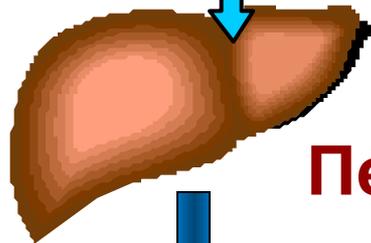
- Транспорт и утилизации глюкозы



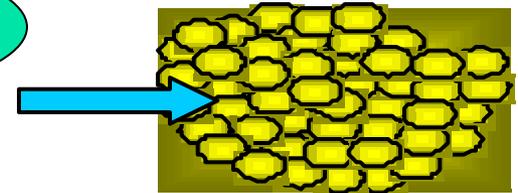
Мышцы



СИОФОР®

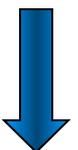


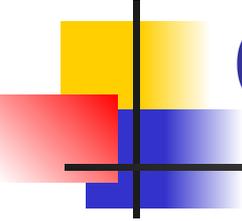
Печень



Жировая ткань

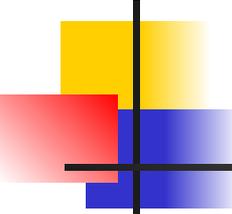
- Замедление липолиза висцерального жира





Стимуляция овуляции

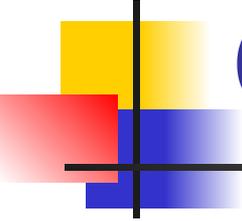
- Антиэстрогены (кломифен 100мг)
- Различные варианты ВРТ
- Ингибиторы ароматазы (летрозол 2мг, фемара 2,5 мг, ориметен)
- Клиновидная резекция яичников



СТИМУЛЯЦИЯ ОВУЛЯЦИИ (Hum Reprod

Update. 2014; 20(6):85368 Sivalingam VN et al)

- Кломифен – метод выбора стимуляции овуляции при СПКЯ
- Метформин увеличивает частоту овуляции по сравнению с плацебо, хотя уступает по действию кломифену
- Совместное использование кломифена и метформина дает лучшие результаты, чем использование одного кломифена для стимуляции овуляции
- Совместное применение кломифена и метформина положительно сказывается на частоте наступления беременностей
- Метформин уменьшает риск синдрома гиперстимуляции яичников при ЭКО у женщин с СПКЯ



Осложнения беременности:

- Невынашивание
- Гестационный диабет – гликемия $>7,0$ ммоль/л натощак или $>7,8$ ммоль/л через 2 часа после нагрузки

Проведение ПГТТ при наличии факторов риска:

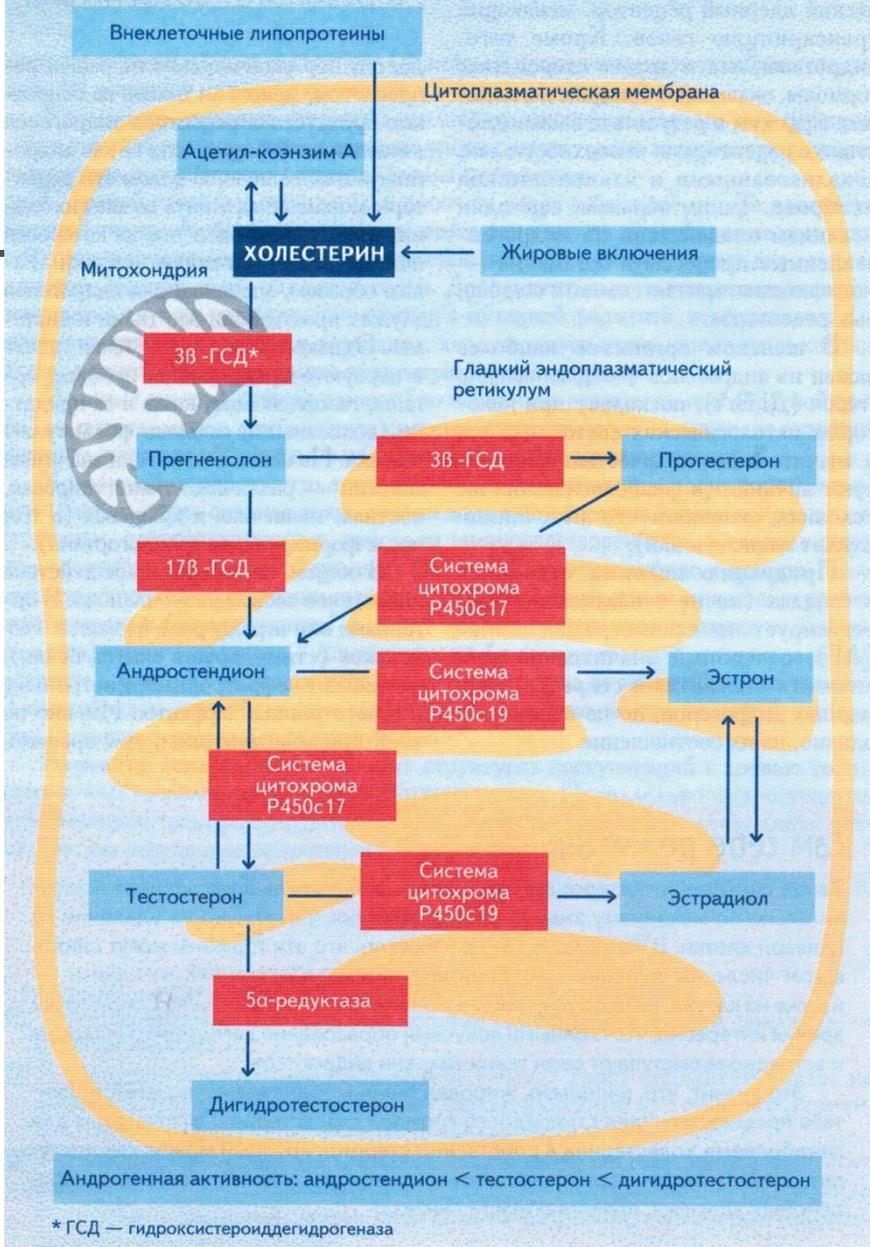
- ✓ Ожирение или метаболический синдром
- ✓ СД 2-го типа у родственников
- ✓ НТГ в анамнезе
- ✓ Крупный плод в анамнезе
- ✓ Возраст старше 30 лет
- Преэклампсия
- Многоплодная беременность

Использование метформина безопасно при беременности

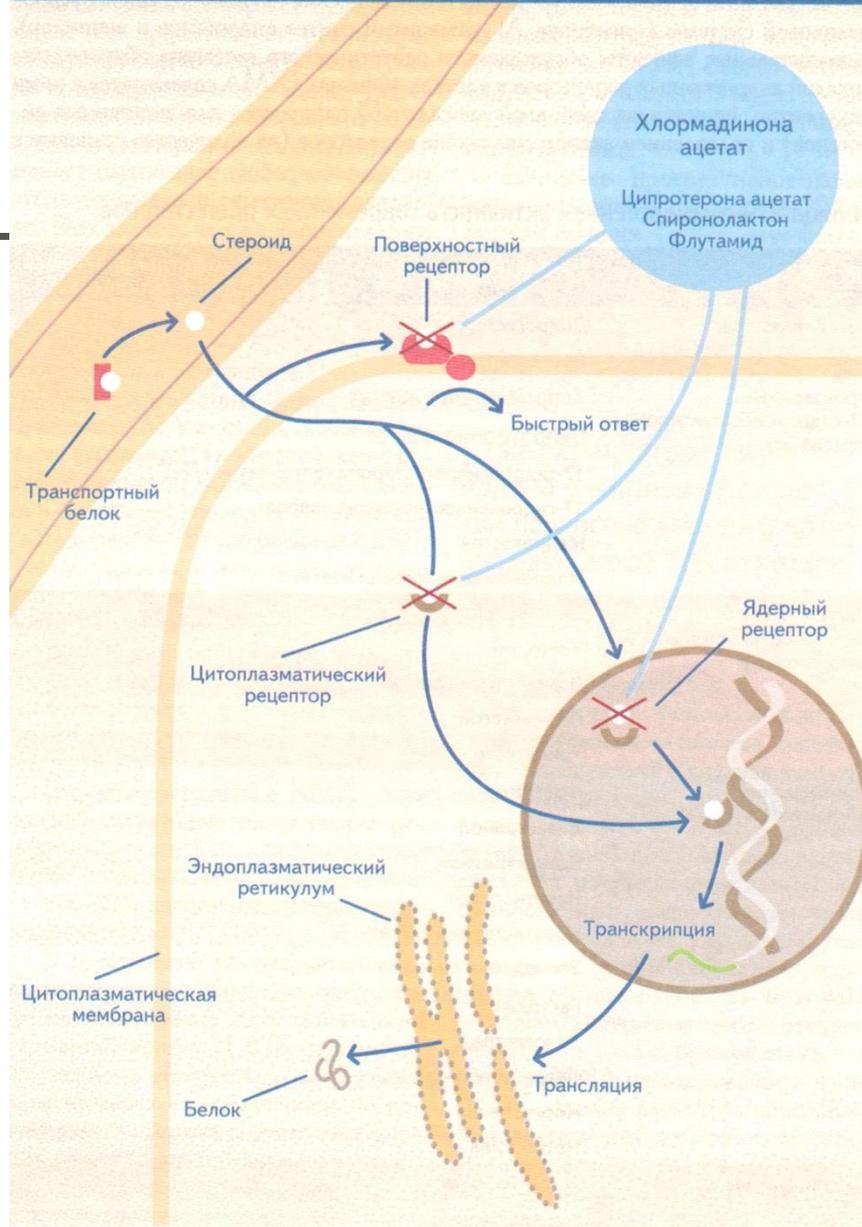
(Lautatzis ME et al, Metabolism. 2013;62:15221534)

- Не отмечено увеличения частоты прерывания беременностей при использовании метформина
- Врожденных аномалий не наблюдалось, отрицательного влияния на развитие плода и новорожденного не обнаружено
- Отмечено снижение прибавки веса во время беременности при использовании метформина
- Реже гипогликемия, требуется меньшая доза инсулина для контроля гестационного диабета на фоне метформина
- Состояние новорожденных одинаково при гестационном диабете при использовании инсулина или метформина
- Возможно подтвердится положительное влияние на развитие и функцию плаценты и метаболизм плода

Внутриклеточный стероидогенез: они все — родственники

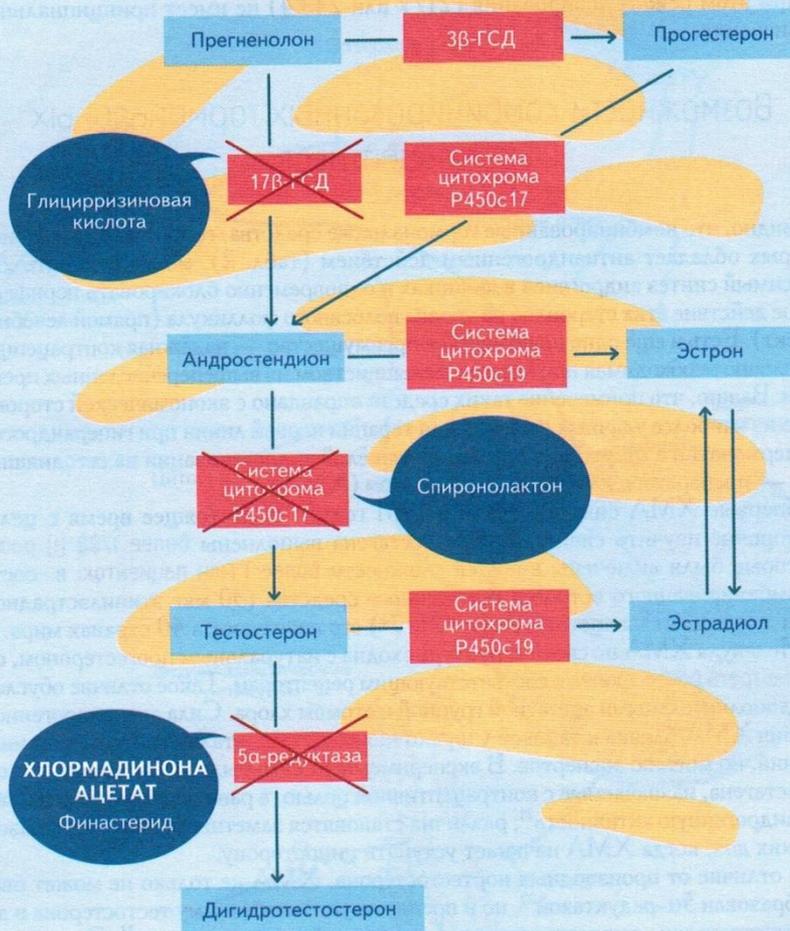


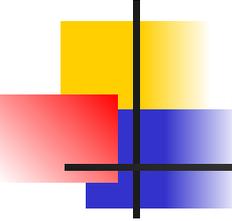
Антиандрогенная терапия: точки приложения — рецепторы



Антиандрогенная терапия: точки приложения — ферменты

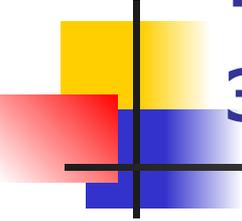
Гладкий эндоплазматический ретикулум





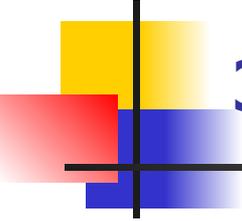
Лечение гирсутизма

- Нормализация веса
- Антиандрогены (КОК, ципроцеронацетат-Диане-35, андрокур с 5 по 14 день по 50-100мг со снижением дозы до 10-20 мг ; хлормадион ацетат; нестероидный антиандроген –флутамид 500 мг 6-12мес.)
- Антагонисты альдостерона (спиронолактон 100-200 мг 6-24 месяца, дросперинон)
- Ингибитор фермента 5 α -редуктазы – финастерид (5мг/сутки)
- Кетоконазол (низорал) - нарушает функционирование цитохрома P450 и угнетает синтез А в яичниках и надпочечниках – 200-400 мг в сутки 6 мес.
- Агонисты ГТРГ
- Эфлорнитин гидрохлорид (Ваника) подавляет рост волос – крем 13,9% наносится на лицо 2 раза в день, эффект наступает через 6-8 недель



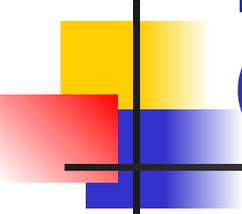
Протокол общества эндокринологов (декабрь 2013)

- У подростков недостаточно наличия УЗИ картины и подтверждения ановуляции – необходимо подтверждение гиперандрогении
- В постменопаузе диагноз СПКЯ должен подтверждаться указанием в анамнезе на нарушение цикла в прошлом и гирсутизм. УЗ признаков ожидать не приходится



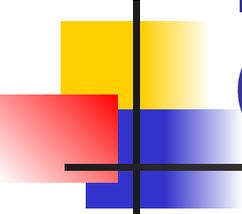
Протокол общества эндокринологов (декабрь 2013)

- Пациентки с СПКЯ должны тестироваться:
 - на диабет с помощью теста на толерантность к глюкозе. Скрининг на диабет при нормальных результатах должен повторяться каждые 3-5 лет
 - на наличие признаков депрессии.
- При ожирении и избыточной массе тела надо обращать внимание на симптомы обструктивного апное во сне (полисомнография)



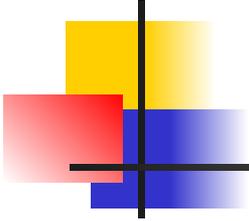
Протокол общества эндокринологов (декабрь 2013)

- ГК – первая линия терапии симптомов ановуляции и гирсутизма. Преимуществ ни одного из ОК не доказано
- Снижение массы тела способствует восстановлению функции яичников при ожирении, при нормальной массе этого эффекта ожидать не следует
- Метформин полезен при диабете и нарушении толерантности к глюкозе, он может также использоваться при нарушении цикла, при отсутствии эффекта от ОК



Протокол общества эндокринологов (декабрь 2013)

- Кломифен – первая линия лечения ановуляторного бесплодия
- Тиазолидины не рекомендуются для лечения СПКЯ
- Оптимальная продолжительность использования ОК и метформина не определена. Есть различия в рекомендациях для подростков и взрослых



BODY MASS INDEX



< 18.5

18.5-24.9

25.0-29.9

> 30.0

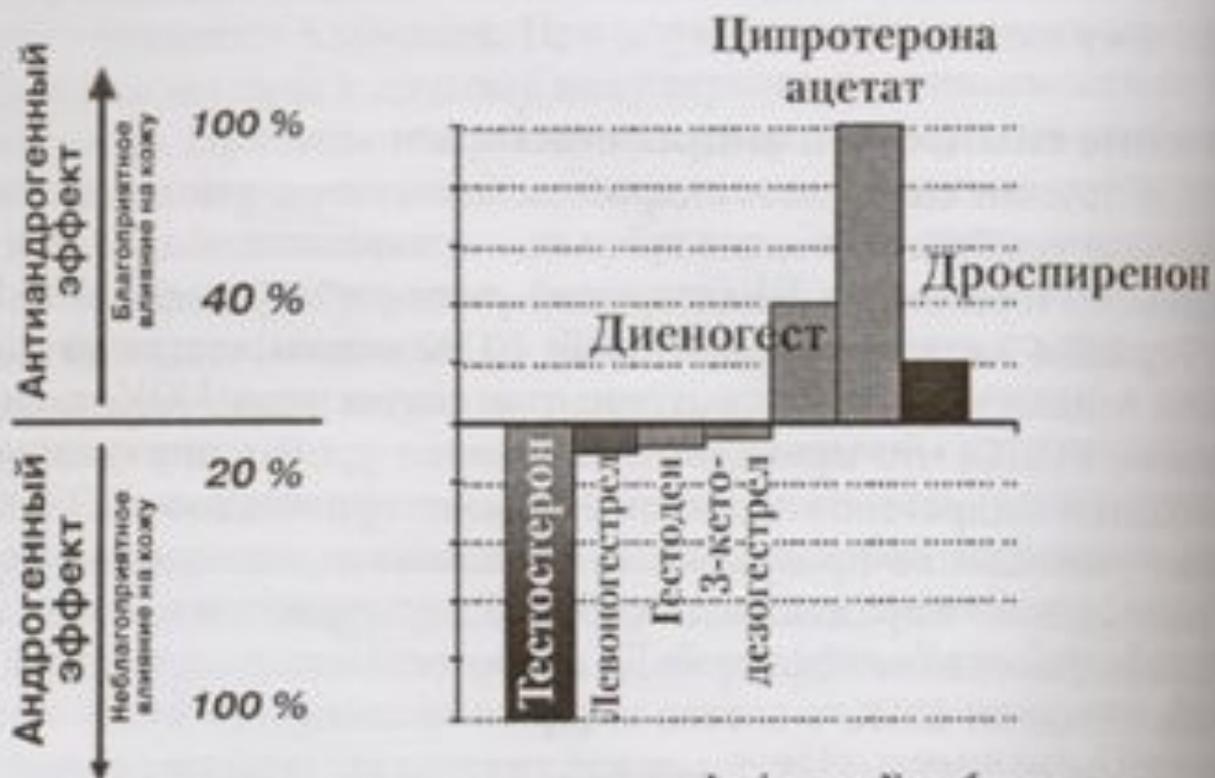
UNDERWEIGHT

HEALTHY

OVERWEIGHT

OBESE

Medscape



In vivo тест Хершбергера, по данным
 M. Oettel, W. Cerol et al. *Drugs of today* 1995, Vol. 31, N 7, P. 517-526

Рис. 3. Андрогенный и антиандрогенный эффекты тестостерона и синтетических прогестагенов