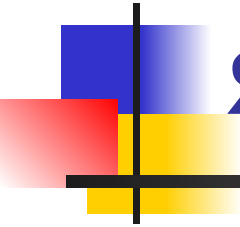


# Синдром поликистозных яичников





# 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

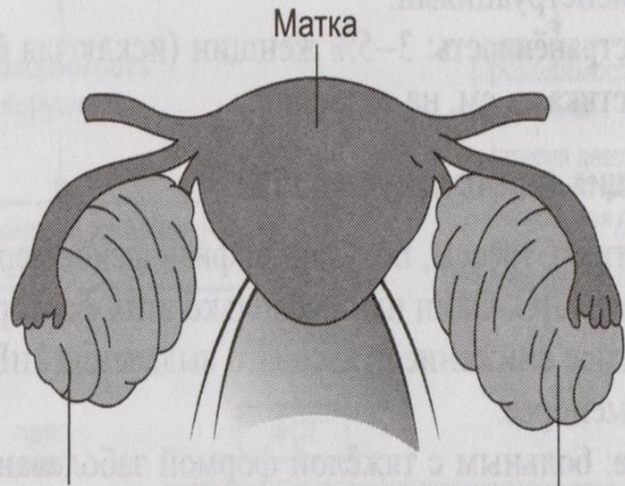


---

- 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



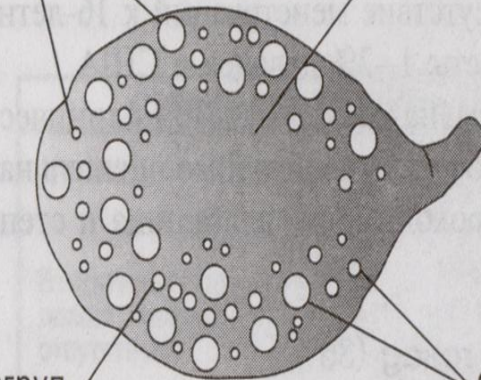
Симметрично увеличенные яичники (в 2–5 раз больше нормальных)

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

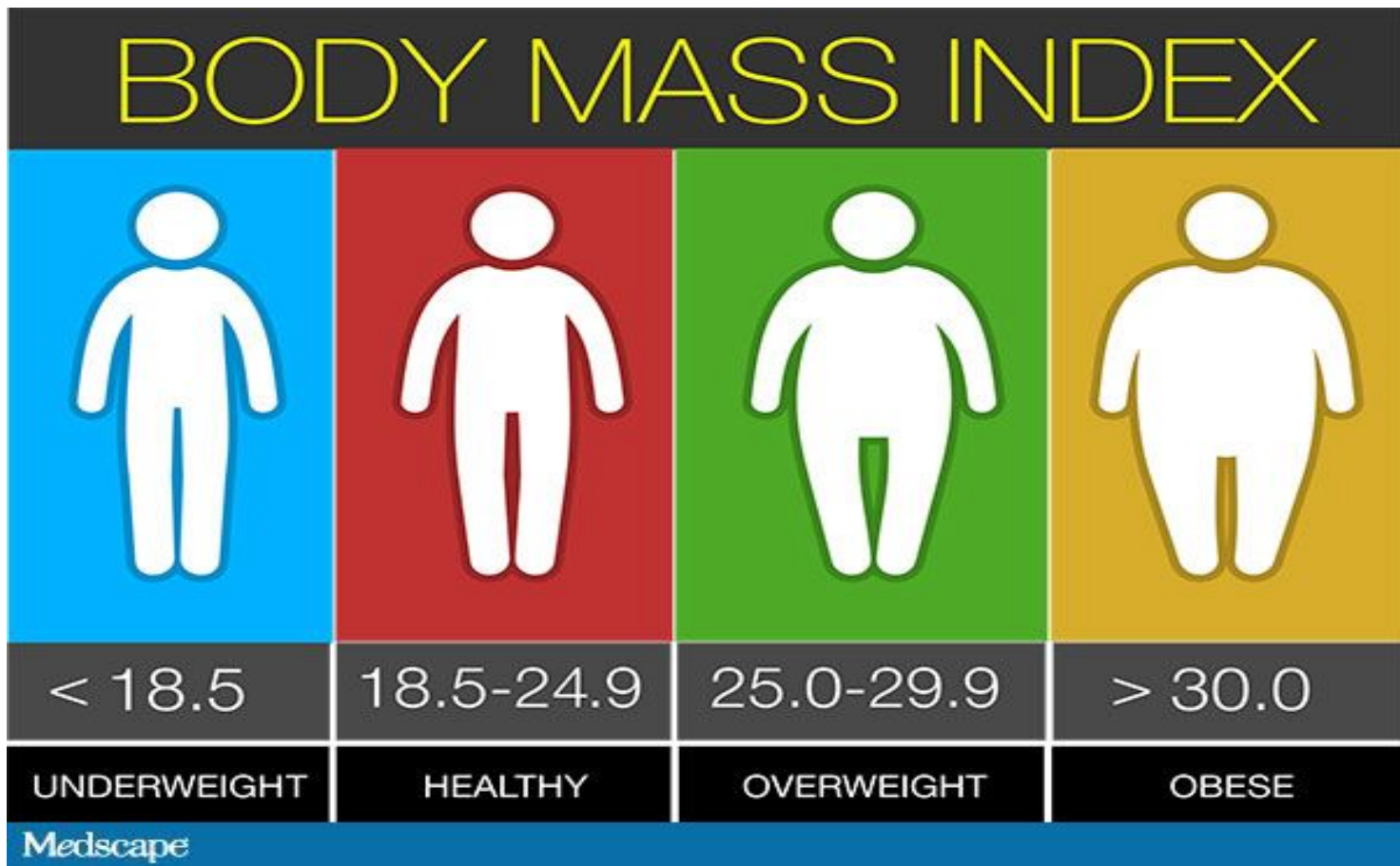
# Проблемы, связанные с СПКЯ



---

- 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<sub>СВ</sub>, 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<sub>общий</sub> ↑, Т<sub>свободный</sub> ↑
- ДЭА-С, 17-ОНП, ТТГ и Т<sub>4</sub>, 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)

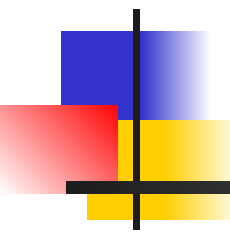
## Сенситайзеры инсулина

- 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



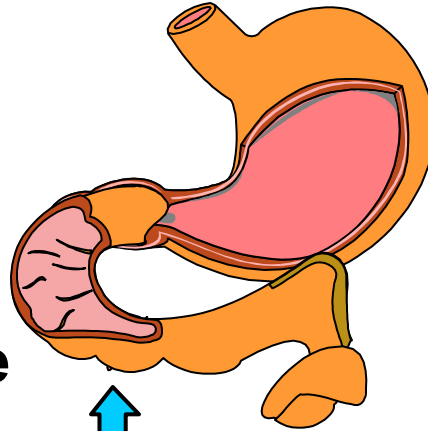
- Усиление

гликолиза в стенке тонкой кишки

- Усиление транспорта глюкозы в

гепатоциты  
• Подавление глюконеогенеза

**ЖКТ**



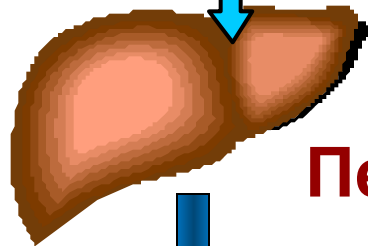
- Транспорт и утилизации глюкозы



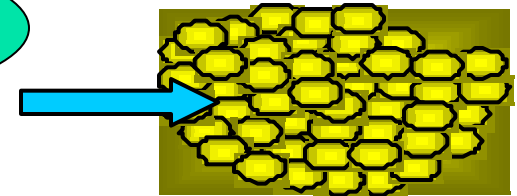
**Мышцы**



**СИОФОР®**

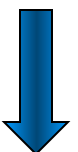


**Печень**



**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

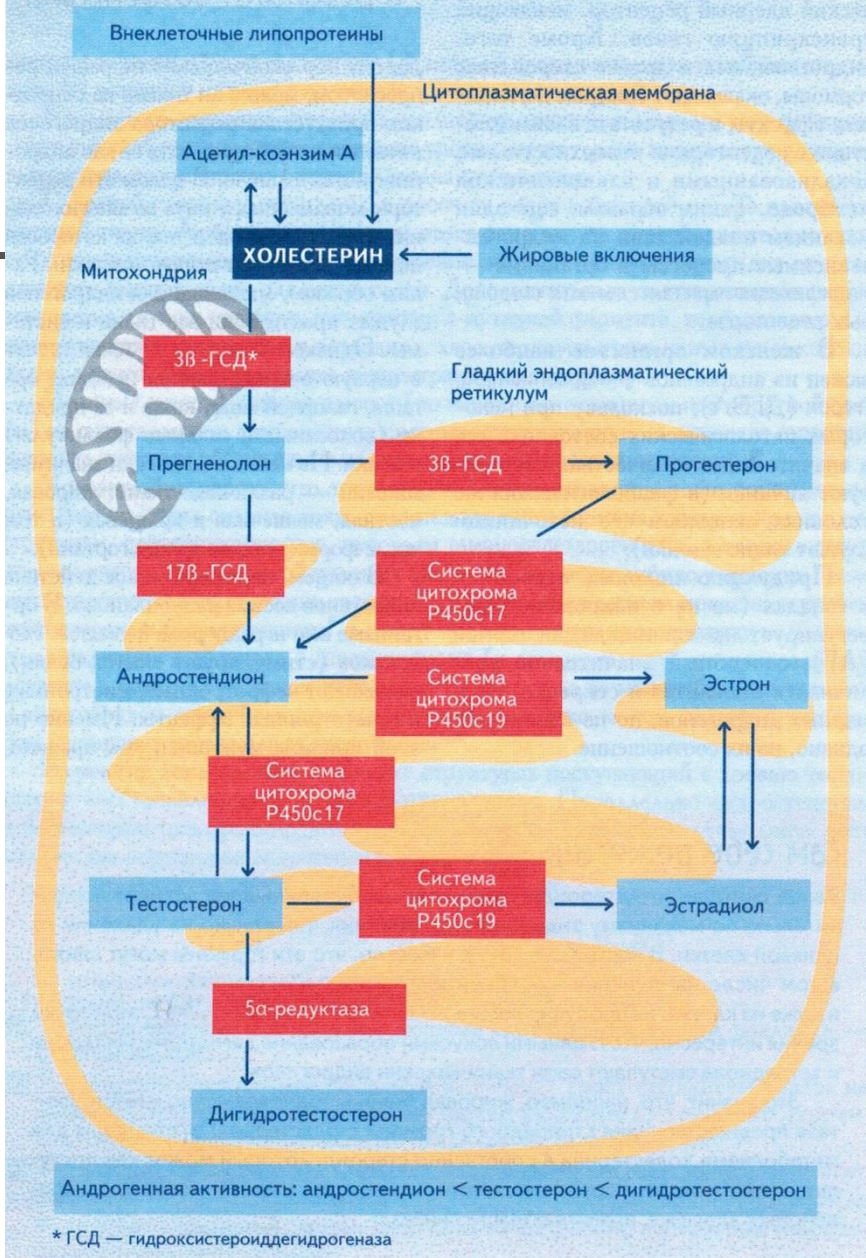
# Использование метформина безопасно при беременности

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

---

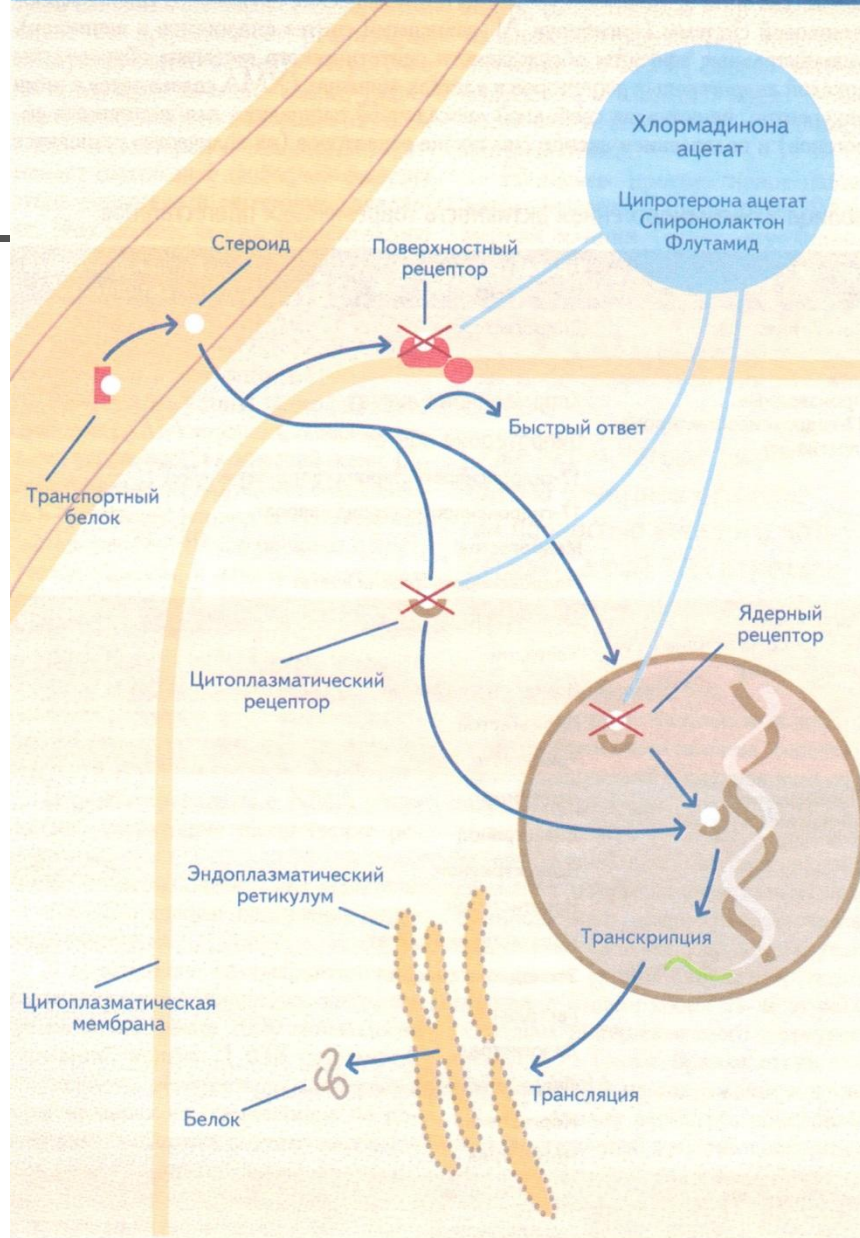
- Не отмечено увеличения частоты прерывания беременностей при использовании метформина
- Врожденных аномалий не наблюдалось, отрицательного влияния на развитие плода и новорожденного не обнаружено
- Отмечено снижение прибавки веса во время беременности при использовании метформина
- Реже гипогликемия, 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



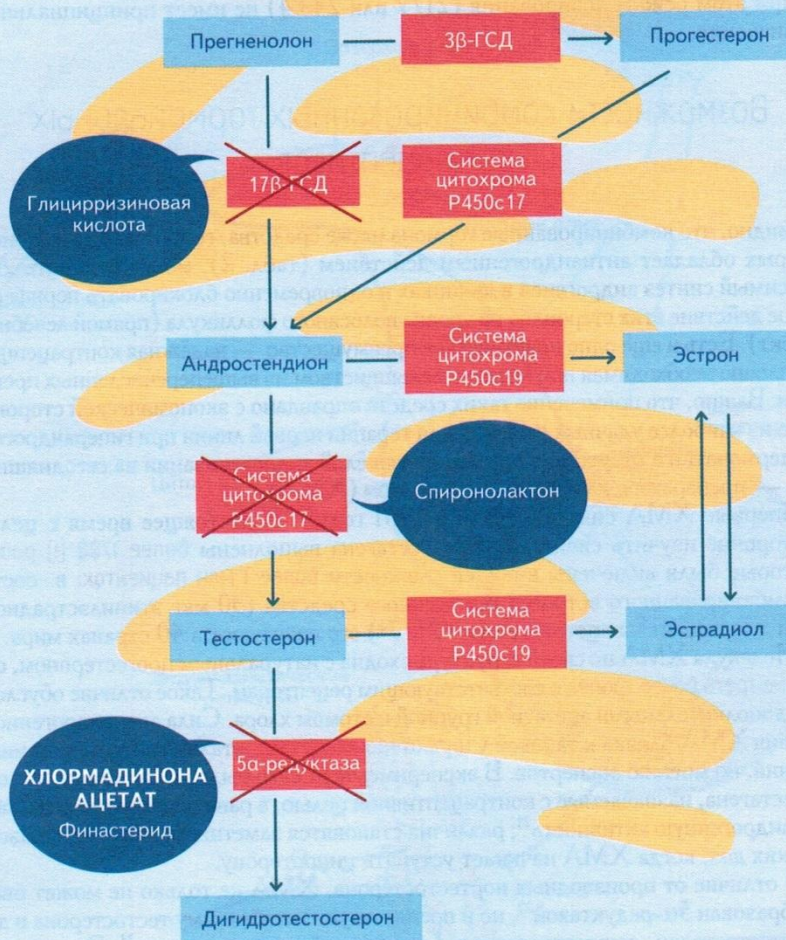


Антиандрогенная терапия: точки приложения — рецепторы



# Антиандрогенная терапия: точки приложения — ферменты

Гладкий эндоплазматический ретикулум

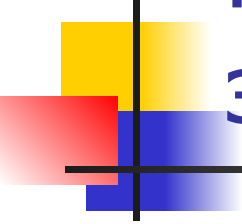




# Лечение гирсутизма

---

- 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 $\alpha$ -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)

---

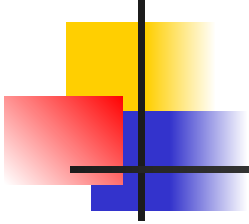
- ГК – первая линия терапии симптомов ановуляции и гирсутизма. Преимуществ ни одного из ОК не доказано
- Снижение массы тела способствует восстановлению функции яичников при ожирении, при нормальной массе этого эффекта ожидать не следует
- Метформин полезен при диабете и нарушении толерантности к глюкозе,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

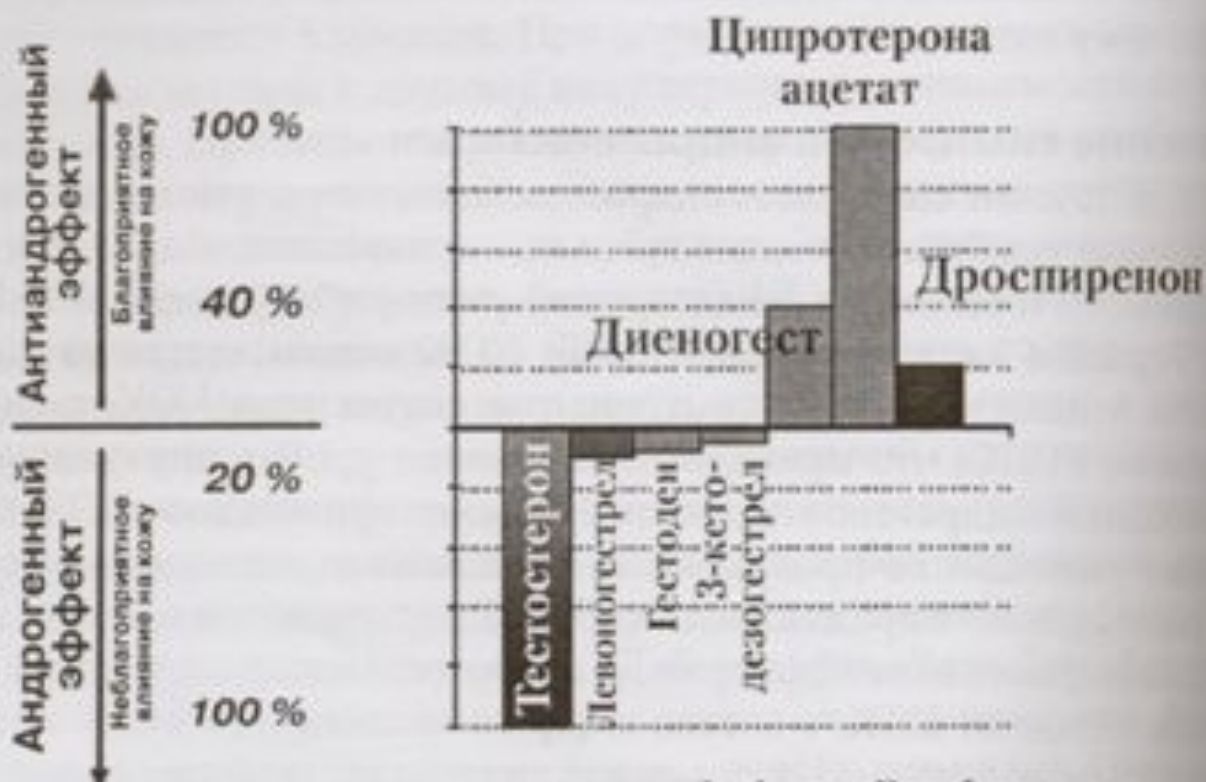
HEALTHY

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