

Синдром поликистозных яичников (овариальная гиперандрогения неопухолевого генеза, синдром Штейна-Левентала)

Лектор

Доцент кафедры госпитальной терапии к.м.н. Янголенко В.В.

ВГМУ, 2014 год

Определение

- СПКЯ (синдром Штейна-Левентала) – мультифакторная гетерогенная патология, характеризующаяся нарушениями менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, кистозными изменениями яичников и бесплодием.

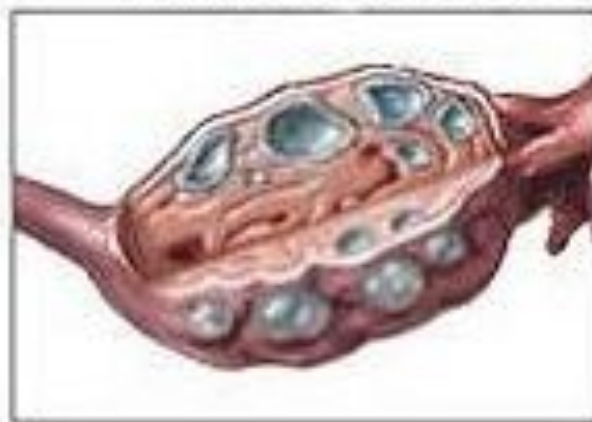
В норме, в течение менструального цикла, в яичниках происходит:

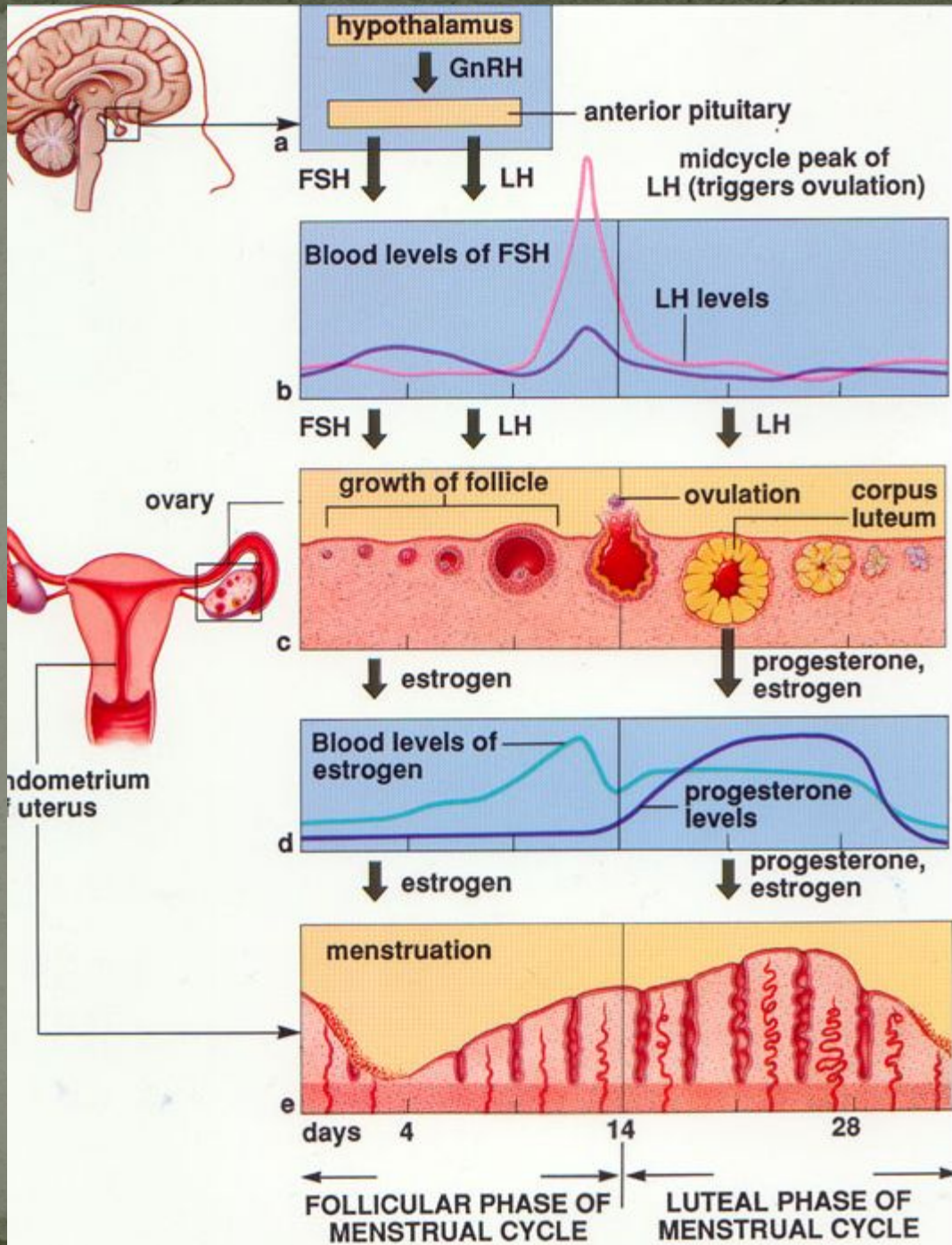
- ежемесячный рост и созревание доминантного фолликула.
- Во время овуляции (14 день цикла при 28 дневном цикле) происходит выход зрелой яйцеклетки.
- В эндометрии матки происходят процессы подготовки к наступлению беременности.
- в течение менструального цикла в яичниках синтезируются и секретятся половые гормоны : эстрогены, прогестины и андрогены.
- Все эти процессы происходят под контролем гормонов гипоталамуса и гипофиза.

Яичники в норме



Поликистоз





Регулярность менструального цикла

- При отсутствии наступления беременности эндометрий матки отторгается, что проявляется менструальными выделениями.
- Менструальный цикл в норме длится от 21 до 35 дней.
- Считается, что 8 циклов из 12 за год сопровождаются овуляцией.
- в течение 2 лет после наступления первой менструации (менархе) нерегулярные менструации могут быть вариантом нормы.
-

Эпидемиология и классификация

- Первичный СПКЯ: - с инсулинорезистентностью
- без инсулинорезистентности
- Вторичный СПКЯ : - гипоталамо-гипофизарный
- надпочечниковый
- около 5-10% (около 105 миллионов женщин) в мире страдают СПКЯ (По данным Population Reference Bureau)

В настоящее время существуют следующие теории патогенеза СПКЯ:

- **Центральная** – связывают с повышенной частотой и амплитудой секреции ЛГ
- **Периферическая** – первичное поражение яичников или надпочечников
- **Инсулиновая** – наличие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.
- Не исключена и генетическая предрасположенность. У родственников больных с СПКЯ чаще встречается СПКЯ, ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия.

Патоморфология

- При СПКЯ не происходит нормального процесса созревания доминантного фолликула
- в яичниках растет множество мелких фолликулов создавая картину мелкокистозных яичников.
- В отсутствии роста доминантного фолликула нарушается процесс овуляции, что служит причиной бесплодия и происходит повышенная андрогенов в яичниках приводя к клинической картине гиперандрогении.

Характеристика менструального цикла при СПКЯ

- Для СПКЯ характерны задержки менструаций больше 35 дней.
- Задержки менструаций до 6 месяцев называются олигоменореей, а отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более называется вторичной аменореей.
- Первичная аменорея (полное отсутствие самостоятельных менструаций к 16 годам) при СПКЯ встречается очень редко, не более чем у 3% больных.
- Вторичная аменорея может сформироваться спустя несколько лет у 17-51% больных СПКЯ.
- Как правило, возраст наступления менархе при СПКЯ своевременный (12-13 лет), менструации в течение первых месяцев или лет могут быть довольно регулярными. Впоследствии наблюдаются задержки менструаций, интервалы между которыми без лечения могут удлиняться, вплоть до развития вторичной аменореи.

У 20-74% больных с СПКЯ менструальный
цикл
не нарушен

- Нарушения цикла не являются облигатным критерием СПКЯ.
- У некоторых женщин при регулярном менструальном цикле может наблюдаться ановуляция или олигоовуляция (редкая овуляция)
- основной жалобой таких пациенток будет бесплодие (первичное или реже вторичное)

Наиболее часто встречающиеся жалобы

ЭТО:

- Постоянная боль внизу живота и/ или в пояснице/в тазовой области (вероятно вследствие сдавления органов малого таза внизу живота и/ или в пояснице/в тазовой области (вероятно вследствие сдавления органов малого таза увеличенными яичниками или вследствие гиперсекреции простагландинов в яичниках и эндометрии)
- Нарушения менструального цикла, масталгия
- Бесплодие
- Избыточный вес, ожирение
- Избыточный рост волос по мужскому типу – гирсутизм
- Акне
- Выпадение волос – алопеция
-

Клиника

- Андрогензависимая дермопатия: гирсутизм, акне, себорея, алопеция
- Висцеральное ожирение или избыточная масса тела
- Нарушение менструального типа: первичная /вторичная аменорея, олиго-, опсомерорея или метроррагии
- Бесплодие
- Двухстороннее увеличение яичников

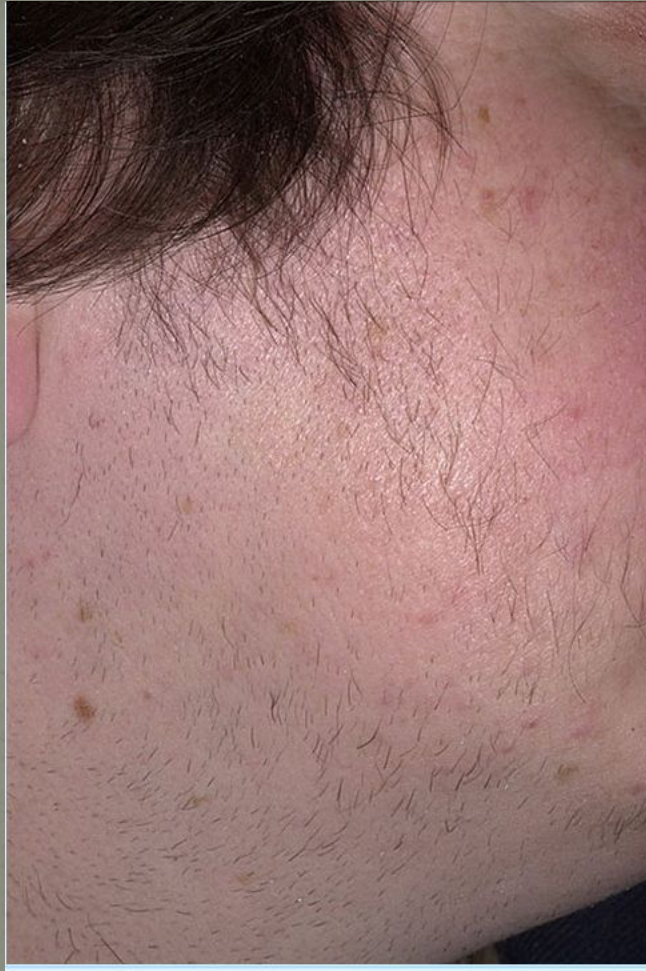
Симптомы гиперандрогении любого генеза:

- Андрогензависимая дермопатия- это избыточный рост терминальных волос в андрогензависимых зонах у женщин по мужскому типу (усы, борода, бакенбарды, зона промежности и внутренней поверхности бедер, «дорожка к пупку»)
- Жирная себорея (салотечение) – это гиперпродукция кожного сала под влиянием избытка андрогенов (лоб, носогубный треугольник, межлопаточное пространство, передняя поверхность грудной клетки, волосистая часть головы)
- Акне – открытые / закрытые комедоны, папулы, пустулы, кисты
- Алопеция – облысение по мужскому типу у женщин (теменно-центральная, височные области)





Гирсутизм



Что такое бесплодие и как часто оно встречается у женщин с СПКЯ?

- Бесплодие — это отсутствие наступления беременности в течение года регулярной половой жизни без предохранения.
- Регулярной половой жизнью считается частота половых актов не менее 2 раз в неделю.
- Первичное бесплодие – это если у женщины ранее никогда не было беременности.
- Вторичное – это если у женщины ранее были беременности вне зависимости от того, чем они закончились (родами или прерыванием).
- Основная причина бесплодия при СПКЯ – это ановуляция.
- Бесплодием страдают до 95% пациенток с СПКЯ, преобладает первичное бесплодие, вторичное бесплодие встречается не более чем у 15% женщин.
- у 5% женщин с СПКЯ возможно наступление самостоятельной беременности без лечения.
- Также у женщин с СПКЯ часто наблюдается самопроизвольное прерывание беременности в I триместре.

Избыточная масса тела и ожирение имеется у 50-80% женщин с СПКЯ.

- У многих женщин увеличение массы тела предшествует клиническим проявлениям СПКЯ.
- Оценку избыточного веса и ожирения проводят по индексу массы — ИМТ.
- Индекс массы тела это соотношение веса к росту в метрах в квадрате. ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² считается избыточным весом, от 30 и выше ожирением.
- Распределение жира по андроидному типу с преимущественным отложением жира в области передней брюшной стенки. Ожирение тесно связано с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Выраженность инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ и ожирением выше, чем у женщин с СПКЯ и нормальной массой тела. При осмотре инсулинорезистентность проявляется черным акантозом (*acanthosis nigricans*) - гиперпигментированными участками в местах повышенного трения кожи: в паховой и подмышечной области, под молочными железами, на складках кожи локтей и пальцев (встречается в 1-3% случаев.)
- Избыточный вес и ожирение приводят к более высокой частоте нарушений углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, сахарный диабет), нарушениям липидного обмена, высокой частоте артериальной гипертензии, атеросклероза сосудов.

Диагностика

Для СПКЯ нет характерных лабораторных признаков.

По сути анализы необходимы для исключения других заболеваний и состояний.

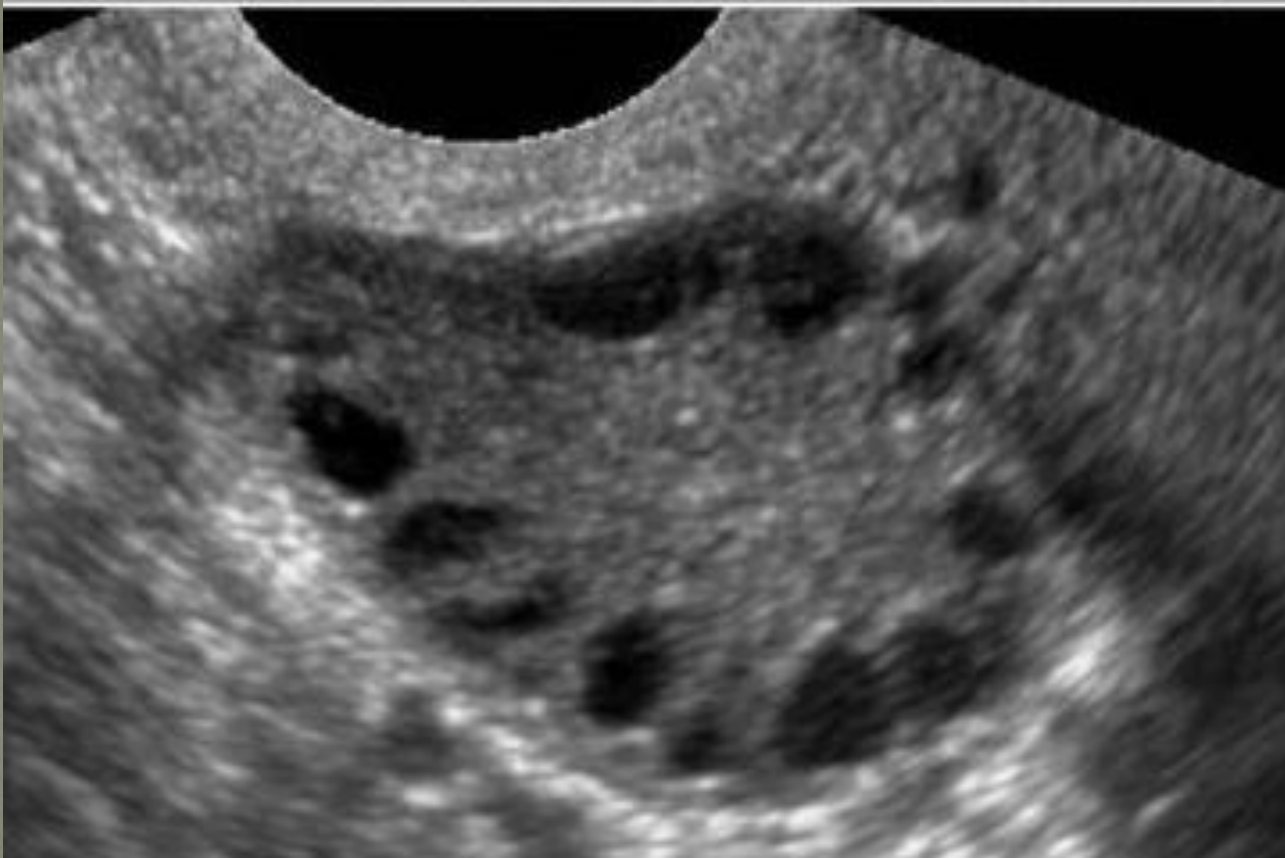
оценивают наличие овуляции?

- Наиболее *точный и информативный метод* это УЗИ в динамике в течение менструального цикла, которое позволяет оценить размеры доминантного фолликула и овуляцию.
- Базальная термометрия. Может проводиться пациенткой самостоятельно. В день овуляции подъем температуры должно быть не менее $0,4^{\circ}\text{C}$ и плато должно держаться не менее 14 дней. Ошибка метода составляет около 50%. Прием препаратов прогестерона влияет на результаты этого теста.
- Тесты на овуляцию. Работают как тесты на беременность, реагируют на уровень ЛГ. Информативность невысокая.

Лабораторно-инструментальная диагностика

- Определение уровня половых гормонов на 3-5 день менструального цикла.
- ↑ тестостерона (3-7 нмоль / л), ↓ глобулин связывающих половых гормонов (↓зонмоль / л), эстрадиол - норма
- ↑ ЛГ / ФСГ
- УЗИ-признаки СПКЯ на 20 -24-й день цикла (гипоплазия матки, ↑ яичники ≥ 9 смз, кисты яичников ≥ 8 диаметром не менее 10мм, гиперэхогенная строма $\geq 25\%$ объема яичников, утолщенная капсула яичников)
- Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия
- Базальная термометрия :монофазная или с выраженной недостаточностью 2-й фазы
- Умеренное повышение ПРЛ
- МРТ головы для исключения пролактиномы
- ПТТГ (75 г глюкозы) – пре-диабет 5% больных
- ИРИ(иммунореактивный инсулин) ≥ 13 мкЕД / л натощак и ≥ 40 мкЕД / л через 2 часа после приема 75 г глюкозы (инсулинорезистентность)

УЗИ органов малого таза с вагинальным датчиком: по периферии яичников множество неовулированных фолликулов до 10 мм, объем яичников увеличен



Дифференциальная диагностика

- общий тестостерон, ГСПГ(СССГ), 17-ОН прогестерон :для исключения ВДКН
- ПРЛ :исключение гиперпролактинемии
- ТТГ: исключение нарушений функции щитовидной железы
- ДГЭА-сульфат :исключение опухолей надпочечников
- Ранее использовавшийся критерий диагностики в виде повышение уровня ЛГ или соотношения ЛГ/ФСГ в настоящее время не используется. Но определять уровень ЛГ, ФСГ нужно для исключения других заболеваний, сопровождающихся нарушениями цикла (гипергонадотропный, гипогонадотропный гипогонадизм).
- свободный кортизол в суточной моче: исключение гиперкортицизма (по показаниям)
- уровня СТГ, ИФР-1 в крови:и сключение акромегалии (по показаниям)

Диагностические критерии СПКЯ

- По принятому в 2003 году в Амстердаме под эгидой ASRM и ESHRE консенсусе, предлагается ставить диагноз СПКЯ при налии как минимум **2 из 3 диагностических критериев** в отсутствии других причин гиперандрогении:
 - 1) олиго- или ановуляция
 - 2) лабораторные или клинические проявления гиперандрогении
 - 3) УЗИ признаки поликистозных яичников

Диагноз СПКЯ — это «Диагноз исключения»:

- *Заболевание может не сопровождаться УЗИ-признаками изменения структуры яичников и наоборот обнаружение при УЗИ поликистозных яичников не является основанием для установления диагноза СПКЯ.*
- После сбора жалоб и клинического осмотра следующим этапом является исключения других заболеваний сопровождающихся схожей клинической картиной и признаками гиперандрогении.

Лечение

Цели лечения женщин с СПКЯ, не планирующих беременность:

- лечение гирсутизма, акне, нарушений менструального цикла
- оценка и уменьшение факторов риска развития ассоциированных заболеваний

Риск- ассоциированные СПКЯ заболевания

- гиперплазия гиперплазия эндометрия гиперплазия эндометрия и рак эндометрия
- Рак молочной железы;
- Ожирение;
- Инсулинорезистентность Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа;
- повышенное артериальное давление;
- Тромбозы, тромбозы, тромбозы, тромбозы вследствие повышения свёртываемости крови;
- Дислипидемия Дислипидемия Сердечно-сосудистые заболевания Дислипидемия Сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда Дислипидемия Сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, инсульт.
- повышенный риск выкидыша повышенный риск выкидыша или преждевременных родов повышенный риск выкидыша или преждевременных родов, невынашивания беременности.

Лечение женщин, планирующих беременность.

- при наличии инсулинорезистентности лечение начинается с назначения сенситайзеров инсулина.
- Отсутствие эффекта является показанием для комбинированной консервативной терапии, включающей применение антиандрогенов и стимуляторов овуляции.

Снижение инсулинорезистентности и гиперинсулинемии

- **Метформин** («Сиофор») 500,850 или 1000 мг * 2 раза / сутки натощак и перед сном 3- 6 месяцев или **Орлистат** («Ксеникал») 120 мг / сутки во время еды или после еды 3 раза сутки 3 – 6 месяцев или **Сибутрамин** («Меридиа») 10 мг 1 раз / сутки в любое время 3 – 6 мес. При отсутствии снижения массы тела на 2 кг за 1 месяц, дозу увеличить до 15 мг / сутки.

+

- **Дидрогестерон** («Дюфастон») 10 мг * 2 раза / сутки в любое время с 16-го по 25-й день цикла 3-6 месяцев или **прогестерон** («утрожестан», «прожестожель») 100 мг * 3 раза / сутки с 14-го или 16-го дня менструального цикла 3 – 6 месяцев.

Лечение при гирсутизме при нарушении соотношения ЛГ / ФСГ в отсутствие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии

- Этинилэстрадиол / ципротерон 35 мкг / 2 мг * 1 раз в сутки с 5-го по 21-25-й день менструального цикла 3-6 месяцев + ципротерон 10 мг * 1 раз / сутки с 5-го по 19-й день менструального цикла или 50 -100 мг * 1 раз / сутки с 5-го по 14-й день менструального цикла 3- 6 мес.
- или
- Этинилэстрадиол / диеногест 30 мкг / 3 мг * 1 раз / сутки с 1-го-5-го по 21-й- 25-й день менструального цикла 3 – 6 месяцев
- или
- Спиринолактон (верошпирон) 150 – 200 мг *1 раз / сутки с 14-го по 26-й день цикла 3 – 6 месяцев

Лечение при нарушении соотношения ЛГ / ФСГ в отсутствии ожирения , инсулинорезистентности и гиперинсулинемии

- Этинилэстрадиол/ левоноргестрел («микрогенон», «регивидон») 30 мкг /50мкг *1 раз в сутки с 1-го по 6-й день цикла 3- 6 месяцев + Этинилэстрадиол/ левоноргестрел 40 мкг / 70 мкг *1 раз в сутки с 7-го по 11-й день месяца 3 – 6 месяцев + Этинилэстрадиол/ левоноргестрел («Минисистон») 30 мкг /125мкг *1 раз в сутки с 12-го по 21-й день месяца 3 – 6 месяцев
- ±
- Плацебо внутрь 1 табл. 1 раз * в сутки с 22-го по 28-й день менструального цикла 3- 6 месяцев
- или
- Этинилэстрадиол/ дезогестрел (« Марвелон») 30 мкг /150мкг *1 раз в сутки с 1-го по 21-й день менструального цикла 3- 6 месяцев

Лечение вторичной гиперпролактинемии

- Бромокриптин 2,5 мг или 4 мг перед сном вместе с приемом пищи 3 месяца
- Cabergoline 0,25 мг 2 раза в неделю 3 месяца или
- Каберголин 250 – 500 мкг * 1 – 2 раза в неделю 3 месяца
- Haloperidol 5 – 10 мг 2 раза в день 3 месяца или
- Хинаголид 25 – 75 мкг / сутки в течение 3 месяцев

Противосудорожные препараты

- Карбамазепин 200 – 400 мг * 2 раза в сутки 3 – 6 месяцев
- Или
- Ламотриджин 50 – 100 мг * 2 раза в сутки 3 – 6 месяцев
- Или
- Фенитоин внутрь 0,5 – 1 табл. 1-2 раза в сутки 3 – 6 месяцев
- Показания: пароксизмальная активность головного мозга при ЭЭГ
- Цель назначения: нормализация регуляции эндокринной системы в ЦНС

бесплодии (под контролем УЗИ)

- Кломифен 50 -150 мг * 1 раз в сутки с 5-го по 9-й день цикла не более 3 -5 циклов
- Или
- Аналоги ЛГ и ФСГ - менотропины (Меногон, Пергонал, Хумегон) внутримышечно 75 – 150 МЕ * 1 раз в сутки с 3-го дня менструального цикла до размера доминантного фолликула 18 мм
- Или
- Фоллитропин-альфа подкожно 75 – 150 МЕ * 1 раз в сутки с 3-го дня менструального цикла до размера доминантного фолликула 18 мм

После окончания курса:

- Гонадотропин хорионический внутримышечно 5000 -10 000 МЕ однократно
- При ЛГ ≥ 15 МЕ / л : трипторелин внутримышечно на 21-й день менструального цикла
- + (по окончании курса)
- Фоллитропин-альфа подкожно 75 – 150 МЕ * 1 раз в сутки с 3-го дня *последующего* менструального цикла до размера доминантного фолликула 18 мм
- + (по окончании курса)
- Гонадотропин хорионический внутримышечно 5000 -10 000 МЕ однократно

Хирургическое лечение

- показано при неэффективности консервативной терапии
- эндоскопические методы (лапароскопия) с электрокаутеризацией поликистозных яичников
- Эффективность оперативного лечения СПКЯ наиболее высока по сравнению с другими методами лечения

Прогноз

- Благоприятный
- Ремиссия 95% случаев

Приложение

Современные эстроген / гестагенные препараты (Контрацептивы)

Низкодозированные противозачаточные средства

Название	Состав	Примечания
Зоэли	Номегэстрола ацетат 2,50 мг; Эстрадиола гемигидрат 1,55 мг.	Новый монофазный препарат, содержащий гормоны, аналогичные естественным.
Клайра	Эстрадиола валерат 2 мг; Диеногест 3 мг.	Новый трехфазный препарат. Максимально подходит к естественному гормональному фону женщины.
Джес	Этинилэстрадиол 20 мкг; дроспиренон 3 мг.	Монофазный препарат. Обладает анти-андрогенным (косметическим) эффектом.
Джес Плюс	Этинилэстрадиол 20 мкг; дроспиренон 3 мг; кальция левомефолат 451 мкг.	Новый монофазный препарат + витамины (фолаты). Обладает анти-андрогенным (косметическим) эффектом.
Димиа	Этинилэстрадиол 20 мкг; дроспиренон 3 мг.	Монофазный препарат. Аналог Джес .
Минизистон 20 фем	Этинилэстрадиол 20 мкг; левоноргестрел 100 мкг.	Новый монофазный препарат.
Линдинет-20	Этинилэстрадиол 20 мкг; гестоден 75 мкг.	Монофазный препарат.
Логест	Этинилэстрадиол 20 мкг; гестоден 75 мкг.	Монофазный препарат.
Новинет	Этинилэстрадиол 20 мкг; дезогестрел 150 мкг.	Монофазный препарат.
Мерсилон	Этинилэстрадиол 20 мкг; дезогестрел 150 мкг.	Монофазный препарат.

Высокодозированные противозачаточные средства

Название	Состав	Примечания
Ярина	Этинилэстрадиол 30 мкг, дроспиренон 3 мг.	Монофазный препарат последнего поколения. Обладает анти-андрогенным (косметическим) эффектом.
Ярина Плюс	Этинилэстрадиол 30 мкг, дроспиренон 3 мг, кальция левомефолат - 451 мкг.	Монофазный препарат последнего поколения, содержащий витамины (фолаты). Обладает анти-андрогенным (косметическим) эффектом.
Мидиана	Этинилэстрадиол 30 мкг, дроспиренон 3 мг.	Новый монофазный препарат. Аналог Ярины .
Три-Мерси	Этинилэстрадиол 30 мкг, дезогестрел 125 мкг.	Трехфазный препарат последнего поколения.
Линдинет-30	Этинилэстрадиол 30 мкг, гестоден 75 мкг.	Монофазный препарат.
Фемоден	Этинилэстрадиол 30 мкг, гестоден 75 мкг.	Монофазный препарат.
Силест	Этинилэстрадиол 30 мкг, норгестимат 250 мкг.	Монофазный препарат.
Жанин	Этинилэстрадиол 30 мкг, диенгест 2 мг.	Монофазный препарат. Обладает анти-андрогенным (косметическим) эффектом.
Силует	Этинилэстрадиол 30 мкг, диенгест 2 мг.	Новый монофазный препарат. Аналог Жанина .
Жанеттен	Этинилэстрадиол 30 мкг, диенгест 2 мг.	Новый монофазный препарат. Аналог Жанина .
Минизистон	Этинилэстрадиол 30 мкг, левоноргестрел 125 мкг.	Монофазный препарат.
Регулон	Этинилэстрадиол 30 мкг, дезогестрел 150 мкг.	Монофазный препарат.
Марвелон	Этинилэстрадиол 30 мкг, дезогестрел 150 мкг.	Монофазный препарат.
Микрогинон	Этинилэстрадиол 30 мкг, левоноргестрел 150 мкг.	Монофазный препарат.
Ригевидон	Этинилэстрадиол 30 мкг, левоноргестрел 150 мкг.	Монофазный препарат.
Белара	Этинилэстрадиол 30 мкг, хлормадинон ацетат 2 мг.	Новый монофазный препарат. Обладает анти-андрогенным (косметическим) эффектом.

Гестагенные противозачаточные средства (« мини- пили»)

Диане-35	Этинилэстрадиол 35 мкг; ципротерона ацетат 2 мг.	Монофазный препарат с анти-андрогенным (косметическим) эффектом.
Хлое	Этинилэстрадиол 35 мкг; ципротерона ацетат 2 мг.	Монофазный препарат. Аналог Диане-35 .
Беллуне-35	Этинилэстрадиол 35 мкг; ципротерона ацетат 2 мг.	Новый монофазный препарат. Аналог Диане-35 .
Демулен	Этинилэстрадиол 35 мкг; этинодиола диацетат 1 мг.	Монофазный препарат.

Благодарю за внимание!