

Синдром поликистозных яичников



Определение

СПКЯ - гетерогенное заболевание, характеризующееся гиперандрогенией, ановуляцией и эхографическими признаками ПКЯ.

СПКЯ - наиболее частая причина эндокринно-метаболических нарушений у женщин репродуктивного возраста.

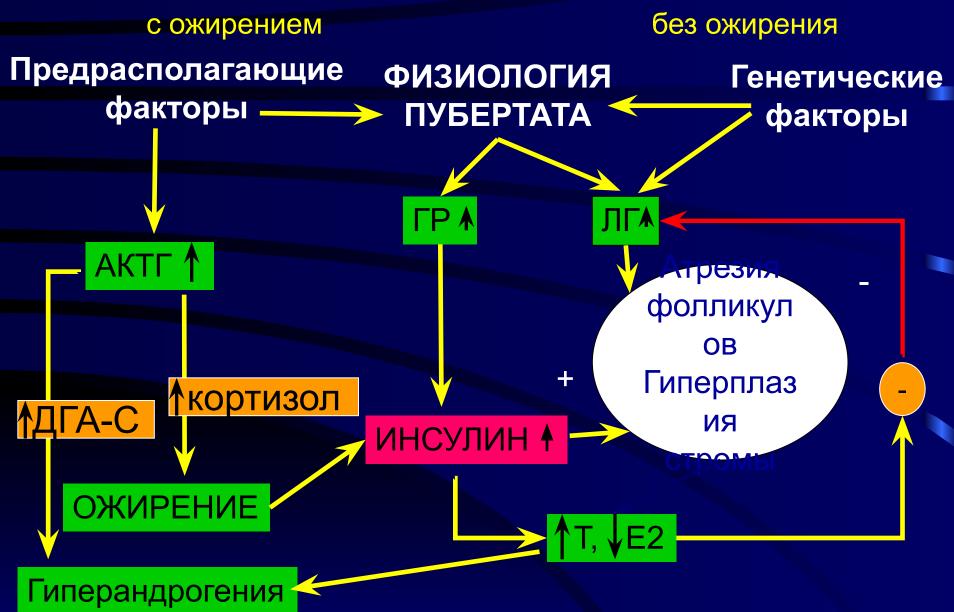
Эпидемиология

- 8 16 % в популяции
- 20 25 % среди причин женского бесплодия
- 70 75 % в структуре ановуляторного бесплодия
- 65 70 % среди причин андрогензависимых дерматопатий

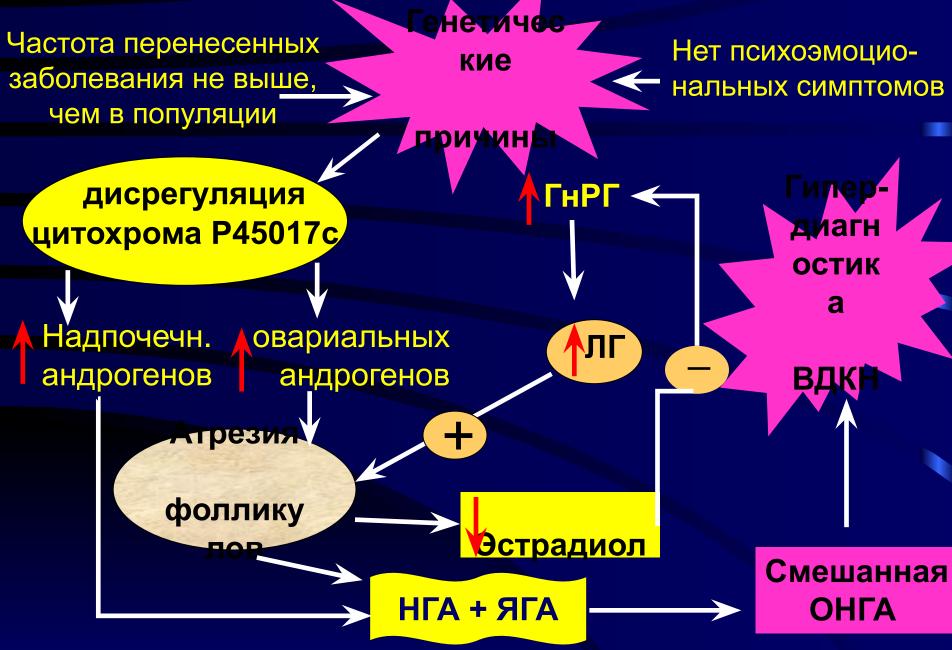
Механизмы функциональной овариальной гиперандрогении

Атрезия фоликулов Гиперандрогения Экстраовариальные Генетические факторы: источники (инсулин, жировая дисрегуляция Повышение цитохрома ткань ...) P 450c17 синтеза овариальных андрогенов Повышение Повышенный чувствительности тека клеток уровень ЛГ ИЛИ к норм. уровню ЛГ

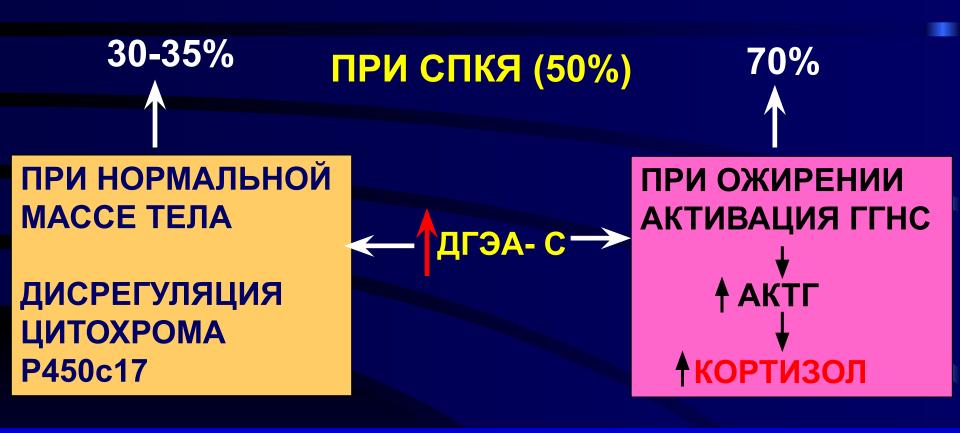
Патогенез СПКЯ при гиперинсулинемии (теория центрального генеза)



Патогенез СПКЯ у пациенток с норм. м. тела



Механизмы надпочечниковой гиперандрогении



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ СРЕДОВЫЕ

Частота инсулинорезистентности

При нормальной массе от 30 до 60 %

При ожирении 80-90%





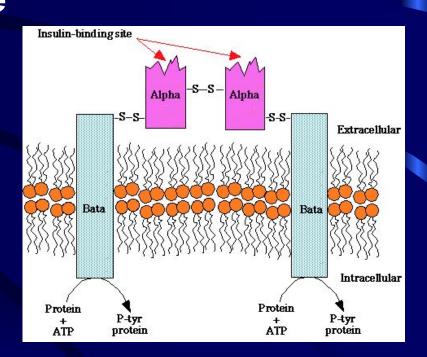
Роль инсулина в патофизиологии СПКЯ



Патогенез инсулинорезистентности

Генетический дефект

- Аутофосфорилирование серина вместо тирозина в структуре инсулинового рецептора
- Гиперфосфорилирование и активация цитохрома P450c17



Механизмы инсулинорезистентности при СПКЯ

- Серин фосфорелирование инсулин. рецепторов
- Пострецепторные нарушения передачи сигнала
- Нарушение метаболизма инсулина в печени
- Нарушение секреции инсулина подж. железой
- Периферическая инсулинорезистентность (следствие гиперандрогении)
- Ожирение

ГИПЕРИНСУЛИНЕМИ Я

<u>Клиническая картина СПКЯ</u>

- ❖ Нарушение менструального цикла с менархе (78%)
- Хроническая ановуляция (90%)
- Тирсутизм с менархе (58%)
- Ожирение с менархе (5 3%)

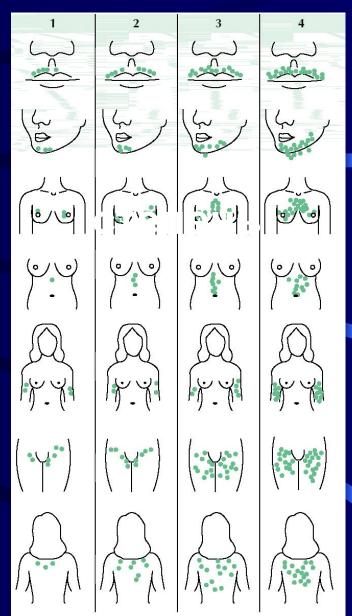
Гирсутизм

Увеличение роста стержневых волос в областях, чувствительных к андрогенам



Шкала Ferriman - Gallwey

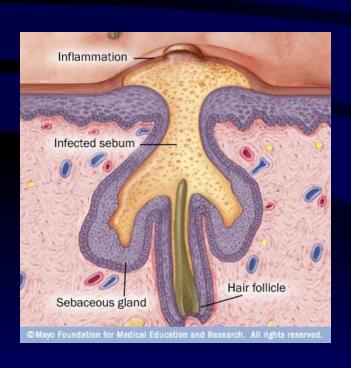
- < 7 баллов нормальная оволосения
- 8 12 пограничная
- > 12 избыточная



Scoring systems can assess the severity of hirsutism. The Ferriman-Gallwey model quantitates the extent of hair growth in nine key anatomic sites (seven of them are shown). Hair growth is graded using a scale from 0 (no terminal hair) to 4 (maximal growth), for a maximum score of 36. A score of 8 or more indicates the presence of androgen excess. (Adapted from Moncada E. J Clin Endocrinol Metab. 1970¹ and Ferriman D, Gallwey JD. J Clin Endocrinol Metab. 1961.²)

Акне (угревая сыпь)

Воспаление сальных желез, характеризующееся появление папул и пустул.





Клинические признаки инсулинорезистентности

- Висцеральный тип ожирения
- Нигроидный акантоз
- Выраженный гирсутизм



Диагностические критерии

Stein и M. Leventhal (1935)

- 1. Большие склерокистозные яичники
- 2. Аменорея или менструации с промежутками 3 месяцев и более,
- 3. Бсплодие
- 4. Гирсутизм
- 5. Ожирение





В 1984 году на одном из заседаний ВОЗ был предложен и утвержден термин «Синдром поликистозных яичников»

National Institutes of Health (1990)

- Гиперандрогения и/или гиперандрогенемия
- Хроническая ановуляция
- Исключение другой патологии

УЗИ и морфологическое подтверждение как необходимое условие было отвергнуто

Европейские критерии

- Клинические симптомы (нарушение менструального цикла, ановуляция, бесплодие, гирсутизм)
- Эхографические признаки ПКЯ

Присутствие биохимических маркеров не обязательно



Роттердамский консенсус (2003)

European Society for Human Reproduction and Embryology American Society for Reproductive Medicine

- 1. Олиго-/ановуляция
- 2. Гиперандрогения и/или гиперандрогенемия
- 3. Поликистозные яичники

Достаточно наличие двух пунктов и исключение родственной патологии

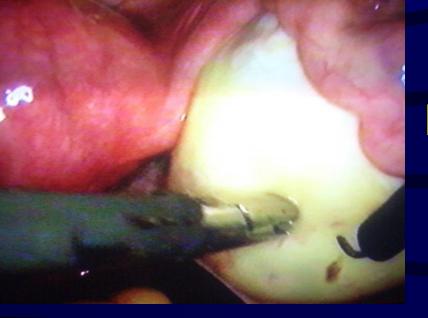


Androgen Excess Society (2006)

- 1. Гиперандрогения (гирсутизм и/или гиперандрогенемия)
- 2. Овариальная дисфункция (олиго-, ановуляция и/или поликистозные яичники)
- 3. Исключение родственной патологии

Распространенность

- По критериям NIH частота СПКЯ составляет 4 8 %
- Сравнение критериев NIH и Роттердамского консенсуса показало, что последний увеличивает процент постановки диагноза СПКЯ женщинам, имеющих гирсутизм или олигоменорею, на 20 60 %
- По данным УЗИ частота ПКЯ (РСО) в общей популяции женщин составила 21 22 %. Только у каждой четвертой из них диагностируется симптомокомплекс СПКЯ (РСОS)



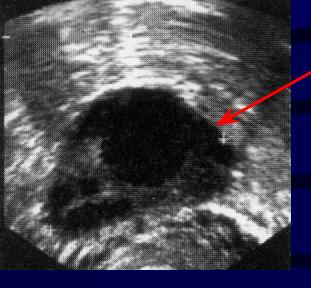
Критерии диагностики

для практической работы

Наличие 2-х из трех критериев При искличении других причин формирования ПКЯ

Роттердамский консенсус 2003 г.

- **∕**олиго/ановуляция
- **∕**гиперандрогения
- **∕**эхографические признаки ПКЯ



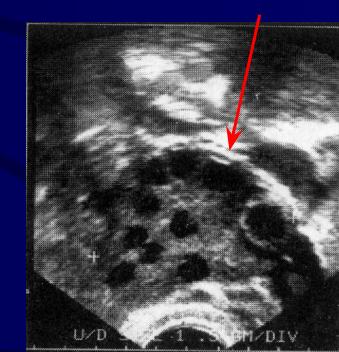
Норма Доминантный фолликул

Эхографические критерии ПКЯ:

- •Объем яичников более 10 см3, за счет гиперэхогенной стромы
- Наличие более 10-12 фолликулов диаметром менее 10 мм
- Усиленный кровоток и обильная сосудистая сеть в строме (при доплерометрии)



ПКЯ



Цветовое доплеровское картирование

- Пульсационный индекс и индекс резистентности значительно ниже, а пиковая систолическая скорость кровотока значительно выше, чем в нормальных яичниках
- Диференциальная диагностика СПКЯ и МФЯ (ПИ < 1,2)
- Прогнозирование риска развития СГЯ при индукции овуляции гонадотропинами



Мультифолликулярные яичники

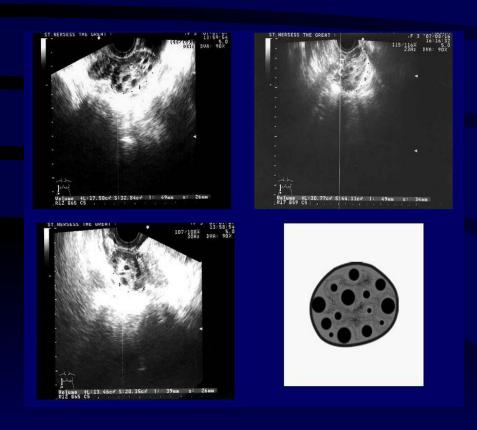
- Нормальная картина у девочек в период препубертата
- На фоне гестационной, лактационной аменореи
- На фоне медикаментозной менопаузы
- При гипогонадотропных формах аменореи

Отсутствует увеличенная в объеме гиперэхогенная строма

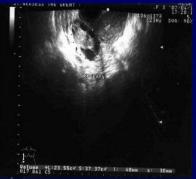
Типы ПКЯ в зависимости от расположения фолликулов

Диффузное

Периферическое











Два типа ПКЯ в зависимости от расположения фолликулов по отношению к строме независимо от длительности ановуляции (данные УЗИ и лапароскопии)



«овулирующие ПКЯ»

II тип ПКЯ чаще при ожирении

Биохимические критерии диагностики СПКЯ



1	ЛГ > 10, ЛГ/ФСГ	>2,5	65%
	Тестостерон	>2,5 нмоль/л	91%
	Пролактин		31%
L	ДГЭА-С		49%
	ПССГ	ИСА	98%
7	7		

Скрининг неклассической формы ВДКН

По уровню 17-НР выявляется у 1-10% пациенток с гиперандрогенемией (этнические различия). У 90% пациенток с ВДКН повышены базальные концентрации 17-НР более 2 нг/мл в преовуляторном периоде (Azziz R. et al., 1999, 2007, Moran C et al, 2000). Использование пробы с дексаметазоном не применяется для скрининга. Уровень 17-НР менее 2 нг/мл исключает ВДКН. Проба с АКТГ при 17-НР более 2 нг/мл – повышение значения до 10-12 нг/мл через 30-60 мин после введения АКТГ диагностирует ВДКН.

Глюкозотолерантный тест

В норме через 2 ч. после приема 75 г глюкозы исследуемые показатели соответствуют исходным данным

Показатель

Инсулинорезистентность

НТГ

ИНСД

Базальный уровень глюкозы

N- 4,5 ммоль/л

норма

норма

повышен

Базальный уровень инсулина

N - 7 мМЕ/л

норма

норма

повышен

(> 12, 2 мМЕ/л)

Стимулированный уровень глюкозы

норма

повышен

Стимулированный уровень инсулина

повышен

повышен

ГТТ не ! проводить

Критерии диагностики инсулинорезистентности

Наличие в анамнезе гестационного диабета

Висцеральное ожирение при ИМТ > 26, ОТ/ОБ > 0,85 «Нигроидный акантоз»

Гиперинсулинемия после нагрузки глюкозой

Инсулин натощак более 12,2 мМЕ/л

Индекс HOMA > 2,5

Индекс Caro < 0,33

Клинические признаки

Биохимические признаки

Homeostasis model assessment: инсулин х глюкозу натощак 22,5

Глюкоза натощак инсулин

СПКЯ – диагноз исключения

ВДКН, синдром Кушинга, гиперпролактинемия, андрогенсекретирующие опухоли

Реже: опухоли гипофиза, гипоталамической области, кровоизлияния, инфекционнотоксическое воздействие,

лучевое поражение головного мозга,

Врожденная дисфункция коры надпочечников

- □ Вирильная форма (21-гидроксилаза)
- □ Гипертензивная (11β-гидроксилаза)
- □ Сольтеряющая (3β-ол-дегидрогеназа)

- Врожденная (классическая) форма
- Пубертатная форма
- Неклассическая форма

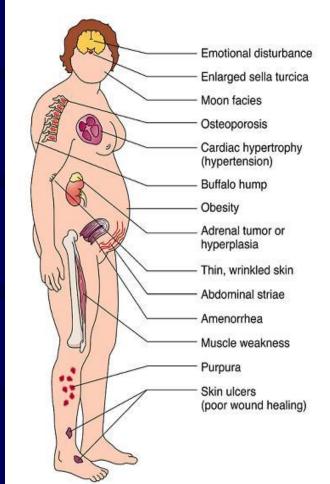
Функциональные пробы

- Проба с дексаметазоном (малая проба Лиддла)
- о Снижение показателей 17-ОНП, ДГЭА-С на 75 %
- о Снижение показателей на 25 % Отрицательная проба
- Проба с синактеном (АКТГ)
- о Повышение 17-ОНП более чем в 5 раз Повышение концентраций андрогенов (ДГА-С и тестостерона) более чем на 50 %

Синдром Иценко -Кушинга

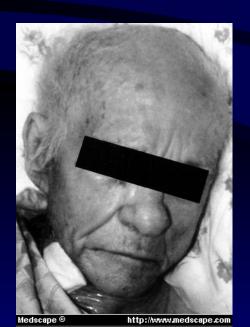
- Нарушение обмена нейротрансмиттеров
- Повышенный синтез кортиколиберина и АКТГ
- Нарушение пульсирующей секреции гонадолиберина
- ПКЯ

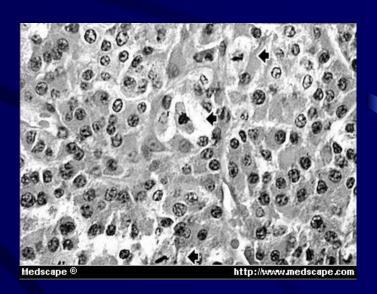




Андрогенпродуцирующая опухоль

- Внезапное начало заболевания
- Быстрое прогрессирование клинической симптоматики
- Развитие сначала аменореи, дефеминизации, а затем вирилизации





Дифференциально-диагностические критери ВДКН и СПКЯ при норм. массе тела

Показатель	ВДКН	СПКЯ	
Морфотип	Интерсексуальный	Женский	
Гирсутизм	II-III степень	Скудный	
Менструальная функция	Неустойчивый, реже «нестойкая» олигоаменорея	Олигоаменорея	
Генеративная функция	Невынашивание 90% Бесплодие 10%	Бесплодие I – 90% Невынашивание 10%	
ТФД	НЛФ, периодически ановуляция	Ановуляция, периодически СЛНФ	
ДГЭА-С	Повышен 100%	Повышен у 30%	
УЗИ	Норм или МФЯ	ПКЯ І тип у 70%	

Дифференциально-диагностические критерии ПКЯ на фоне МС и СПКЯ с ожирением

Показатель	Вторичные ПКЯ	СПКЯ	
Нарушение МЦ	Вторично на фоне прибавки массы тела	С менархе у 40% после замужества	
Гирсутизм	На фоне прибавки массы тела	С менархе	
Генеративная функция	Бесплодие II – 80%	Бесплодие I – 98%	
ТФД	Ановуляция после периода регулярных овуляторных циклов	Ановуляция с менархе	

Метаболическая терапия І этап



Рационально

e



Физические

питание

нагрузки

Фармакотера

Поведенческ

ая

ПИЯ

терапия

Хирург.

методы





Повышение чувствительности периферических тканей к инсулину

Метформин (Сиофор, Глюкофаж)
1500 мг в сутки 6 месяцев, в том
числе и на фоне стимуляции
овуляции

Лекарственная терапия ожирения

Меридиа — ускорение наступления насыщения, усиление термогенеза и расхода энергии



Орлистат (Ксеникал) – ингибитор желудочно-кишечных липаз, препятствует расщеплению и всасыванию жиров



БодимариН — способствует разрушению и полному выведению жиров

На фоне проведения метаболической терапии строгая контрацепция

1.



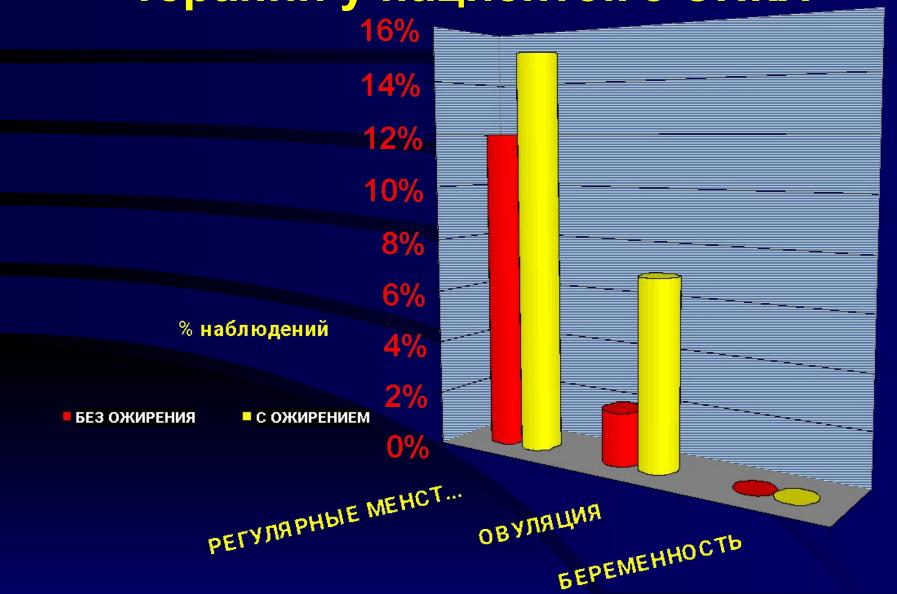
Джес



Регуляция цикла – гестагены с 16 по 25 день м.ц.

Верошпирон 100 мг/сут – антиандрогенное действие

Эффективность метаболической терапии у пациенток с СПКЯ



На основании анализа содержания СЭФР с характеристиками СПКЯ выделены факторы риска развития СГЯ

- ☐ І ТИП ПКЯ ДИФФУЗНОЕ РАСПОЛОЖЕНИЕФОЛЛИКУЛОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К СТРОМЕ
- □ ВЫСОКИЕ УРОВНИ ЛГ (более 15 мМЕ/л)
- □ ОБЪЕМ ПКЯ БОЛЕЕ 20 см³
- □ КОЛИЧЕСТВО ФОЛЛИКУЛОВ БОЛЕЕ 15
- □ ПСС КРОВОТОКА ПО ДАННЫМ ЦДК > 70 см/с
- □ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Стимуляция овуляции с учетом выделенных факторов риска СГЯ

Высокий риск СГЯ

а ГнРГ (Люкрин-депо), Марвелон в пролонгированном режиме (ребаунд эффект), хирургическое лечение

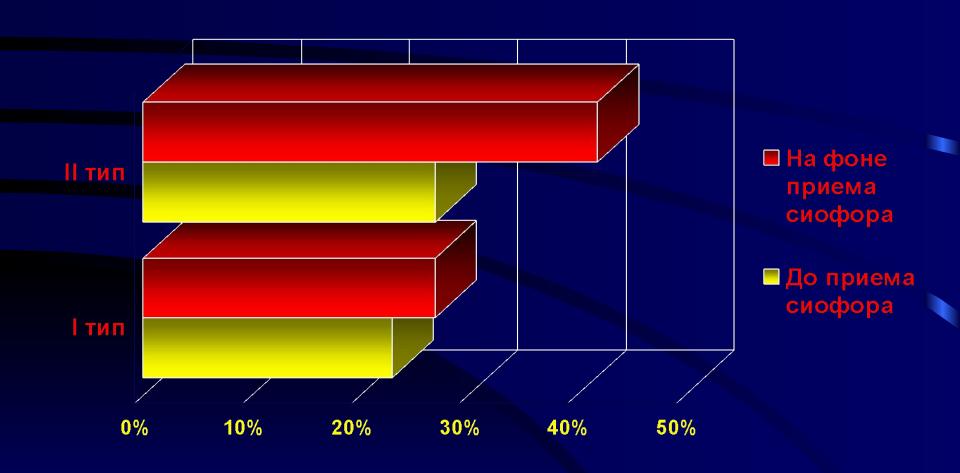
Незначительный риск СГЯ Кломифен 50-100 мг, Гонадотропины рФСГ (Пурегон только при II типе ПКЯ - 4- 6 циклов)

> пациенток на фоне Метформина

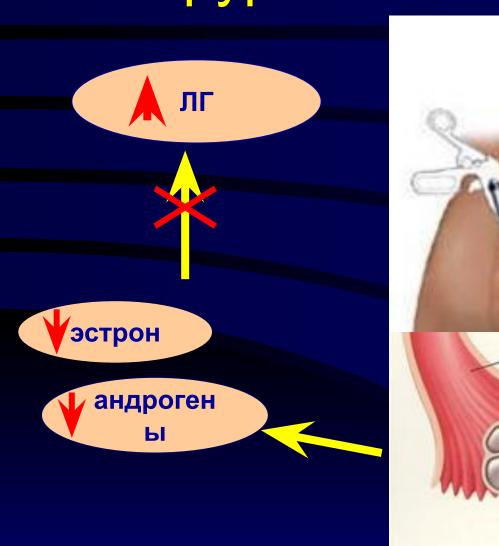
> > массе тепа)

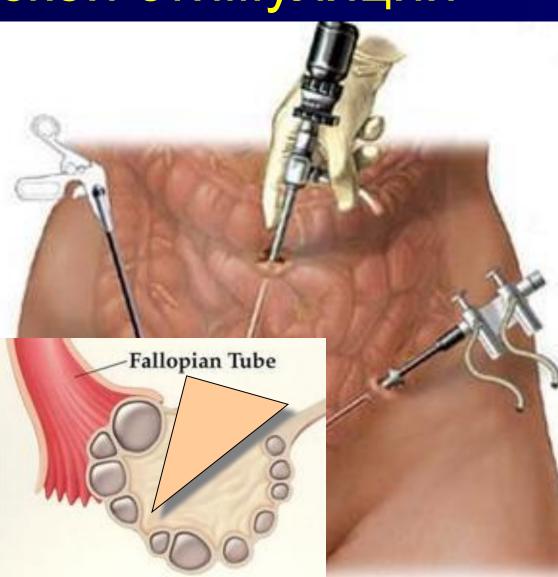
При Прл – парлодел 1,25-2,5 мг/с При ДГЭА-С (при норм.

Эффективность консервативных методов стимуляции овуляции в зависимости от типа ПКЯ (ср. возраст 23±1,8 лет)



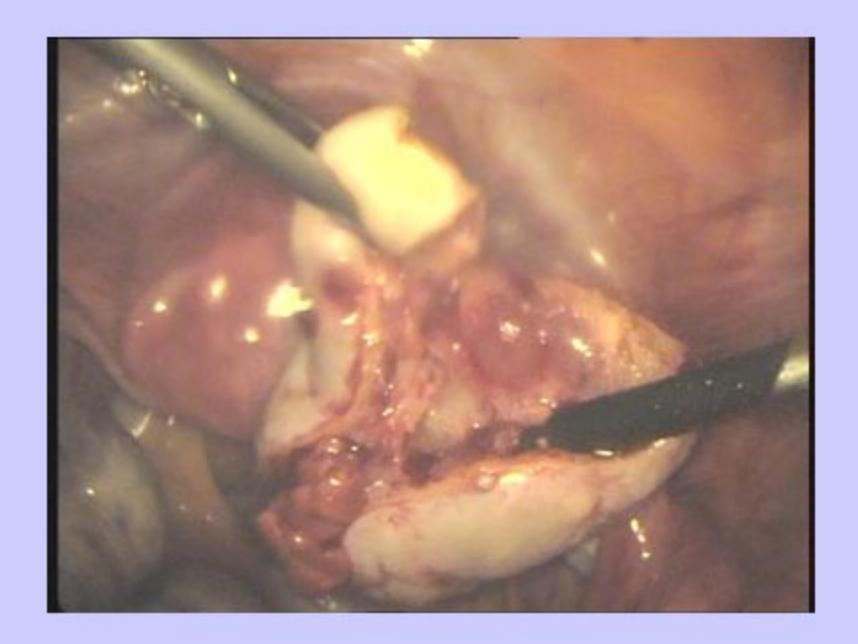
Механизм действия хирургической стимуляции



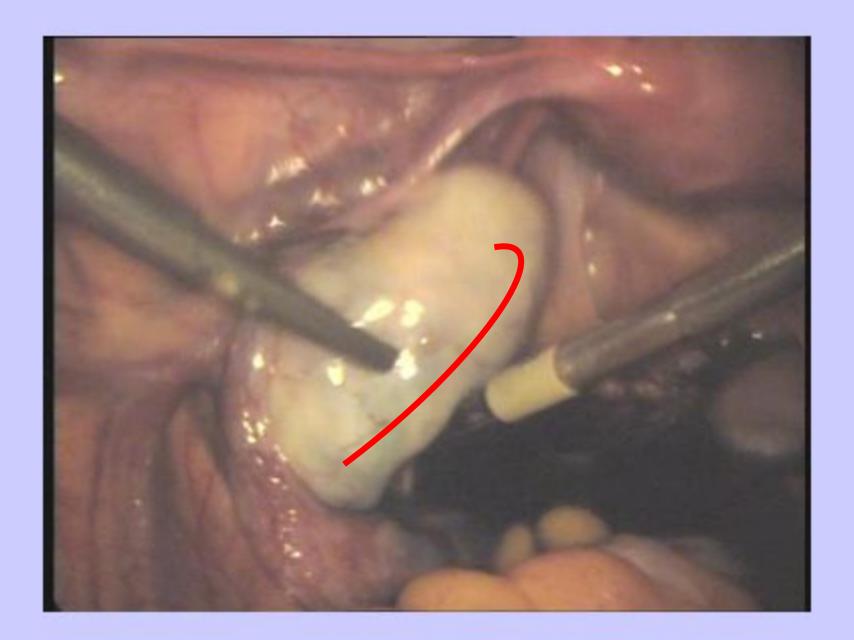


Этапы КРЯ



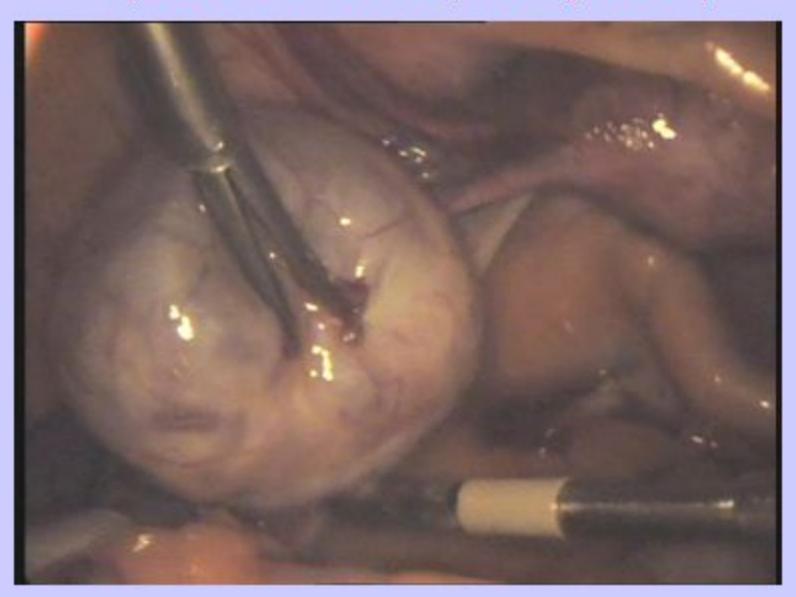


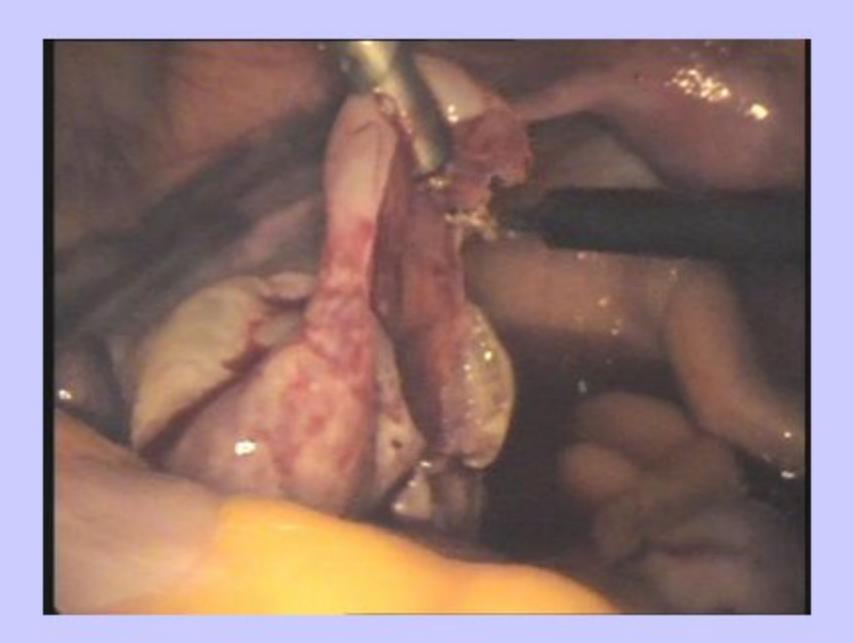


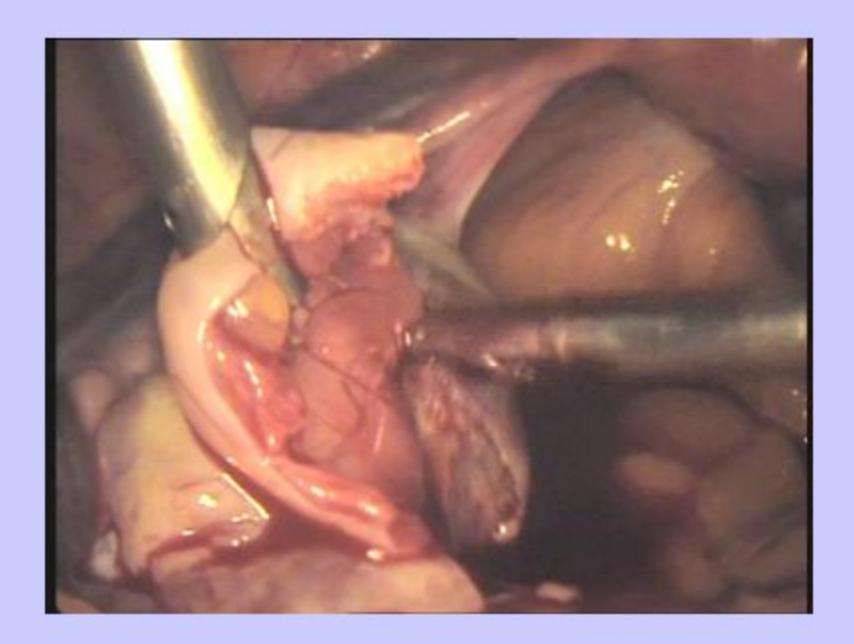




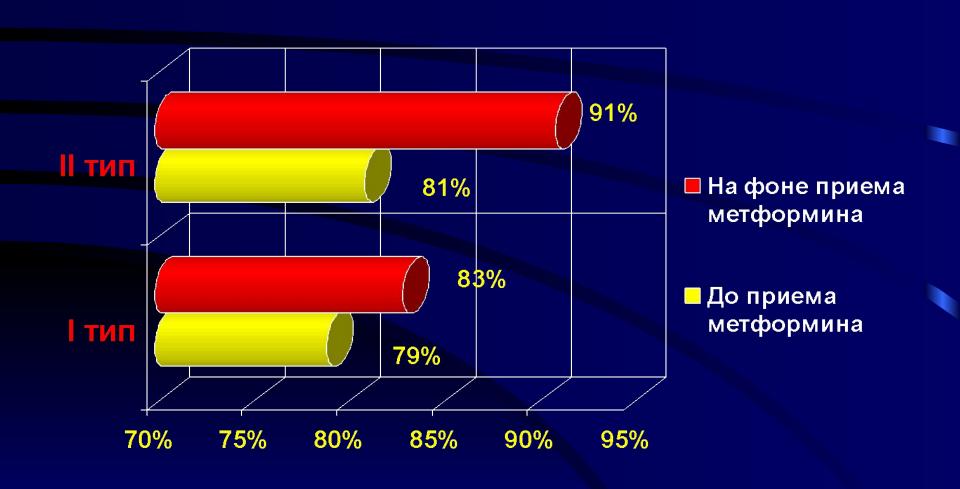
Текалютеиновая киста при І типе ПКЯ (эндогенная гиперстимуляция)

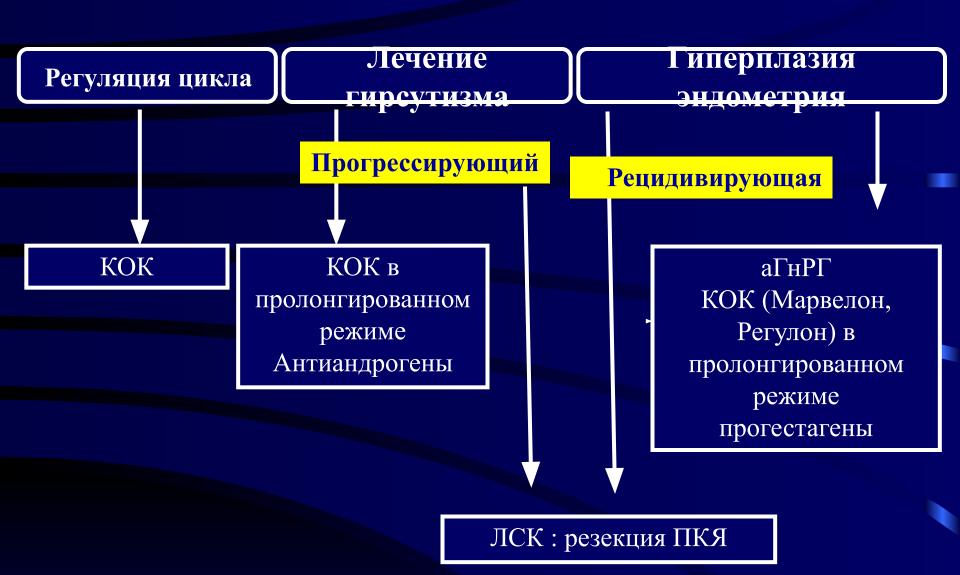






Эффективность хирургической стимуляции овуляции в зависимости от типа ПКЯ





Заключение

- □Эфективность различных методов стимуляции овуляции выше при ІІ («классическом») типе ПКЯ
- □Метформин результаты консервативных и хирургических методов стимуляции овуляции
- □Риск СГЯ 💢 пациенток с І типом ПКЯ; при уровне ЛГ
 - > 15 ME/л; гиперинсулинемии и высоких концентрациях СЭФР
- □У пациенток в возрасте старше 35 лет все методы лечения бесплодия мало эффективны







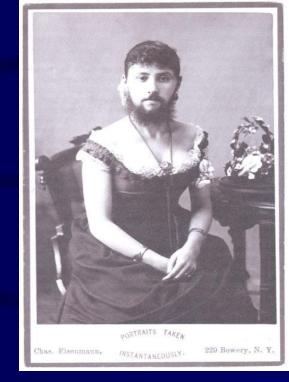
Лечение андрогензависимых дерматопатий





Гирсутизм

Увеличение роста стержневых волос в областях, чувствительных к андрогенам

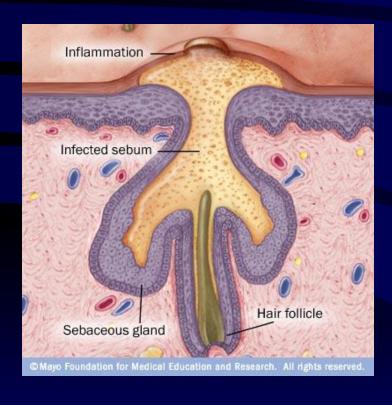






Акне (угревая сыпь)

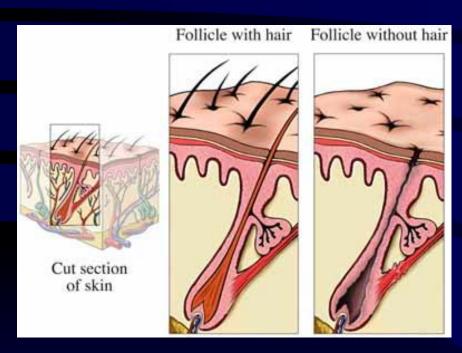
Воспаление сальных желез, характеризующееся появление папул и пустул.





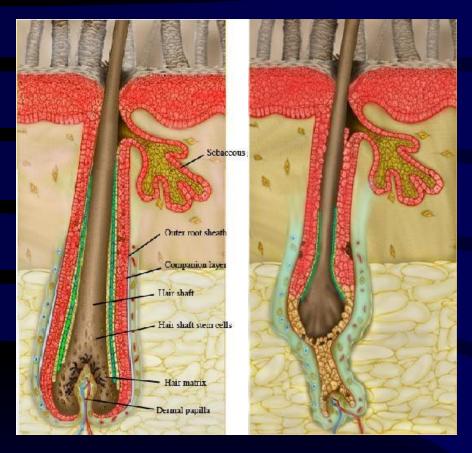
Аллопеция

Патологическое выпадение волос по мужскому типу





Фазы роста волоса







Анаген

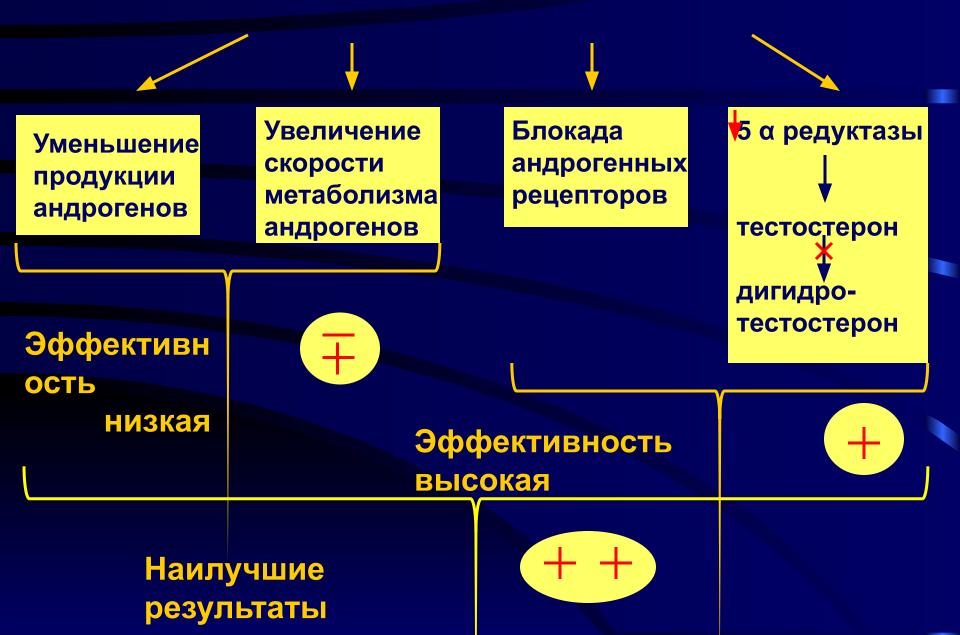
Катаген

Телоген

Поздний телоген

Гормональнозависимый рост

Лечение андрогензависимых дерматопатий

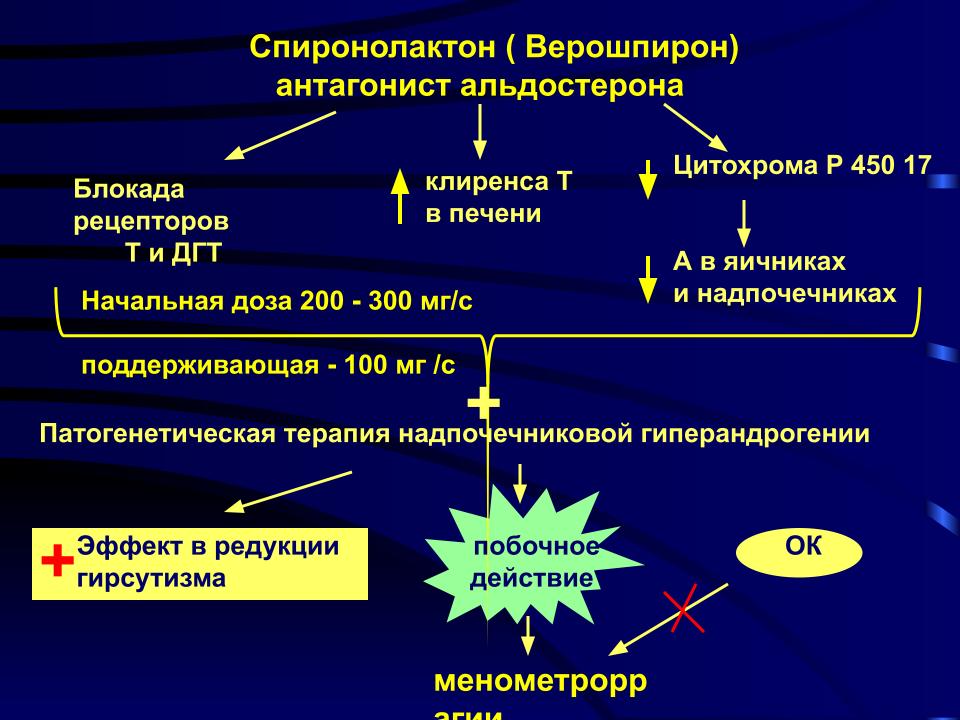


Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в пролонгированном режиме



- •Наиболее популярная терапия
- •Эффективность больше зависит от длительности приема ОК
- •При выраженном гирсутизме на I этапе (6 мес) комбинировать с блокаторами А-рецепторов

Препарат	Механизм действия	Режим приема	Побочные эффекты
Андрокур	Периферический	100 - 50 - 10 мг/с	
(ципротерон-	блокатор	с 5 по 14 д. ц.	
ацетат)	А- рецепторов		Аменорея
		Комбинировать	1
		с ЭЭ или КОК	
		с 5 по 25 д. ц.	
Диане - 35	блокатор	с 5 по 25 д.ц.	Метаболические
(2 мг ЦА +	А- рецепторов +	🚹 эффекта при 🛨	
35 мкг ЭЭ)	за счет Эстр.	Андрокур 10-30	ИР → ГИ
	уровень ПССГ	МГ	
		с 5 по 14 д. ц.	ΓA [⊭]







Лечение дерматопатий у пациенток с классической формой ВДКН (тенденция к гипогонадотропизму)



Гирсутизм III ст, тяжелые формы Акне: на фоне дексаметазона 0,5 мг/сут І этап - Джес 18 мес + Флутамид 250 мг 6 мес, 125 мг 6 мес

II этап – отмена ОК, поддерживающая терапия - Верошпирон 100 мг/с + дексаметазон 0,25 мг/с 4 мес тестирование овуляции, контроль 17-ОП, далее Джес

У пациенток с НК-ВДКН – ГК не целесообразны (только при планировании беременности). Выраженный гирсутизм не характерен, рекомендован прием Джес

Акне легкой и умеренной формы - Джес

→ удовлетворительный результат

Лечение дерматопатий у пациенток с Метаболическим синдромом

Гирсутизм III ст, тяжелые формы Акне: на фоне комплексной метаболической терапии (Сиофор)
I этап – Ярина в пролонгированном режиме или Джес + Флутамид 250 мг 6 мес, 125 мг 6 мес → удовлетворительный результат

II этап – Джес до планирования беременности

Гирсутизм I-II ст и Акне легкой и умеренной формы Джес

Без нормализации массы тела лечение недостаточно эффективно!

Лечение дерматопатий у пациенток с СПКЯ (большая частота инсулинрезистентности!)

Гирсутизм III ст, тяжелые формы Акне: на фоне комплексной метаболической терапии (Сиофор) І этап – Ярина (Жанин) в пролонгированном режиме + Флутамид 250 мг 6 мес, 125 мг 6 мес → удовлетворительный результат. При отсутствии эффекта - КРЯ

II этап – Джес до планирования беременности

Гирсутизм I-II ст и Акне легкой и умеренной формы Джес

Верошпирон в сочетании с Яриной или Джес не назначать – ↑ риск менометроррагий!

Лечение идиопатических форм гирсутизма, акне Причины – нарушение периферического метаболизма андрогенов на уровне рецепторов Нет избыточной продукции андрогенов)

Обследование: УЗИ на 21 день цикла, гормоны крови 4-5 день цикла: ЛГ, ФСГ для исключения гипофункции яичников, Т, 17-ОП, Прл, ТТГ, ОГТТ.

Гирсутизм III ст, тяжелые формы Акне: І этап - Джес 18-24 мес + Флутамид 250 мг 6 мес, 125 мг 6 мес → удовлетворительный результат

II этап – отмена ОК поддерживающая терапия Верошпирон 100 мг/сут 4 – 6 мес, тестирование овуляции

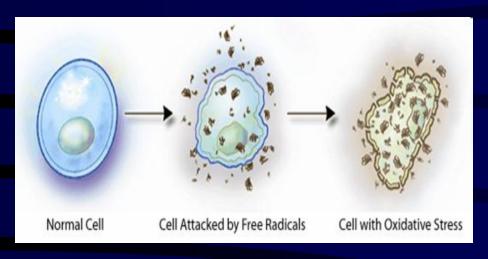
Гирсутизм, Акне легкой и умеренной формы - Джес

Оксидантный (окислительный) стресс

развивается при любом заболевании и даже у здоровых людей при воздействии факторов внешней среды



Что происходит в наших клетках под влиянием токсинов?







ПМС

Ротвеллер

Гептрал- активное вещество (адеметионин) осуществляет внутриклеточную детоксикацию, нейтрализуя, свободные радикалы.

- Стимулирует синтез эндогенных детоксикантов.
- Способствует более быстрому эффекту основной терапии: 800 мг/сут в течение 4 недель 2 раза в год



ВЫВОДЫ по антиандрогенной терапии

- Любая антиандрогенная терапия эффективна при длительном применении!
- Результатом длительного использование ОК с антиандрогенным действием (3 - 4 года) являются инволютивные процессы в периферических рецепторах → нет рецидива дерматопатий в течении года отмены
- При выраженном гирсутизме на первом этапе эффективно комбинированное использование антиандрогенных препаратов различного механизма действия
- Рекомендуются различные методы эпиляции, эффективность,
 которых повышается на фоне приема антиандрогенов

исключить инсулинрезистентность!

ВЫВОДЫ по антиандрогенной терапии

- Любая антиандрогенная терапия эффективна при длительном применении
- У не рожавших пациенток с ВДКН рекомендуются ОК последнего поколения (Джес), Ярина, Жанин в пролонгированном режиме 12-24 мес
- •Далее 3-6 мес антиандрогены периферического действия с тестированием овуляции (баз температура, УЗ мониторинг)
- <u>● При выраженном</u> гирсутизме на первом этапе эффективно комбинированное использование антиандрогенных препаратов различного механизма действия
- •При выраженном гирсутизме рекомендуются различные методы эпиляции, эффективность, которых повышается на фоне антиандрогенной терапии

исключить инсулинрезистентность!



Либидо, сексуальность и антиандрогенная терапия?!

