

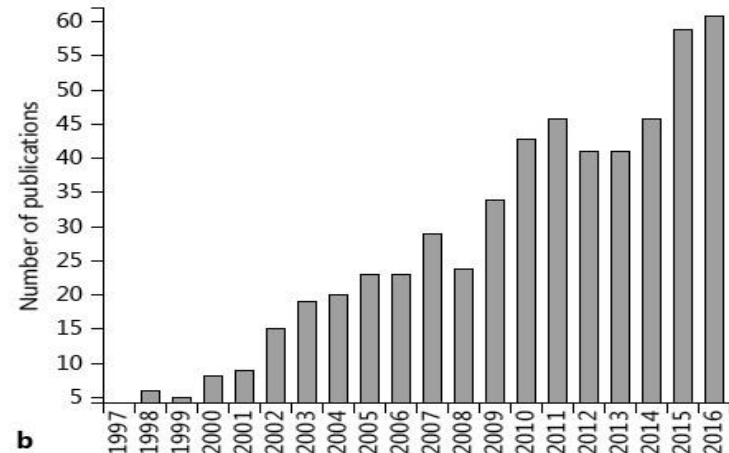
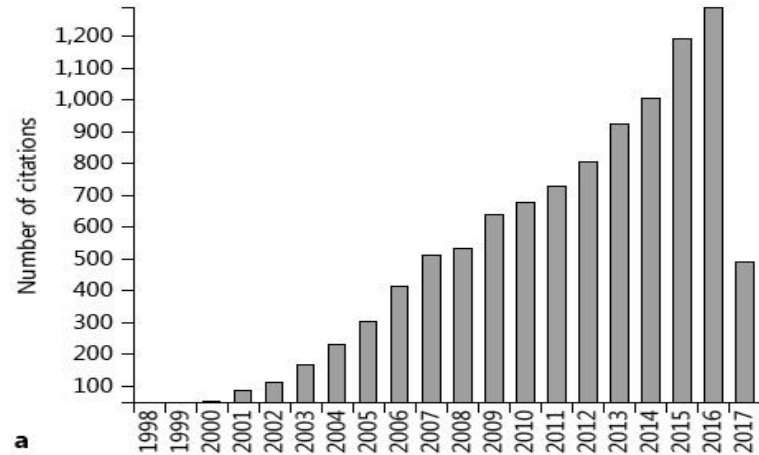
# Синдром поликистозных яичников у подростков: диагностика и возможность терапевтической тактики

**Андреева Вера Олеговна**

Д.м.н., Главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела  
НИИАП, Профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО  
РостГМУ

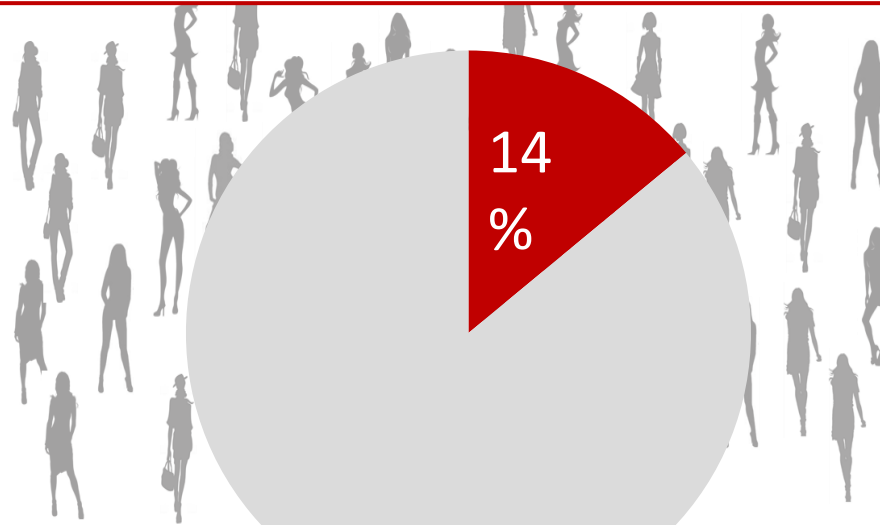
## Актуальность изучения СПКЯ

- **А. Ежегодное количество цитирование статей о «подростковом СПКЯ» за последние 2 десятилетия. В. Ежегодное число публикаций по теме «подростковый СПКЯ» за последние 2 десятилетия. Web of Science, Thomson Reuters, 2017.**



# СПКЯ - наиболее распространенная эндокринная патология среди женщин репродуктивного возраста

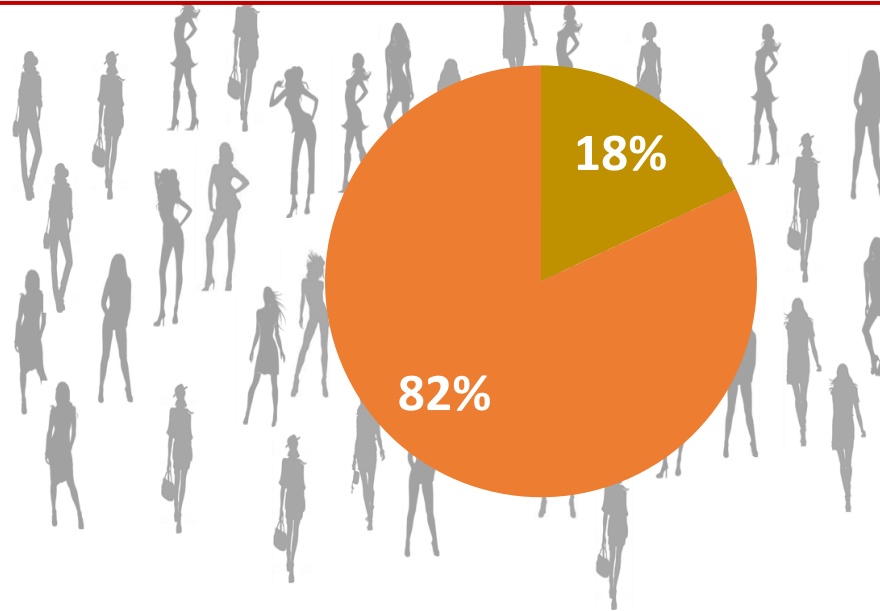
у **14%** (6%-20%) женщин репродуктивного возраста диагностируют синдром поликистозных яичников (СПКЯ)



Отсутствие единой концепции патогенеза объясняется гетерогенностью клинической картины СПКЯ, особенно среди представительниц различных этнических групп.

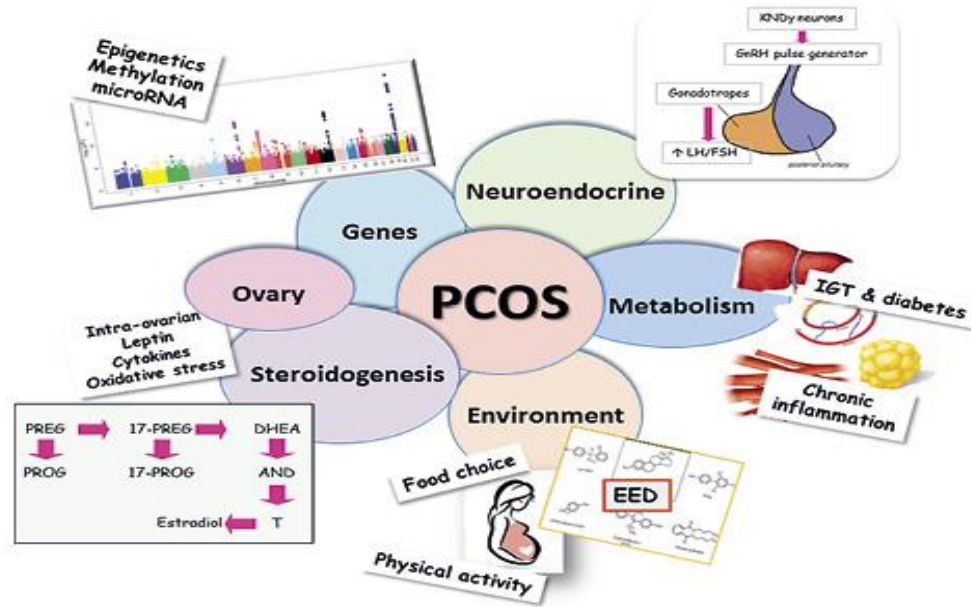
## Заболеваемость СПКЯ у девочек-подростков

У **18%** (6%-18%) девочек-подростков диагностируют синдром поликистозных яичников (СПКЯ)



# From: An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence

Horm Res Paediatr. 2017;88(6):371-395. doi:10.1159/000479371



**Потенциальные факторы, участвующие в патофизиологии СПКЯ.**

Изменения стероидогенеза, фолликулогенеза яичников, нейроэндокринной функции, метаболизма, секреции инсулина, чувствительности к инсулину, функции жировых клеток, факторов воспаления и функции симпатических нервов вносят свой вклад в патогенез этого расстройства.

# Генетика СПКЯ



- При изучении близнецов голландской популяции выявлено, что наследуемость СПКЯ достигает 70% [1].
- Близкие родственники женщин с СПКЯ даже мужского пола имеют повышенный риск НТГ и метаболического синдрома [2].

1. Vink J.M., Sadrzadeh S., Lambalk C.B., Boomsma D.I. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(6): 2100-4.
2. Yildiz B.O., Yarali H., Oguz H., Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(5): 2031-6.

# Новые генетические маркеры СПКЯ

**THADA (Thyroid adenoma-associated protein - Ассоциированный с аденомой щитовидной железы) [1].**

**DENND1A. V2 (Протеин 1A, содержащий домен DENN/MADD) - взаимосвязь с нарушением биосинтеза андрогенов и с поликистозной морфологией яичников [2].**  
Использование моноклональных антител к DENND1A.V2 – перспективное направление в разработке таргетной антиандрогенной терапии [2].

**C9orf3 (боковой амиотрофический склероз) - полиморфизм C9orf3 возможно является единой генетической основой формирования СПКЯ вне зависимости от репродуктивного и метаболического фенотипа синдрома.**

**INSR (Субстрат 1 инсулинового рецептора)**

**FSHR (рецептор ФСГ)**

1. **Выявлена ассоциация между гетерозиготным субфенотипом гена FMR1 и патогенезом аутоиммунного фенотипа СПКЯ** <sup>3</sup>
1. Discovery of a novel association between heterozygous FMR1 and reproductive health. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz015>
  2. McAllister J.M., Modic B., Miller B.A. et al. (2014) Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. PNAS, Apr. 15 [Epub ahead of print].
  3. Blomberg J., Fekedulegn D., Richman V.P., et al. (2010) Genetic determinations suggest new function of FMR1 (fragile X gene) in regulating ovarian ageing. Reprod Biomed Online [Internet] 2010;20:768–775

**Особенность аутоиммунного фенотипа СПКЯ – превышающий норму, но быстро**

# ЭТИОЛОГИЯ СПКЯ: ВНУТРИУТРОБНЫЙ ПЕРИОД, ВЕС ПРИ РОЖДЕНИИ, НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ И ИСХОДЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

**Малый вес при рождении и воздействие на плод андрогенов может способствовать развитию СПКЯ**

**В плаценте женщин с СПКЯ выявлена низкая активность ароматазы и 3 $\beta$ -гидроксистероид-дигидрогеназы 1-го типа [3].**

**У дочерей женщин с СПКЯ повышен уровень АМГ в младенчестве, раннем детстве и препубертате по сравнению с здоровыми сверстницами[2].**

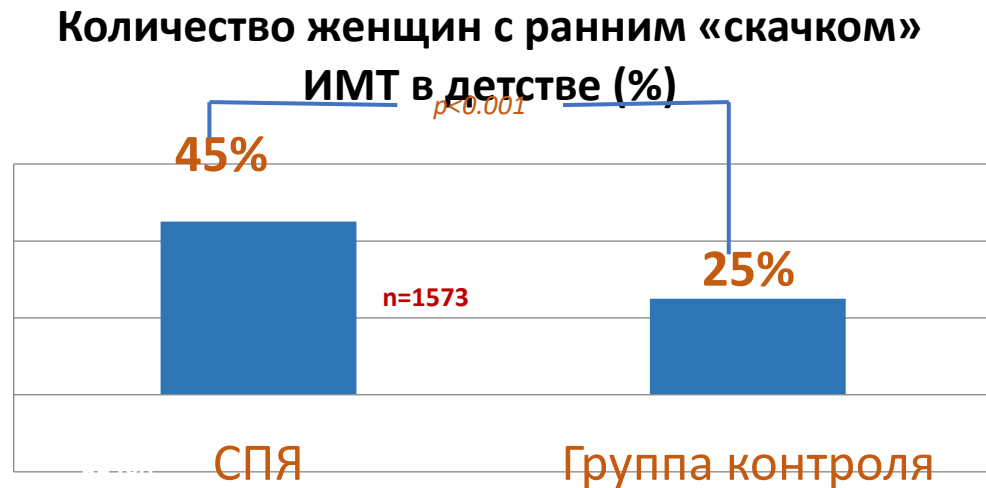
**Дочери женщин с СПКЯ с рождения имеют фолликулы бóльших размеров, чем у сверстниц.**

**Для девушек, родившихся с малым для гестационного возраста весом, характерно раннее пубархе - один из признаков повышенного риска СПКЯ.**

1. Ibanez, L., de Zegher, F., "Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset." *Journal of Endocrinological Investigation*, 21(1998): 558–566.
2. Franks, S., Berga S.L. "Does PCOS have developmental origins?" *Fertility and Sterility*, 97(2012): 2–6.
3. Maliqueo, M., Lara, et al. "Placental steroidogenesis in pregnant women with polycystic ovary syndrome." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 166(2013): 151–155.



## «Ранний скачок» ИМТ в детстве, в возрасте 6-8 лет, связан с ожирением и метаболическими изменениями в более позднем возрасте



В ходе проведенного исследования было показано, что более низкий вес при рождении, меньший срок гестации (менее 37 недель) и ранний «скачок» ИМТ могут быть предикторами развития СПКЯ

Среди женщин с СПКЯ ранний «скачок» ИМТ наблюдался у 45%, тогда как у женщин без СПКЯ всего у 25%. Ранний «скачок» ИМТ может быть ассоциирован с более выраженным нарастанием траектории ИМТ, а также является фактором риска развития СПКЯ

# Диагностические критерии СПКЯ по консенсусу Симпозиума рабочей группы ESHRE/ASRM

- **Наличие двух из трех критериев:**

1. Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении

---

2. Хроническая ановуляция

---

3. Поликистозные изменения яичников (определение при УЗИ)

---

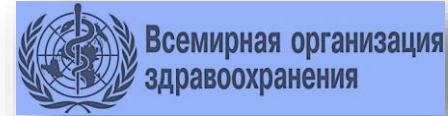
При условии исключения других гиперандрогенных заболеваний

# Основные виды (фенотипы) СПЯ

В **2011** году в Амстердаме на III заседании Рабочей группы по СПКЯ ESHRE/ASRM определены **4 фенотипа СПКЯ** :

Вид (фенотип)	Ановуляция	Гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая)	Поликистозная структура яичников по данным УЗИ
A («классический»)	+	+	+
B («ановуляторный»)	+	+	-
C («овуляторный»)	-	+	+
D («неандрогенный»)	+	-	+

## Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline (2020)



*Диагностика СПКЯ в подростковом возрасте является спорной и сложной из-за совпадения нормальных пубертатных физиологических изменений (нерегулярные менструальные циклы, акне и морфология поликистозных яичников) с диагностическими критериями СПКЯ у взрослых.*



*При наличии нерегулярных менструальных циклов следует рассмотреть диагноз СПКЯ.*

# Международные клинические рекомендации, базирующиеся на доказательной медицине по диагностике и ведению СПКЯ, 2018

## Цитаты\*:

- Нерегулярный менструальный цикл может наблюдаться **только в первый год после менархе**
- При подозрении на СПКЯ у подростков из группы «риска» точный диагноз **должен быть установлен в течение 8 лет после менархе**
- **УЗИ не должно применяться для диагностики СПКЯ в течении 8 лет после менархе в связи с мультифолликулярной структурой яичников в пубертате**



Выявление морфологически измененных яичников для постановки диагноза у подростков **НЕ ОБЯЗАТЕЛЬНО**

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018



\*Helena J. Teede et.al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome Clinical Endocrinology. 2018; 89:251–268

# УЗИ

УЗИ не следует использовать для диагностики СПКЯ у подростков с числом лет после менархе  $<8$  из-за высокой частоты мультифолликулярных яичников на этом этапе жизни.

Порог для диагностики СПКЯ (число фолликулов и объем яичника) должен определяться в соответствии с возрастом и регулярно пересматриваться с развитием ультразвуковой технологии

Трансвагинальный ультразвуковой доступ предпочтительнее при диагностике СПКЯ у сексуально-активных подростков.

При использовании эндовагинальных ультразвуковых датчиков с частотным диапазоном 8 МГц, диагностическим порогом для СПКЯ является число фолликулов в любом яичнике  $\geq 20$  и/или объем яичника  $\geq 10$  мл, что гарантирует отсутствие желтых тел, кист или доминантного фолликула.

При использовании более старой УЗ-технологии диагностическим порогом для СПКЯ может быть объем яичника  $\geq 10$  мл.

# Протокол УЗИ

В протоколе должно быть указано:

- Последняя менструация
- Характеристика датчика (частотный диапазон)
- Доступ (трансвагинальный/трансабдоминальный)
- Общее количество фолликулов размером 2–9 мм в каждом яичнике
- Три размера и объем каждого яичника
- Толщина эндометрия; 3-слойная оценка эндометрия может быть полезна для скрининга патологии эндометрия
- Другая патология яичников и матки, а также кисты яичников, желтое тело, доминантные фолликулы  $\geq 10$  мм

Необходимо обучение врачей тщательному подсчету фолликулов в яичниках.

# Международные клинические рекомендации, базирующиеся на доказательной медицине по диагностике и ведению СПКЯ, 2018

## Цитаты\*:

- Исследование концентрации общего тестостерона рекомендуется проводить с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, а также РИА **(но не ИФА)**
- Андростендион и ДГА-S можно определить, **если Т не повышен (общий и свободный)**
- Повышенный АМГ учитывается, но не входит в критерии диагноза
- При постановке диагноза необходимо указывать фенотип СПКЯ

International evidence-based  
guideline for the assessment  
and management of polycystic  
ovary syndrome 2018





# Диагностика СПКЯ

## Биохимическая гиперандрогения

International evidence-based  
guideline for the assessment  
and management of polycystic  
ovary syndrome 2018



Для оценки биохимической гиперандрогении при диагностике СПКЯ **следует использовать** :  
Расчет свободного тестостерона, индекса свободных андрогенов и биодоступного тестостерона.

Прямые анализы **свободного тестостерона желательно не использовать** для оценки биохимической гиперандрогении при СПКЯ, поскольку они имеют низкую чувствительность, точность и специфичность.

Надежная оценка биохимической гиперандрогении у женщин, принимающих гормональные контрацептивы, невозможна из-за их влияния на глобулин, связывающий половые гормоны, и изменения гонадотропин-зависимой продукции андрогенов.

Если оценка биохимической гиперандрогении важна у женщин, принимающих гормональные контрацептивы, рекомендуется отмена препарата за 3 месяца или дольше до измерения, и в течение этого времени необходимо использовать негормональную контрацепцию

Helena J. Teede et.al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of

# Клиническая гиперандрогения

Необходимо собрать анамнез и провести физикальное обследование для выявления симптомов и признаков клинической гиперандрогении, включая акне, алопецию и гирсутизм, **а у подростков —тяжелое акне и гирсутизм.**

Необходимо знать о потенциальном негативном психосоциальном воздействии клинической гиперандрогении. Сообщения о нежелательном избыточном росте волос и/или алопеции следует считать важными, независимо от очевидной клинической тяжести.

При оценке гирсутизма предпочтительны стандартизированные визуальные шкалы, такие как модифицированная шкала Ферримана-Голвея (mFG) с уровнем  $\geq 4-6$ , указывающим на гирсутизм, в зависимости от этнической принадлежности.

Для оценки степени и распространения алопеции предпочтительнее использовать визуальную шкалу Людвига.

**Не существует общепринятых визуальных критериев для оценки акне.**

\*Helena J. Teede et.al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and

# Клиническая гиперандрогения



Пушковые волосы нельзя путать с терминальными волосами; только терминальные волосы следует учитывать при патологическом гирсутизме, при этом терминальные волосы клинически вырастают более чем на 5 мм в длину, различаются по форме и текстуре и, как правило, пигментированы.

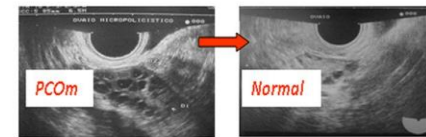
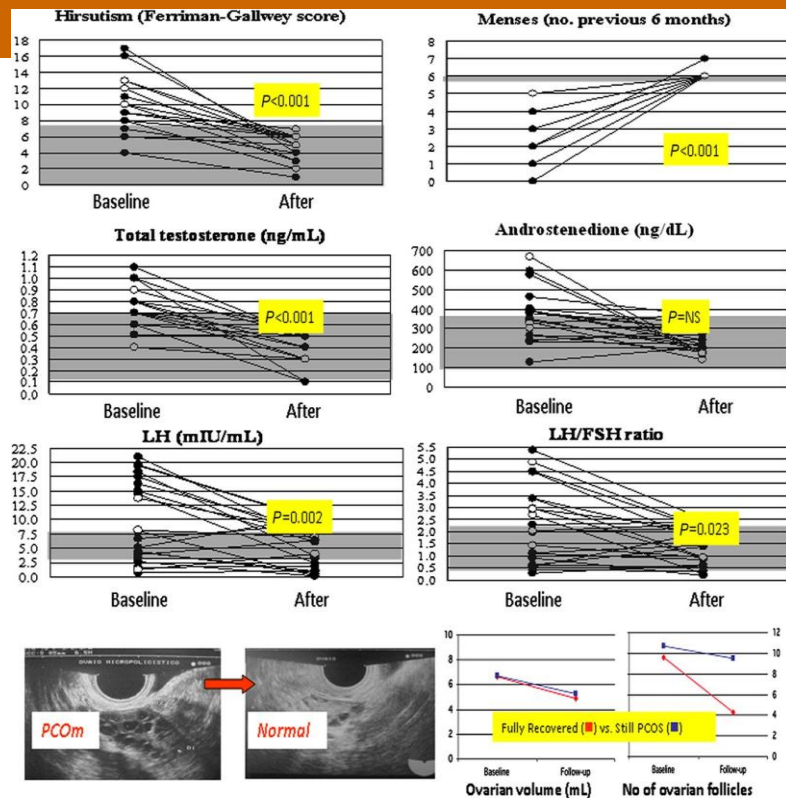
International evidence-based  
guideline [for the assessment  
and management of polycystic  
ovary syndrome 2018](#)



# Модификация образа жизни

- 1/. Поведенческие стратегии: постановка целей, самоконтроль, контроль стимулов, решение проблем, обучение уверенности в себе, более медленное питание, подкрепление изменений и предотвращение рецидивов.
- 2/. Сокращение калорийности пищевого рациона на 30% или на 500–750 ккал/сут (до 1200–1500 ккал/сут), также с учетом индивидуальных энергетических потребностей, массы тела и уровня физической активности.
- 3/. Для взрослых в возрасте от 18 до 64 лет минимум 150 минут в неделю физической активности умеренной интенсивности или 75 минут в неделю высокой интенсивности или эквивалентная комбинация того и другого, включая упражнения для укрепления мышц 2 дня подряд в неделю
- 4/. У подростков - не менее 60 минут физической активности умеренной или высокой интенсивности в день, включая упражнения для укрепления мышц 3 раза в неделю
- 5/. Двигательная активность – 10.000 шагов в день, включая повседневную деятельность

# Лечение: Эффективность изменения образа жизни и снижения веса у пациенток СПКЯ и ожирением



○ Normal-weight at the end of the treatment ● Still overweight or obese at the end of the treatment

## Синдром поликистозных яичников

МКБ 10: E28.2

Год утверждения (частота пересмотра) 2021 (пересмотр каждые 3 года)

Рекомендуется проводить терапию комбинированными гормональными контрацептивами (КГК\*\*): КОК (по АТХ – Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания), пластырь, интравагинальное кольцо – у пациенток с СПЯ, нарушениями менструального цикла и клиническими проявлениями гиперандрогении (гирсутизм и акне) в качестве терапии первой линии [59-64].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

59. Teede H, Tassone EC, Pitlonen T, Malhotra J, Mol BW, Peña A, Witchel SF, Joham A, McAllister V, Romualdi D, Thondan M, Costello M, Misso ML. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses. Clin Endocrinol (Oxf). 2019 Oct;91(4):479-489. KP258

33

60. Wang QY, et al. Comparison of drospirenone-with cyproterone acetate-containing oral contraceptives, combined with metformin and lifestyle modifications in women with polycystic ovary syndrome and metabolic disorders: A prospective randomized control trial. Chinese medical journal. 2016; 129(8):883-90.

61. Feng W, et al. Management of polycystic ovarian syndrome with Diane-35 or Diane-35 plus metformin. Gynecological Endocrinology. 2016; 32(2):147-50.

62. Shah A, Dodson WC, Kris-Etherton PM, et al. Effects of Oral Contraception and Lifestyle Modification on Incretins and TGF-β Superfamily Hormones in PCOS. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 1;106(1):108-119.

63. Amiri M, Nahidi F, Yarandi RB, Khalili D, Tohidi M, Tehrani FR. Effects of oral contraceptives on the quality of life of women with polycystic ovary syndrome: a crossover randomized controlled trial. Health Qual Life Outcomes. 2020 Aug 31;18(1):293.

64. Fonseka S, Wijeyaratne CN, Gawarammana IB, Kalupahana NS, Rosairo S, Ratnatunga N, Kumarasiri R. Effectiveness of Low-dose Ethinylestradiol/Cyproterone Acetate and Ethinylestradiol/Desogestrel with and without Metformin on Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-blind, Triple-dummy Study. J Clin Aesthet Dermatol. 2020 Jul;13(7):18-23.

# Международные клинические рекомендации, базирующиеся на доказательной медицине по диагностике и ведению СПЯ, 2018

## Основано на доказательствах :

- **КОК** следует рекомендовать взрослым пациенткам с СПКЯ с целью **коррекции гиперандрогении и/или нарушения менструального цикла**
- **КОК** следует рекомендовать девушкам (подросткам) с чётко поставленным диагнозом СПКЯ и находящимся в группе риска, и пациенткам **ещё без чётко установленного диагноза СПКЯ**, для лечения клинических проявлений гиперандрогении и/или нерегулярного менструального цикла

International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018



# Согласно международному руководству по ведению пациенток с СПЯ (2018), в некоторых ситуациях может потребоваться прием КОК совместно с метформином

- Основано на доказательствах :
- С целью коррекции метаболических нарушений КОК в сочетании с метформином можно назначать подросткам с СПКЯ и ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup> в том случае, когда КОК и изменение образа жизни не достигают желаемых целей.

Препарат 35 мкг ЭЭ + ципротерон ацетат не должен рассматриваться первой линией лечения СПКЯ, в связи с неблагоприятными последствиями, включая венозные тромбозные риски.

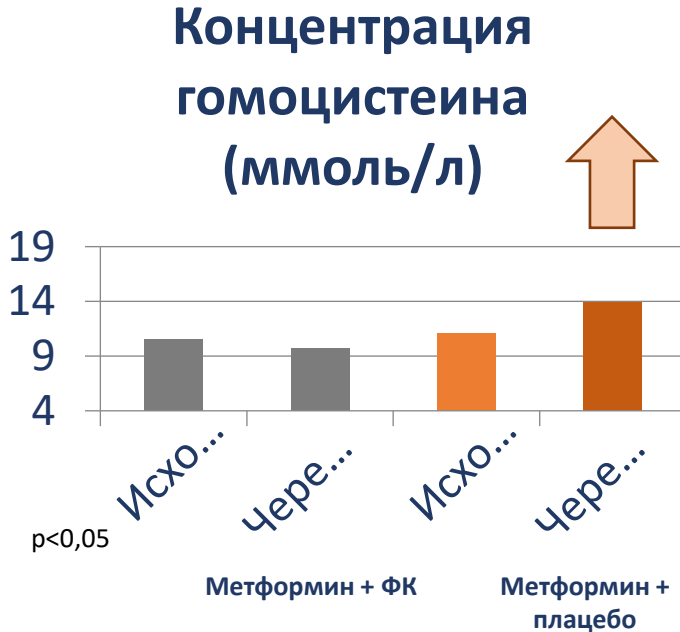
International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018



СПЯ – синдром поликистоза яичников, КОК – комбинированный оральные контрацептив, ИМТ – индекс массы тела



# Терапия СПКЯ с добавлением метформина может приводить к повышению уровня гомоцистеина



50 женщин с СПЯ

Согласно исследованию терапия метформинном в дозе 1700 мг ежедневно в течение 6 месяцев приводило к **повышению уровня гомоцистеина у девушек с СПКЯ**

- При СПКЯ уровень гомоцистеина повышен, особенно у женщин с избыточным весом<sup>1</sup>
- Наиболее тяжелые случаи обусловлены гомозиготными дефектами в генах, отвечающих за метаболизм гомоцистеина<sup>2</sup>

Фолаты способны нивелировать действие метформина на фолатный цикл и приводят к нормализации уровня гомоцистеина у женщин с СПКЯ



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

## Синдром поликистозных яичников

МКБ 10: E28.2

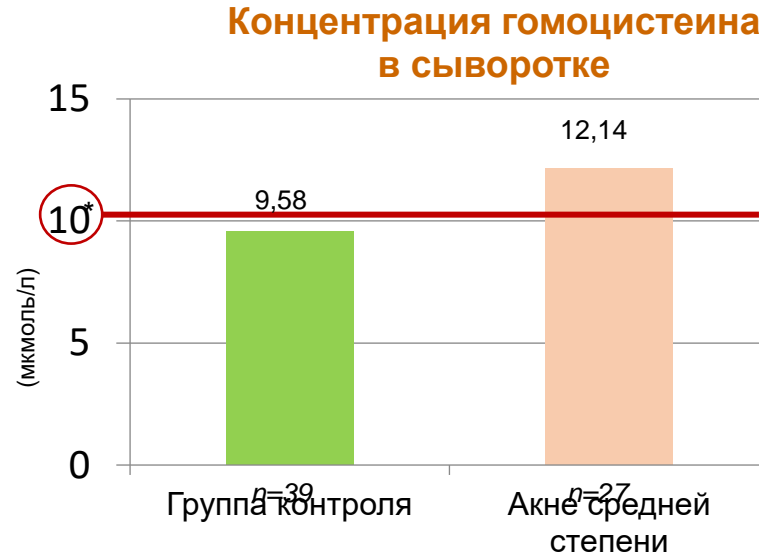
Год утверждения (частота пересмотра): 2021 (пересмотр каждые 3 года)

Результаты исследований показывают, что у пациенток с СПЯ в 3 раза чаще встречается гипергомоцистеинемия, являющаяся фактором риска сердечно-сосудистой патологии. В большинстве случаев повышение уровня гомоцистеина-это результат дефицита фолатов в организме, поэтому пациенткам с СПЯ могут быть рекомендованы КОК с фолатами [93-96, 103-107].

93. Obeid R., Schun C., Wilhelm M., Pietrzik K., Pilz S. Dietary and lifestyle predictors of folate insufficiency in non-supplemented German women. *Int J Food Sci Nutr.* 2018;
94. Oaly LE, Kirke PN, Molloy A, et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274(21): 1698-702.
95. Moreno L.A., Gottrand F., Huybrechts J., Ruiz J.R., Gonzalez-Gross M., OeHenaauw S.; HELENA Study Group. Nutrition and lifestyle in european adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe By Nutrition in Adolescence) study. *Adv Nutr.* 2014 Sep;5(5):615S-623S.
96. Osterhues A, Holzgreve W and Michels KB. Shall we put the world on folate? *Lancet* 2009; 374(9694): 959–61 103. Aversa A, La Vignera S, Rago R, Gambineri A, Nappi RE, Calogero AE and Ferlin A (2020) Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front. Endocrinol.* 11:516. Doi: 10.3389/fendo.2020.00516
104. Kazerooni T, Asadi N, Dehbashi S, Zolghadri J. Effect of folic acid in women with and without insulin resistance who have hyperhomocysteinemic polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 May;101(2):156-60. Doi: 10.1016/j.ijgo.2007.10.024.
105. Mondal K, Chakraborty P, Kabir SN. Hyperhomocysteinemia and hyperandrogenemia share PCSK9-LDLR pathway to disrupt lipid homeostasis in PCOS. *Res Commun.* 2018 Apr 13. pii: S0006-291X(18)30847-7
106. Escobar-Morreale HF Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 May;14(5):270-284.
107. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamson B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Mar 8;17(1):37.

## Уровень гомоцистеина может быть независимым фактором риска возникновения акне

Степень тяжести акне коррелировала с уровнем гомоцистеина у пациенток с нормальной массой тела



\*Нормальные диапазоны для сывороточного гомоцистеина - < 10 ммоль / л (основано на китайском Руководстве по лечению и профилактике гипертонии, редакция 2010 г. - Chinese Hypertension Treatment and Prevention Guide, 2010 Revision)

# International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018



Последние международные клинические рекомендации 2018 года по ведению пациенток с СПЯ говорят **о высокой распространенности депрессивных расстройств среди таких женщин.**

Врач должен отслеживать психологическое состояние своих пациенток и, при появлении симптомов тревоги и депрессии **обращать на это внимание** и направлять пациентку к соответствующему специалисту.

СПЯ – синдром поликистозных яичников;



Спасибо за внимание!

