



**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА
И ПЕДИАТРИИ**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

СПКЯ : новое о старом

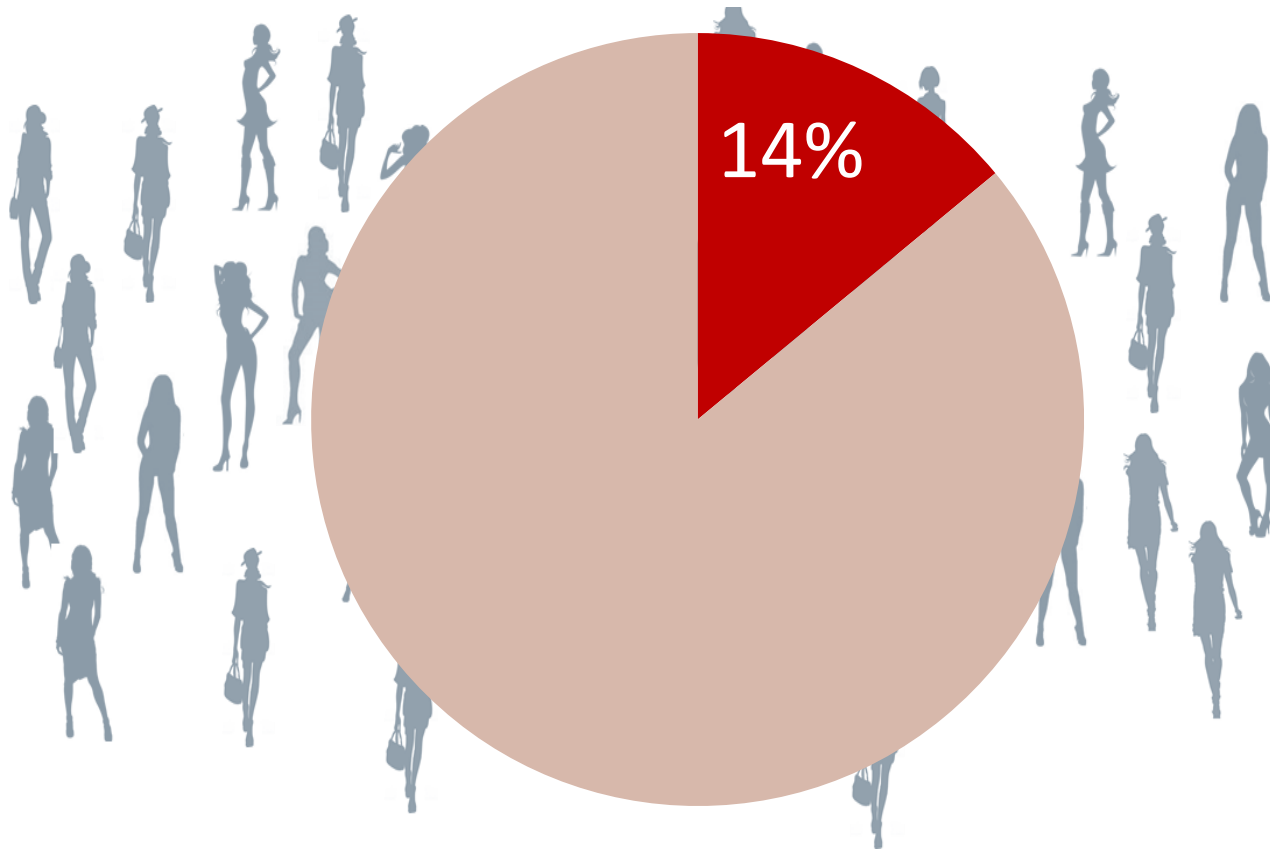
АНДРЕЕВА ВЕРА ОЛЕГОВНА

ПРОФЕССОР КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ № 2

**ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО
ОТДЕЛА НИИАП**

СПКЯ - наиболее распространенная эндокринная патология среди женщин репродуктивного возраста

Примерно у **14%** женщин репродуктивного возраста диагностируют синдром поликистозных яичников (СПЯ)



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

СПКЯ - диагноз исключения!

Фенотипы СПКЯ

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

I – гиперандрогения (клиническая и биохимическая) и хроническая ановуляция (H-CA);

II – гиперандрогения и поликистоз яичников по данным УЗИ (PCOM), но с овуляторными циклами (H-PCOM);

III – хроническая ановуляция и поликистоз яичников без гиперандрогении (CA-PCOM);

IV – гиперандрогения, хроническая ановуляция и поликистоз яичников (H-CA-PCOM).

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**
- Ultrasound should not be used for the diagnosis of PCOS in those with a gynaecological age of < 8 years (< 8 years after menarche), due to the high incidence of multifollicular ovaries in this life stage.

УЗИ не должно применяться для диагностики СПКЯ при гинекологическом возрасте менее 8 лет в связи с мультифолликулярной структурой яичников в пубертате

СПКЯ – синдром поликистозных яичников, Т- тестостерон, ДГА-S – дигидроандростендион, АМГ- антимюллеров гормон

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



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

Цитаты*:

- При постановке диагноза необходимо указывать фенотип СПКЯ
- **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

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



Акне - одно из типичных проявлений гиперандрогении:

ФАКТЫ:

Распространенность в мире: 9,4%¹

В 3 раза чаще встречаются у пациенток с СПЯ, чем у здоровых женщин такого же возраста²

Экзо- и эндогенные андрогены могут индуцировать или ухудшать акне²

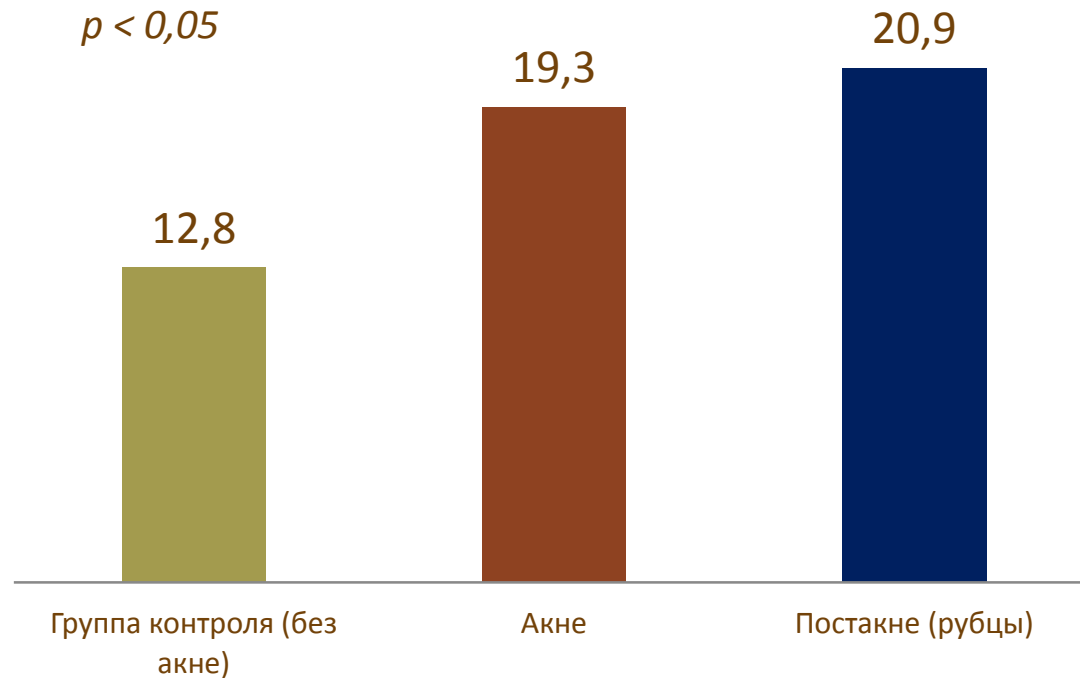
У большинства женщин уровни андрогенов в пределах референсных значений²

СПЯ – синдром поликистозных яичников

1. Tan JK et al. Br J Dermatol 2015; 172 (S1) 3-12.
2. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. Semin Cutan Med Surg 2008; 27:188.
3. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. Lancet 2012; 379:361.

Пациенты с акне имеют более высокие уровни инсулиноподобного фактора роста I (ИПФР-I)

Концентрация ИПФР-I (мкг/л)

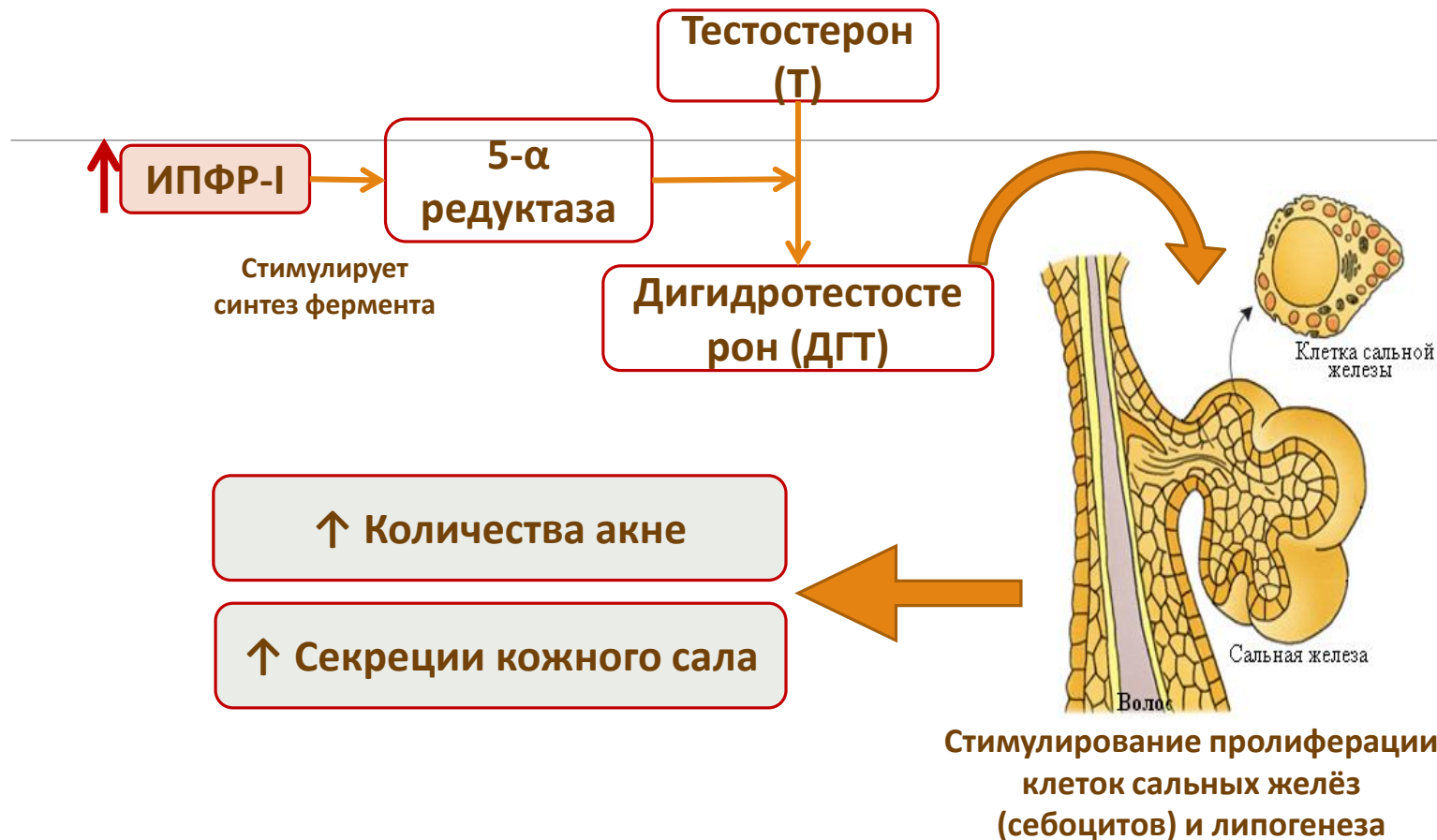


Дизайн исследования:

- перекрестное исследование случай-контроль в течение 4 месяцев;
- N= 60 (n=30 в группе пациентов с угревой сыпью: n=15 активная форма акне; n=15 поствоспалительные рубцы; n = 30 в группе контроля);
- Пациенты не страдали никакими другими кожными заболеваниями;
- Концентрация ИПФР-I измерялась в венозной крови пациентов.

Пациенты с активными акне и поствоспалительными рубцами имели значительно более высокие уровни ИПФР-I, чем в контрольной группе, независимо от тяжести заболевания

Высокий уровень ИПФР-I способствует прогрессированию развития акне¹



ИФР-I осложняет патогенез и прогрессирование многих фиброзных растройств, включая формирование постакне рубцов, посредством стимуляции пролиферации фибробластов.²

5- альфа – редуктаза – фермент, превращающий тестостерон в дигидротестостерон, который активирует продукцию кожного сала

ИПФР-I – инсулиноподобный фактор роста-I

ГОМОЦИСТЕИН непротеиногенная аминокислота. Биосинтезируется из метионина удалением терминальной метильной группы. Обратно конвертируется в метионин при помощи витаминов группы В.

Накапливаясь в организме, гомоцистеин начинает «атаковать» внутреннюю стенку артерий — интиму, покрытую эндотелием. Образуются повреждения эндотелия, провоцирующие образование тромбов и атеросклеротических бляшек.

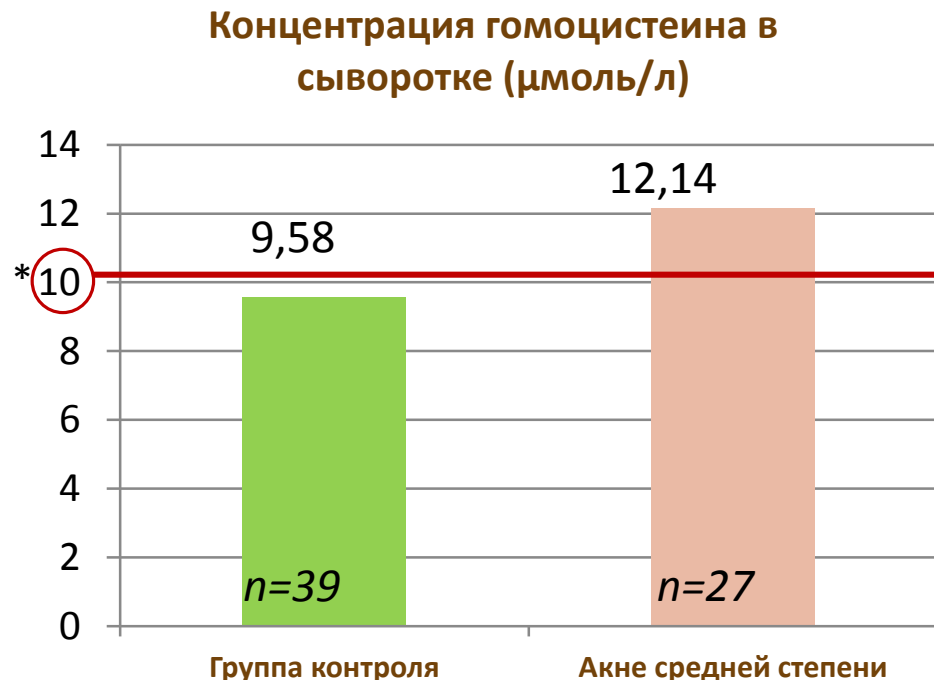
Повышение уровня гомоцистеина крови на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80 % у женщин и на 60 % у мужчин.

У людей с повышенным уровнем гомоцистеина повышается риск возникновения болезни Альцгеймера и старческого слабоумия. При сочетании гипергомоцистеинемии и сахарного диабета чаще возникают сосудистые осложнения — заболевания периферических сосудов, нефропатия, ретинопатия и др.

Уровень гомоцистеина может быть независимым фактором риска возникновения акне

Пациенты с акне – 124 чел., из них 71 – девушки, средний возраст – 19 лет. Контрольная группа – 70 чел., из них 39 – девушки, средний возраст – 20 лет

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



Повышенный уровень гомоцистеина может приводить к увеличению риска развития акне у женщин репродуктивного возраста

*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)

Терапия акне

Женщины могут годами лечиться только у дерматолога или косметолога³

Желаемый эффект в терапии угревой болезни достигается при междисциплинарном подходе к проблеме

Комбинированные гормональные контрацептивы – стандартная системная терапия акне у женщин с гиперандрогенизмом

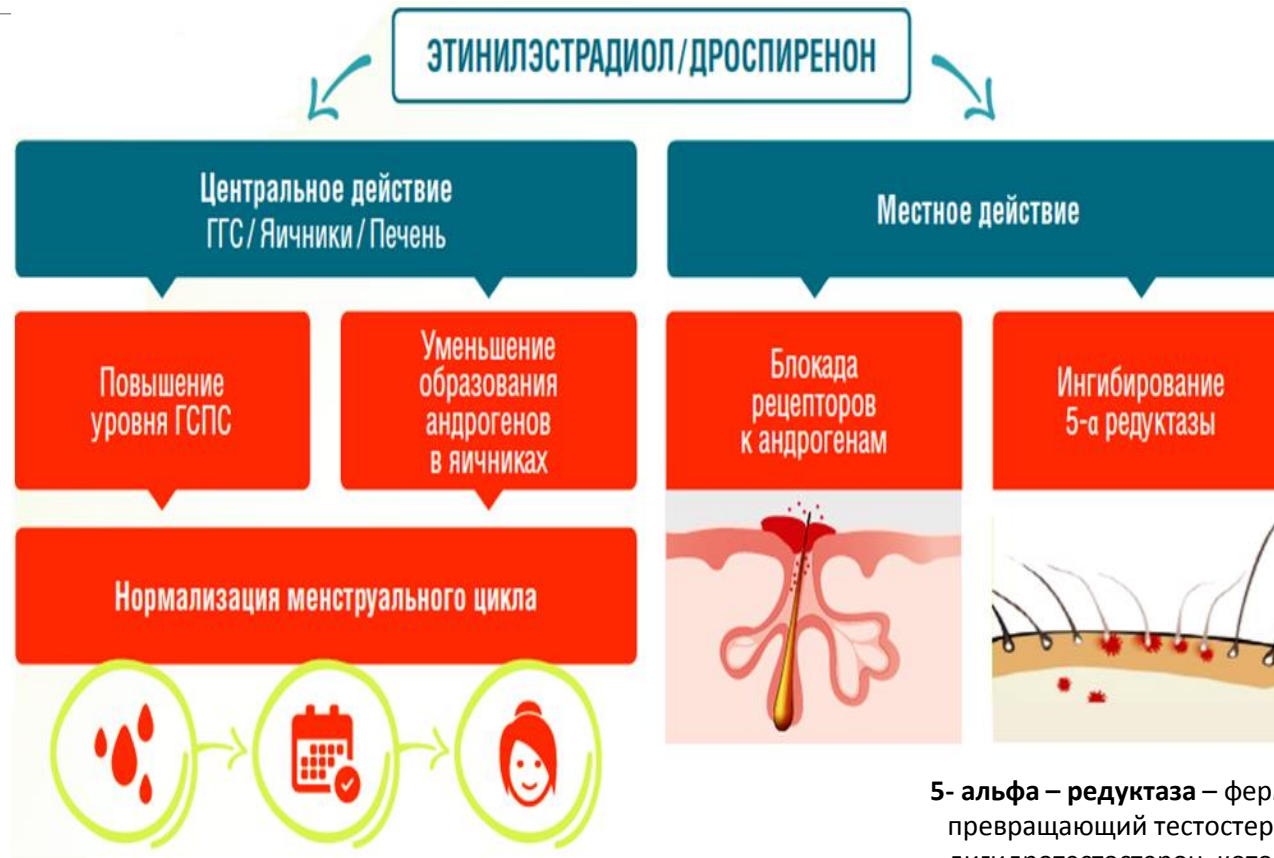
Комбинированные оральные контрацептивы и антиандрогены назначает гинеколог, все остальные группы препаратов назначаются дерматологом

Препараты, содержащие прогестагены-антиандрогены, демонстрировали более высокую эффективность по сравнению с другими комбинированными гормональными контрацептивами, содержащими другие гестагены

Даже при отсутствии эндокринных отклонений женщины с угревой болезнью могут получить дополнительный эффект от гормональной терапии

Минимальный срок для оценки эффективности – 3 месяца

Джес® Плюс способен как снижать уровень свободного тестостерона, так и блокировать рецепторы к андрогенам на уровне кожи



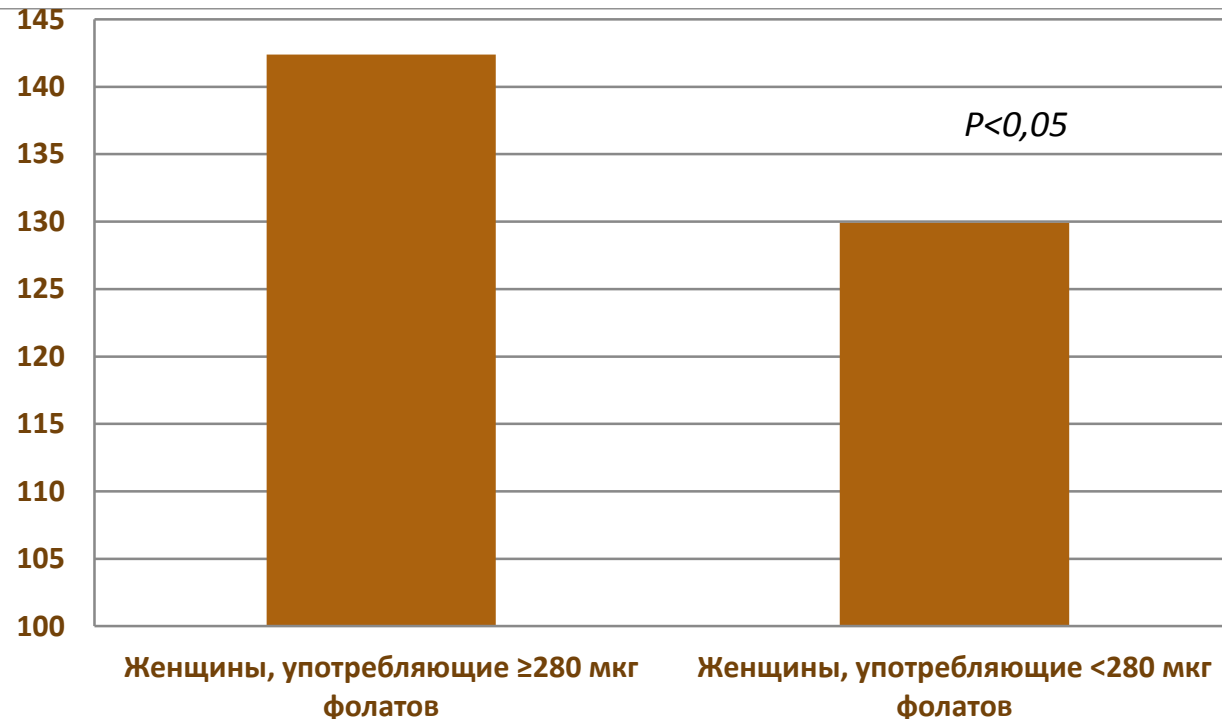
ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды, ГГС – гипоталамо-гипофизарная система.

5- альфа – редуктаза – фермент, превращающий тестостерон в дигидротестостерон, который активирует продукцию кожного сала

Высокое потребление фолатов может способствовать снижению ИПФР- 1

n = 124

Концентрация ИПФР-1 (мкг/л)



Потребление фолатов в бОльших дозах статистически значимо снижало уровень инсулиноподобного фактора роста – I (ИПФР – I)

ИПФР-I – инсулиноподобный фактор роста-I

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 для лечения клинических проявлений гиперандрогении и/или нерегулярного менструального цикла

КОК можно рассмотреть для назначения девушкам (подросткам), находящимся в группе риска, **но ещё без чётко установленного диагноза СПКЯ, для лечения клинических проявлений гиперандрогении и нерегулярного менструального цикла**

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

Принято решение группой экспертов при отсутствии доказательных данных:

При выборе между минимально эффективными дозами эстрогена (20-30 мкг ЭЭ) и препаратами натурального эстрогена необходимо рассмотреть их эффективность, профиль метаболических рисков, побочные эффекты.

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

Антиандрогены* в сочетании с КОК у пациенток с СПКЯ должны применяться только для лечения гирсутизма при условии неэффективности проведения косметической терапии в сочетании с КОК длительностью более 6 месяцев.

Антиандрогены * в лечении СПКЯ должны применяться только в сочетании с эффективной контрацепцией, чтобы избежать нарушение вирилизации плода мужского пола.

Антиандрогены * потенциально токсичны для печени

Инозитол (в любой форме) в настоящее время следует рассматривать в качестве экспериментальной терапии СПКЯ, с новыми доказательствами эффективности, Но! необходимо проведение дальнейших исследований.

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



*Флутамид, финастерид

Лечение гиперандрогенизма (мнение экспертов дерматологов)

80% пациентов проходят лазерную эпиляцию

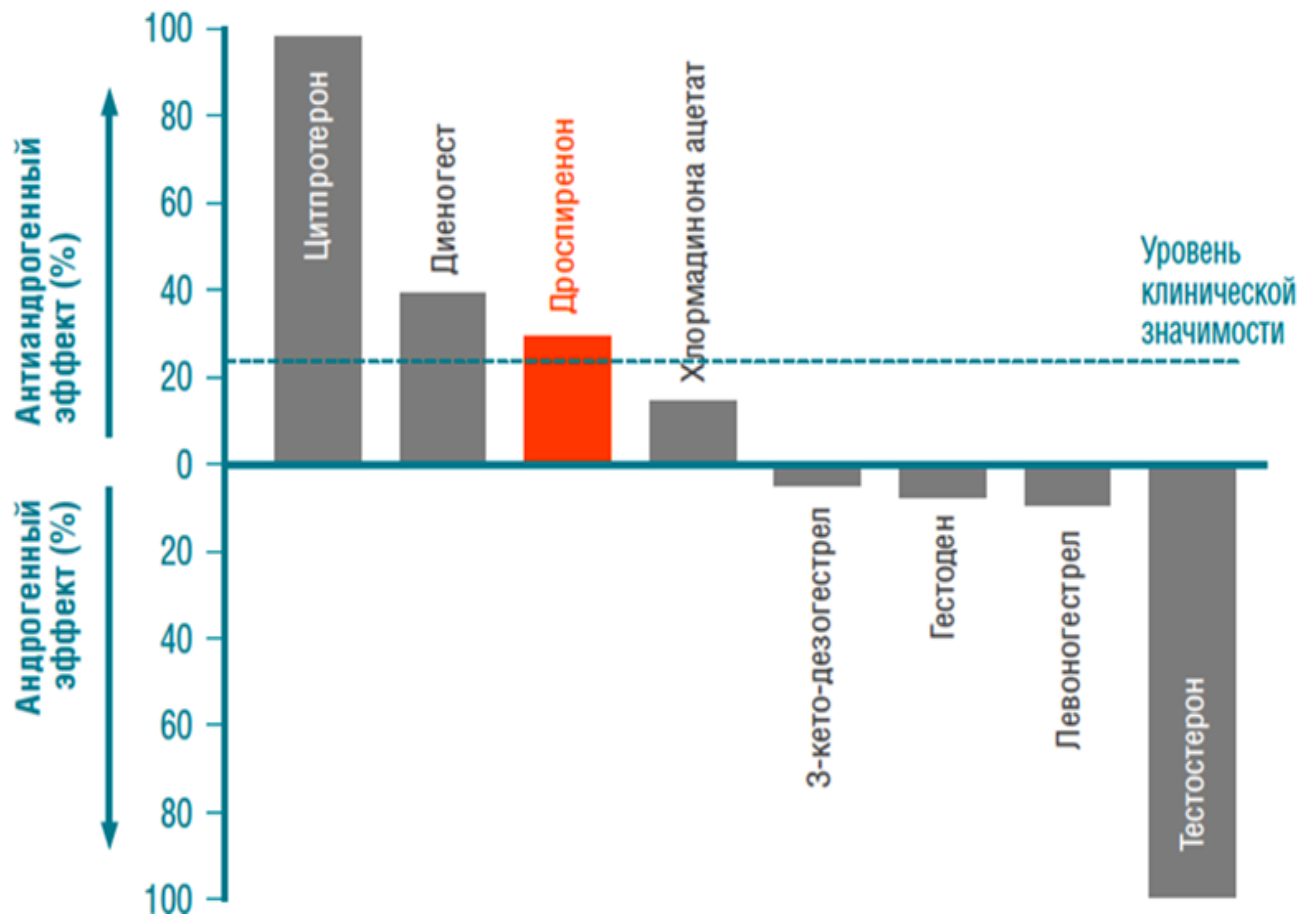
Только 20-30% волос удаляется при каждом сеансе лазерной эпиляции

После проведения множественных курсов (6-8) лазерной эпиляции удаляется 75% волос

Женщины, применяющие методы эпиляции, для усиления эффекта (подавления роста новых волос) **должны продолжать или начать КОК**

Должно пройти минимум **6 мес** до того, как менять/добавлять препараты или менять дозы

Антиандрогенное действие дроспиренона находится в зоне клинической значимости



КОК с дроспиреноном более эффективны в купировании гирсутизма



Journal of the American Academy of Dermatology

22 August 2018

PII: S0190-9622(18)32673-2

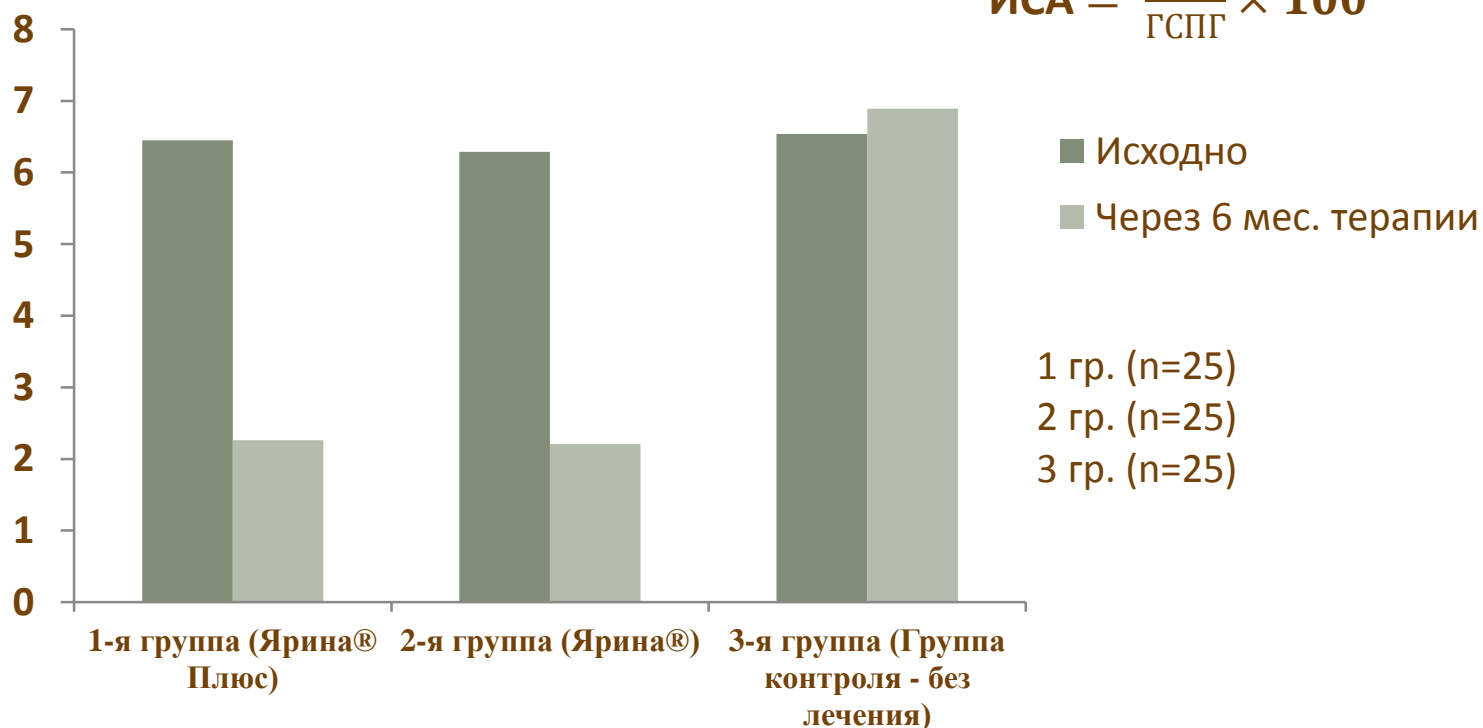
DOI: [10.1016/j.jaad.2018.08.061](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.061)

Метаанализ 2018 г. показал, что КОК, содержащие Дроспиренон, продемонстрировали **более значительное снижение гирсутизма** по шкале Ферримана-Галлвея по сравнению с КОК, содержащими левоноргестрел, результаты которого были сравнимы с другими КОК

Ярина® и Ярина® Плюс способствуют снижению уровня тестостерона и индекса свободных андрогенов (ИСА)

Индекс свободных андрогенов (ИСА) рассчитывали по формуле:

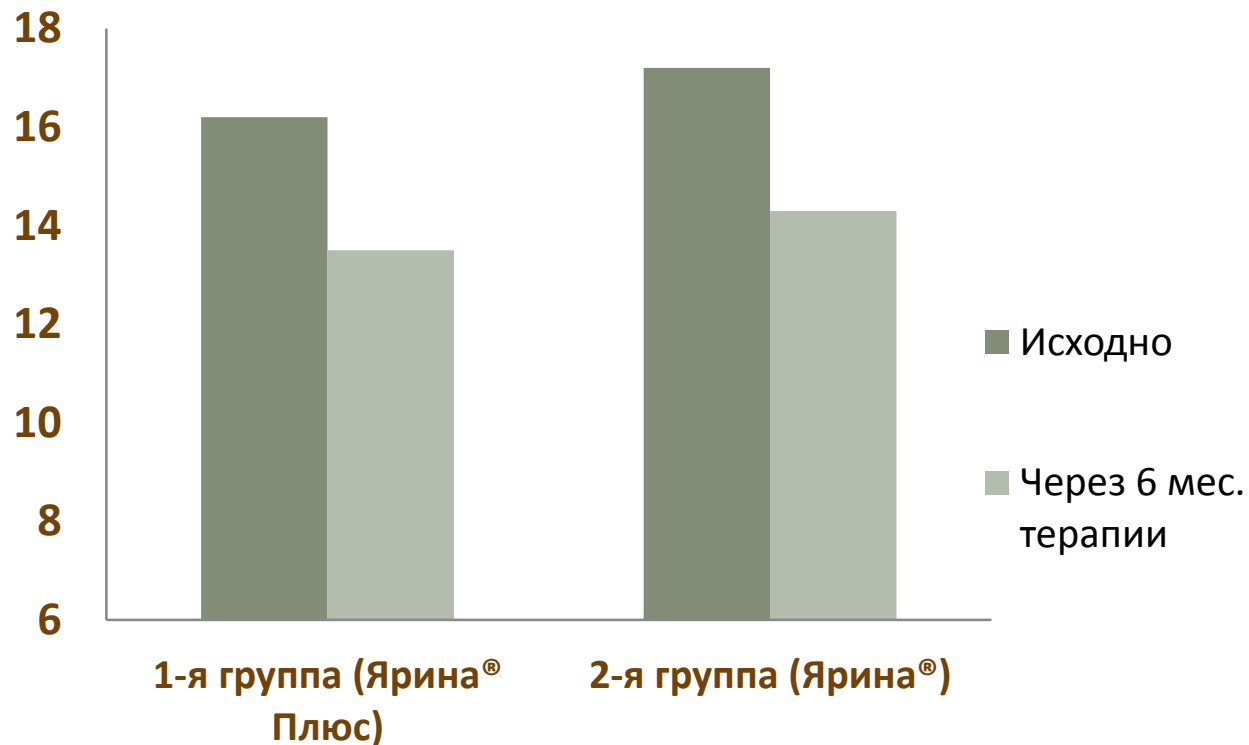
$$\text{ИСА} = \frac{\text{T}}{\text{ГСПГ}} \times 100$$



Через 6 месяцев терапии уровень ИСА в группе Ярина® и Ярина® Плюс был значительно ниже, чем у контрольной группы

Ярина® и Ярина® Плюс способствуют снижению выраженности гирсутизма у женщин репродуктивного возраста

При СПЯ гирсутизм отмечают у 60 – 75% пациенток



Через 6 месяцев терапии гирсутное число по шкале Ферримана-Голлвея снизилось в группах Ярина® и Ярина® Плюс.

СПЯ и гипергомоцистеинемия

- При СПЯ уровень гомоцистеина повышен, особенно у женщин с избыточным весом¹
- Наиболее тяжелые случаи обусловлены гомозиготными дефектами в генах, отвечающих за метаболизм гомоцистеина²

СПЯ – синдром поликистозных яичников

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

Основано на доказательствах :

Назначение **КОК в сочетании с метформином** применимо для женщин с СПКЯ **с целью коррекции метаболических нарушений**, в случае отсутствия положительного эффекта на фоне приема КОК и изменения образа жизни .

КОК в сочетании с метформином можно назначать подросткам с СПКЯ и ИМТ >25 кг/м² в том случае, когда КОК и изменение образа жизни не достигают желаемых целей.

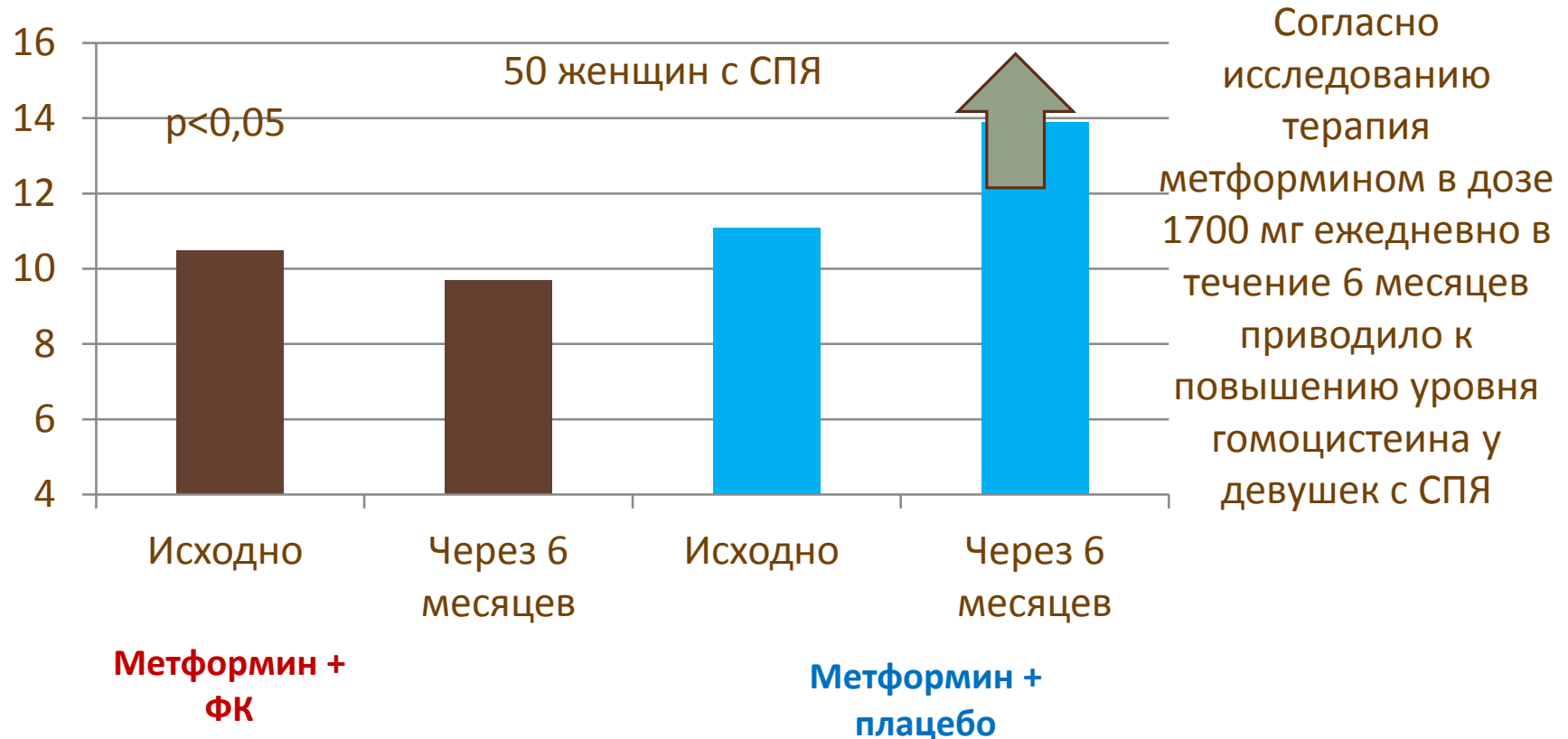
International evidence-based
guideline for the assessment
and management of polycystic
ovary syndrome 2018



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

Терапия СПЯ с добавлением метформина может приводить к повышению уровня гомоцистеина

Концентрация гомоцистеина (ммоль/л)



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

СПЯ – синдром поликистозных яичников, ФК – фолиевая кислота.

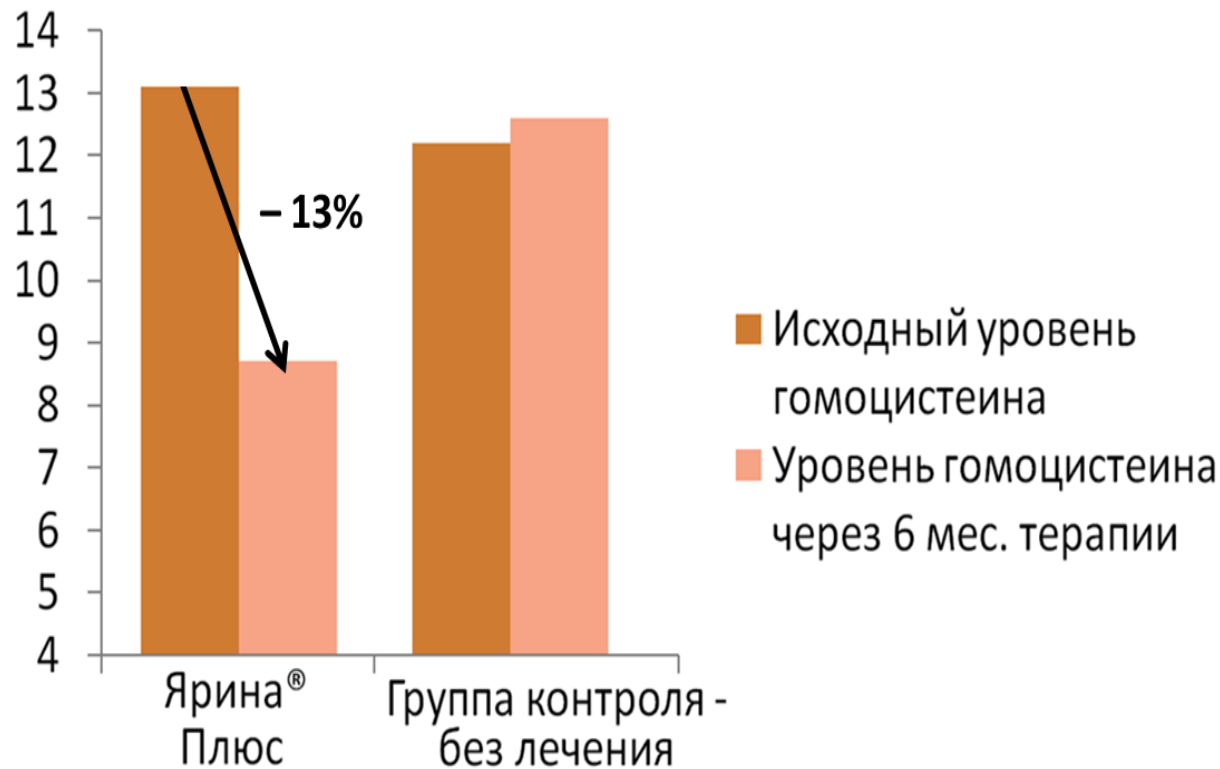
Важны 3 дополнительных дня воздействия дроспиренона

Джес®Плюс обеспечивает 3 дополнительных дня антиминералокортикоидного и антиандрогенного воздействия в течение 28-дневного цикла (режим 24/4) по сравнению с традиционными ОК с режимом 21/7



ОК – оральный контрацептив; БГИ – бесгормональный интервал; ДРСП – дроспиренон.

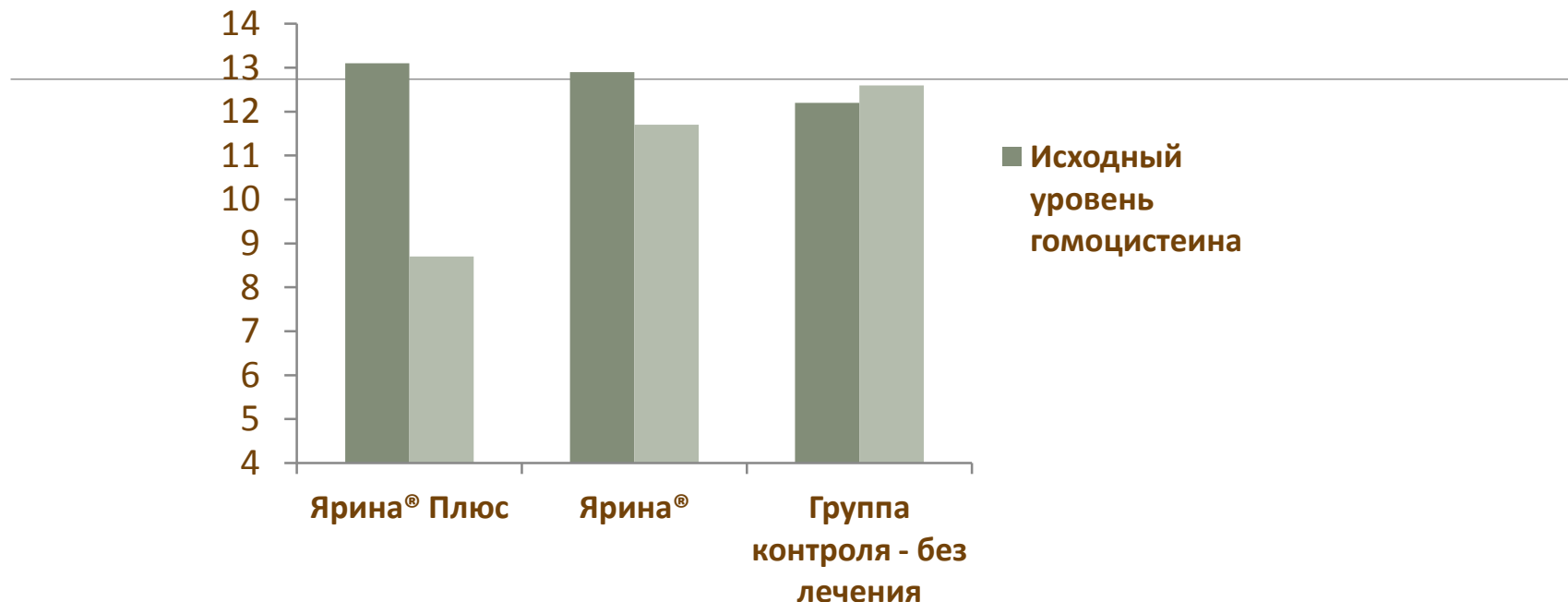
КОК с фолатами способствует снижению уровня гомоцистеина у женщин репродуктивного возраста с гиперандрогенией



Через 6 месяцев приёма уровень гомоцистеина в группе Ярина® Плюс **был значительно ниже**, чем в контрольной группе.

*У всех женщин исходный уровень гомоцистеина был в пределах референсных значений

Ярина® Плюс способствует снижению гомоцистеина у женщин репродуктивного возраста с СПЯ



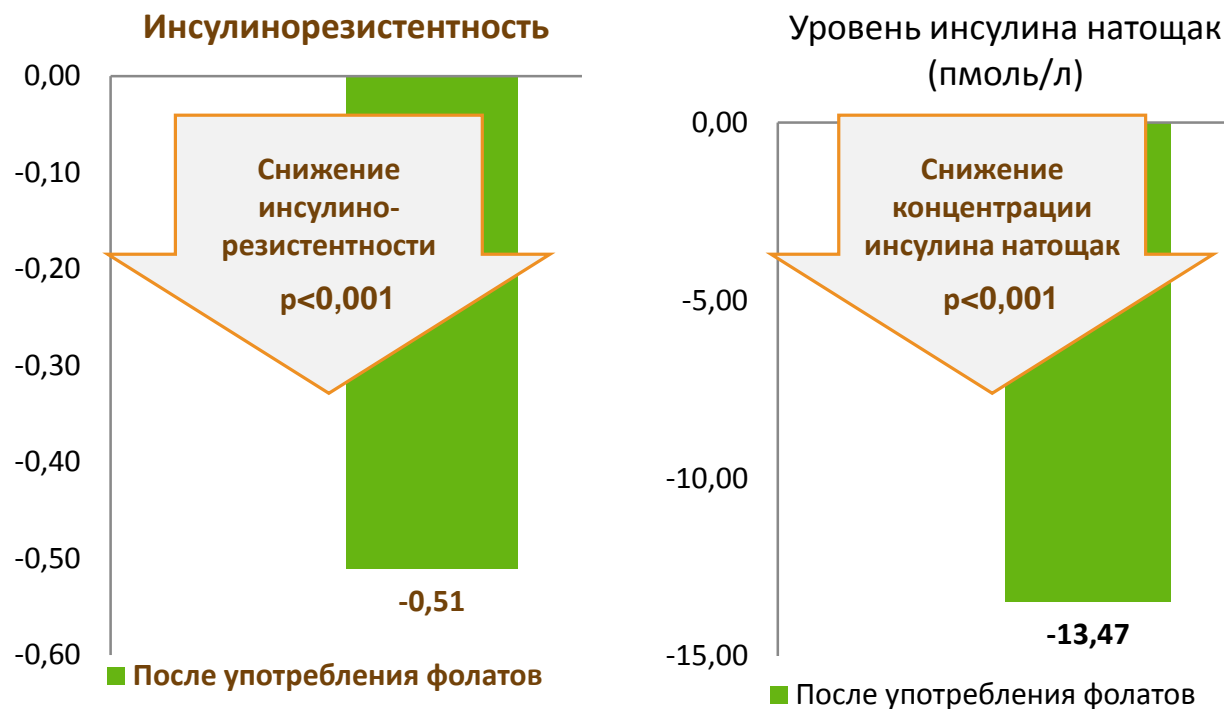
В исследовании принимало участие 75 женщин в возрасте от 21 года до 35 лет (средний возраст $26,7 \pm 1,8$ года) с СПЯ:

- 1 группа (n=25) – ЭЭ/ДРСП/кальция левомефолат (Ярина® Плюс),
- 2 группа (n=25) – ЭЭ/ДРСП (Ярина®, контрольная группа),
- 3 группа (n=25) – не получали терапию (контрольная группа).

Через 6 месяцев терапии уровень гомоцистеина в группе Ярина® Плюс был значительно ниже

Мета-анализ 2019 года подтвердил положительное влияние фолатов на резистентность к инсулину

29 рандомизированных контролируемых исследований (22 250 участников)



Результаты убедительно свидетельствуют о том, что добавки, содержащие фолаты, могли бы улучшить показатели обмена глюкозы

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;

У пациенток с СПЯ синдром хронической депрессии бывает в 4 раза чаще^{1,2}

Уровень фолатов плазмы и высокая концентрация гомоцистеина ассоциированы с **повышенным риском депрессии⁴**.



Добавление фолатов в ежедневный рацион снижает распространённость депрессии⁵.

Пациенты с низким содержанием фолатов в плазме крови чаще не отвечают на терапию антидепрессантами по сравнению с теми, у кого изначально этот показатель выше³.

СПЯ – синдром поликистоза яичников

КОК с фолатами способны уменьшать проявления гиперандрогении



КОК – комбинированный оральный контрацептив, ЭЭ – этинилэстрадиол, ДРСП – дроспиренон.

1. Klipping C., Duijkers I., Trummer D., et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception*. 2008 Jul;78(1):16-25. Plus erratum *Contraception* 2008, 78: 350; 2. Yildizhan R., Gokce A.I., Yildizhan B., Cim N. Comparison of the effects of chlormadinone acetate versus drospirenone containing oral contraceptives on metabolic and hormonal parameters in women with PCOS for a period of two-year follow-up. *Gynecol Endocrinol*. 2015 3. Costantino Di Carlo et.al. Plasma leptin and adiponectin levels in hormone replacement therapy and contraception: effects of different progestogens *Fertility and Sterility* Vol. 96, No. 1, July 2011; 4. Е.Н. Андреева, Е.Н. Григорян, Е.В. Шереметьева. Влияние фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов на уровень гомоцистеина у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Проблемы репродукции*. 2014;(2): 27-31; 5. Mads Vendelbo Lind et.al. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials *Am J Clin Nutr* 2019;108:1-14; 6. Philip D, Buch A, Moorthy D, Scott TM, Parnell LD, Lai CQ, Ordovas JM, Selhub J, Rosenberg IH, Tucker KL, Troen AM. Dihydrofolate reductase 19-bp deletion polymorphism modifies the association of folate status with memory in a cross-sectional multiethnic study of adults. *Am.J. Clin. Nutr.*, 2015, 102(5): 1279-1288.

Дополнительные преимущества КОК с фолатами при СПЯ



СПЯ – синдром поликистозных яичников, КОК – комбинированный оральные контрацептив, ГА – гиперандрогения

1. Инструкция по применению препарата Ярина® Плюс. Регистрационный номер: ЛП-00186. 2. Фолаты в XXI веке вне беременности. Только доказанные факты / под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. — 16 с.



Спасибо за внимание!

г. Ростов-на-Дону