



**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И
ПЕДИАТРИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СПКЯ у подростков - новое в патогенезе

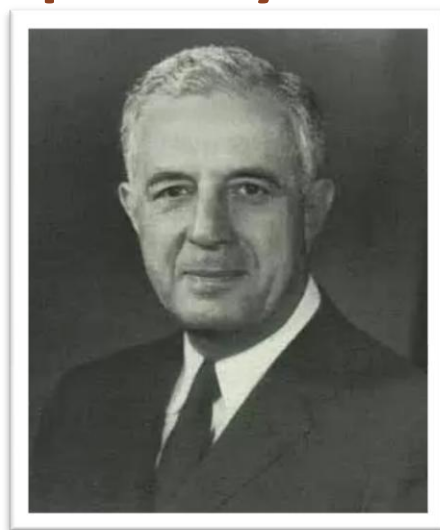
**АНДРЕЕВА ВЕРА ОЛЕГОВНА - Д.М.Н., ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ
СОТРУДНИК АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛА НИИАП,
ПРОФЕССОР КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ № 2**

История изучения СПКЯ



В конце XIX века российский проф. Кронид Фёдорович Славянский в лекциях читал о поликистозном перерождении яичников.

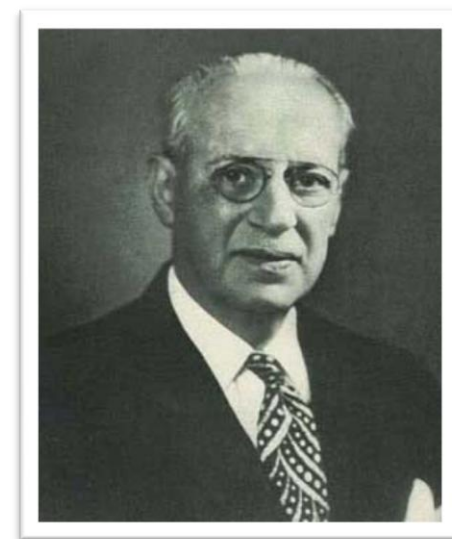
В 1928 году российский ученый Сергей Кузьмич Лесной сообщил об успешном лечении пациенток с олиго-аменореей путем клиновидной резекции яичников.



Dr. Michael Leventhal
1901–1971

1935 – первая зарубежная публикация о патологии, которая впоследствии стала называться по фамилиям авторов – Синдром Штейна-Левентала.

В 1930 г. российский проф. Евгений Елисеевич Гиговский описал гистологические изменения при склерополикистозе яичников.



Dr. Irving Stein
1887–1976

Ежегодно издается более 12 тысяч научных публикаций по данной теме...

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.

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).

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 β -гидроксистероид-дегидрогеназы 1-го типа [3].

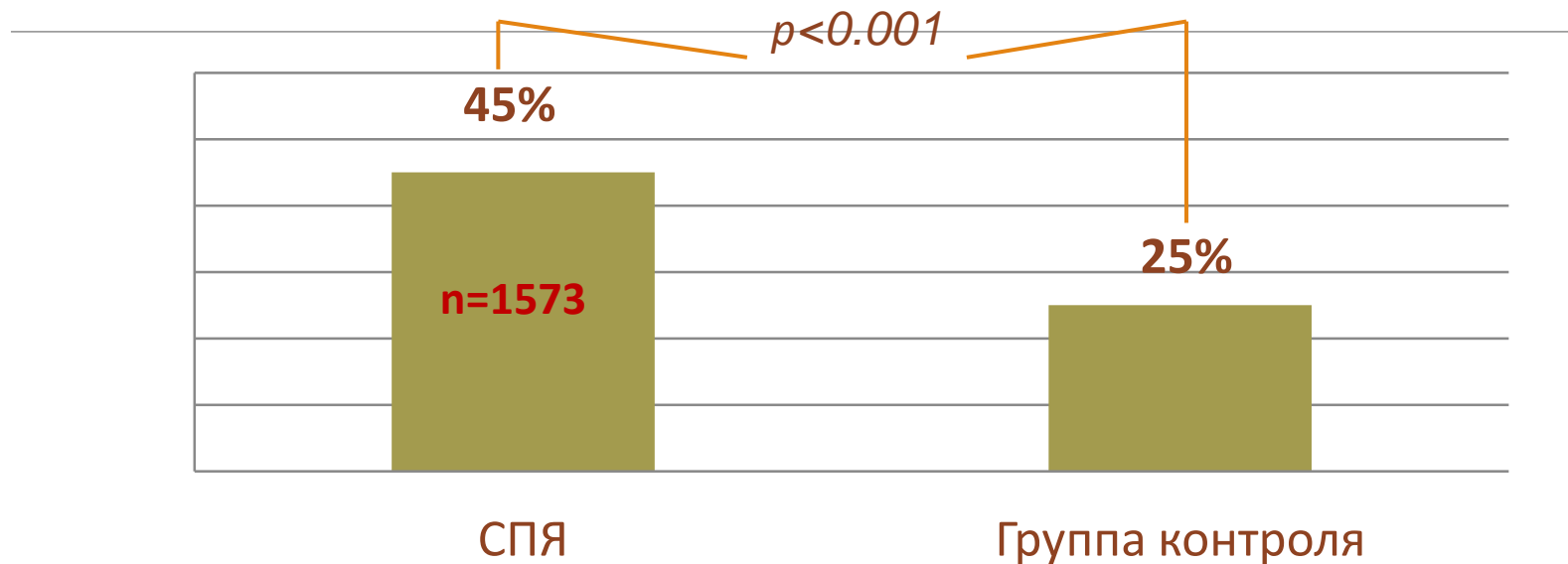
У дочерей женщин с СПКЯ повышен уровень АМГ в младенчестве, раннем детстве и препубертате по сравнению с здоровыми сверстницами[2].

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

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.

Гены-кандидаты СПКЯ

Гены, регулирующие **секрецию и активность гонадотропинов**

Гены, регулирующие **биосинтез и активность андрогенов**

Гены, регулирующие **секрецию и активность инсулина**

Гены, регулирующие **массу тела и метаболизм**

Приоритетным является изучение полиморфизма генов, ассоциированных с нарушением фолликулогенеза, синтеза половых стероидов и метаболическими расстройствами.

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

DENND1A. V2 (Протеин 1А, 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)

Выявлена ассоциация между гетерозиготным субгенотипом гена **FMR1** и

патогенезом аутоиммунного фенотипа СПКЯ ³

Особенность аутоиммунного фенотипа СПКЯ – превышающий норму, но быстро истощающийся овариальный резерв (по уровню АМГ).

1. Dovey D. (2014) Discovery of gene linked to pcos may lead to better prevention, diagnosis, and treatment. Medicaldaily, Apr. 15 (<http://>).
2. McAllistera 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. Bretherick K.L., Fluker M.R., Robinson W.P., 2005; Edward E. Wallach., 2007; Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Ovarian reserve determinations suggest new function of FMR1 (fragile X gene) in regulating ovarian ageing. Reprod Biomed Online [Internet] 2010;20:768–775

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 multi-follicular 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

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



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

*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

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

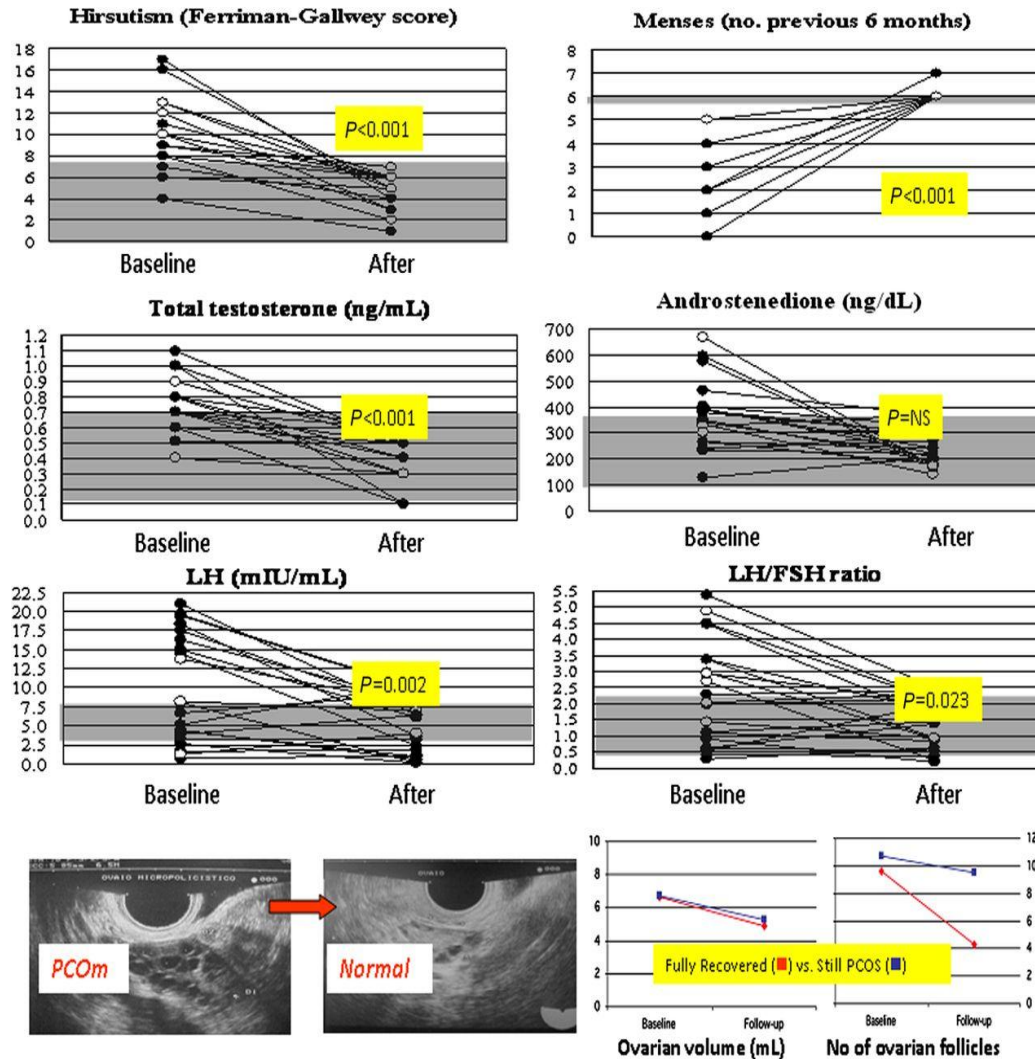
Цитаты*:

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

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



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

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 проведении дальнейших исследований.

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



* Флутамид, финастерид

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

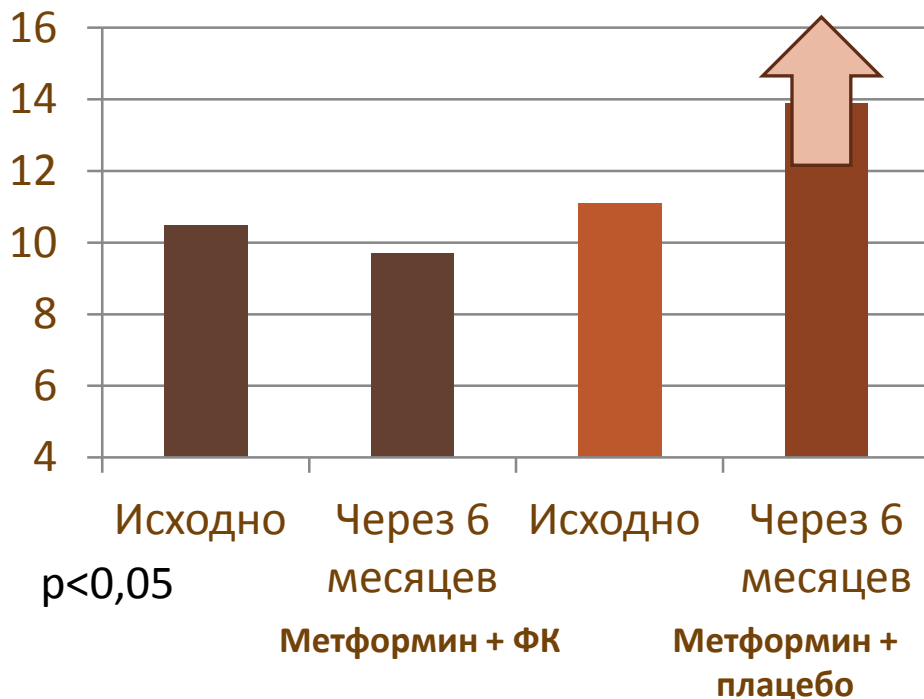


СПЯ – синдром поликистоза яичников, КОК – комбинированный оральные контрацептив, ИМТ – индекс массы тела

Терапия СПКЯ с добавлением метформина может приводить к повышению уровня гомоцистеина

Концентрация гомоцистеина (ммоль/л)

50 женщин с СПЯ



Согласно исследованию терапия метформином 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 весом¹
- Наиболее тяжелые случаи обусловлены гомозиготными дефектами в генах, отвечающих за метаболизм гомоцистеина²

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

СПЯ – синдром поликистозных яичников, ФК – фолиевая кислота.



Спасибо за внимание!

г. Ростов-на-Дону