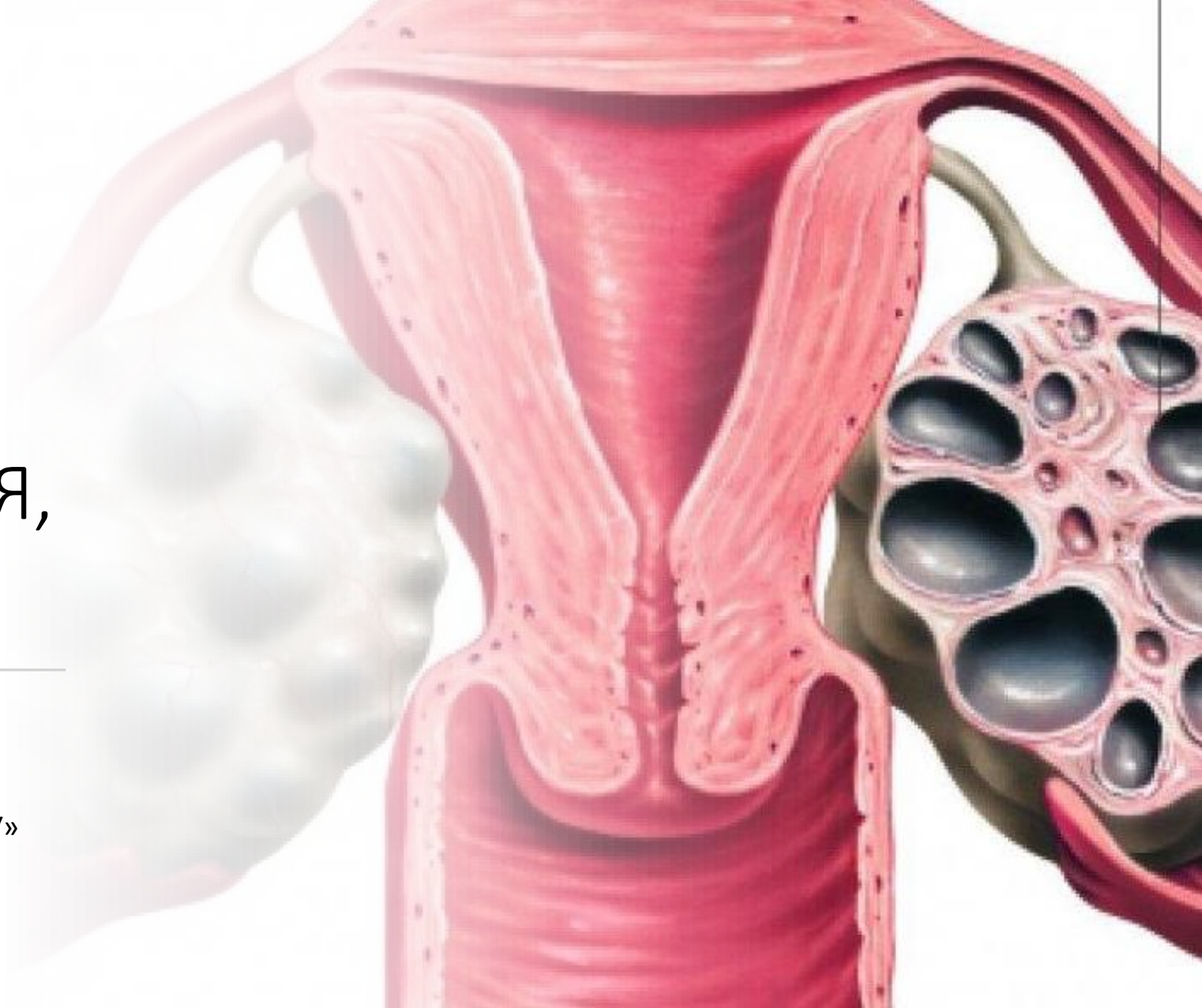




Особенности ведения женщин с СПКЯ, ожирением

Гусева Ольга Игоревна

Профессор кафедры акушерства и
гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ»
МЗ РФ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)

- - наиболее распространенное эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста, поражающее примерно 6–15% из них.
- Это основная причина нарушений менструального цикла, гирсутизма и ановуляторного бесплодия у женщин.
- Отрицательно влияет не только на репродуктивную функцию, но и на общее состояние здоровья, сексуальное здоровье и качество жизни

Синдром поликистозных яичников

У женщин с СПКЯ могут быть и другие сопутствующие заболевания в том числе:

- психологические (тревога, депрессия, образ тела)
- метаболические (ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, преддиабет, диабет 2 типа),
- сердечно-сосудистые факторы риска (гипертония, дислипидемия)
- повышенный риск апноэ во сне, карциномы эндометрия
- осложнения, связанные с беременностью (гестационный диабет, преэклампсия, гестационная гипертензия, послеродовое кровотечение и инфекция, преждевременные роды, аспирация мекония, мертворождение, оперативные роды и дисточия плечиков)

Диагностика СПКЯ

В настоящее время СПКЯ диагностируется на основе Роттердамских критериев - наличие двух критериев из трех –

- (1) олиго- или ановуляция,
- (2) клинические и / или биохимические признаки гиперандрогении
- (3) поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и исключение других этиологий (врожденная гиперплазия надпочечников, андроген-секретирующие опухоли, синдром Кушинга)

Нерегулярные циклы и овуляторная дисфункция

- От 1 до <3 лет после менархе: <21 или> 45 дней
- 3 года от менархе до перименопаузы: <21 или> 35 дней или <8 циклов в год
- 1 год после менархе> 90 дней для любого цикла
- Первичная аменорея в возрасте 15 лет или старше 3 лет после телархе (развитие груди)
- Исследование уровня прогестерона в крови на 6-8 день после овуляции для верификации овуляторной дисфункции
- Уровень прогестерона менее 3 нг/мл в середине лютеиновой фазы свидетельствует об отсутствии овуляции, ниже 10 нг/мл или сумма измерений в 3 последовательных циклах менее 30 нг/мл может свидетельствовать о неполноценной лютеиновой фазе

Ультразвуковые критерии

- при использовании трансвагинальных датчиков с 8 МГц - наличие ≥ 20 фолликулов диаметром 2-9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника ≥ 10 см³ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов),
- при использовании трансвагинальных датчиков с меньшими разрешающими характеристиками или при трансабдоминальном исследовании - увеличение объема любого яичника ≥ 10 см³ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов)



Гиперандрогения

Биохимическая гиперандрогения –

- исследование уровня свободного тестостерона в крови расчетным методом, используя индекс свободных андрогенов ($\text{ИСА} = \frac{\text{общий тестостерон (нмоль/л)}}{\text{ГСПГ (нмоль/л)}} \times 100$, норма – 0,8-11%), или биодоступный тестостерон.
- Рекомендуется жидкостная хроматография с масс-спектрометрией, газовая хроматография с массспектрометрией, а также радиоиммунологическое исследование с экстракцией органическими растворителями с последующей хроматографией.
- Рекомендуется исследование уровня дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС) и андростендиона в крови в случае, когда уровни общего и свободного тестостерона не повышены.

Клиническая гиперандрогения

- Необходимо собрать полный анамнез и провести физикальное обследование
- Модифицированная шкала Ферримана Галлвея с уровнем $\geq 4-6$

Другие причины гиперандрогении

	Основные маркеры	Примечания
Идиопатический гирсутизм	«мужской анамнез»	родственники-мужчины с ранним началом облысения (андрогенной алопеции) и/или с семейным типом избыточного оволосения по мужской линии
Неклассический вариант ВДКН	17-оксипрогестерон	дискриминационный порог выше 2—3 мкг/л (6,9—10,4 нмоль/л), ПЦР диагностика мутаций CYP 21
Синдром Кушинга	Признаки гиперкортизолемии	Суточное содержание кортизола в моче повышено, проба с дексаметазоном
Первичный гипотиреоз	ТТГ	
Вирилизирующие опухоли	Клиника в + «объем» Н/Я г	в — вирилизация наружных половых органов и гортани (клиторомегалия, ларингомегалия, барифония); г — при визуализации надпочечников и яичников
Тотальный гиперкортицизм	Клиника + кортизол	д — «кушингоидизация» внешности с перераспределением жира по верхнему типу + стероидные стрии, плетора, геморрагии, остеопороз

Определение фенотипов СПКЯ

- **А – классический:** гиперандрогения (ГА) + ановуляция (ОА) + поликистозные яичники (ПКЯ) по УЗИ (полная форма СПКЯ);
- **В – УЗ нетипичный:** ГА + ОА;
- **С - овуляторный:** ГА+ ПКЯ по УЗИ;
- **D - безгирсутный:** ОА + ПКЯ по УЗИ

	Тип I (A)	Тип II (B)	Тип III (C)	Тип IV (D)
МЦ	нерегулярные	нерегулярные	N	нерегулярные
УЗИ	Поликистозные яичники	N	Поликистозные яичники	Поликистозные яичники
Андрогены	↑	↑	↑	Норма или незначительно ↑
Гирсутизм	+	+	+	-



СПКЯ

- Однако ни один из диагностических критериев не включает метаболические нарушения (инсулинорезистентность и избыточный вес / ожирение), которые часто встречаются у пациентов с СПКЯ и могут играть решающую роль в патогенезе синдрома

Определение фенотипов СПКЯ

	Тип I (A)	Тип II (B)	Тип III (C)	Тип IV (D)
МЦ	нерегулярные	нерегулярные	N	нерегулярные
УЗИ	Поликистозные яичники		Поликистозные яичники	Поликистозные яичники
Андрогены	↑	↑	↑	Норма или незначительно ↑
Гирсутизм	+	+	+	-
Ожирение	++/-	++/-	++/-	-
ИР	+	+	+	-
Распространенность	53 – 61%	7 – 9 %	16 – 29%	8 – 16%

Синдром поликистозных яичников и инсулинорезистентность

- Текущие данные свидетельствуют о том, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия являются центральными особенностями СПКЯ. В большинстве исследований распространенность ИР составляет от 44% до 75%, что намного выше, чем 10-25%, наблюдаемой у молодых здоровых людей.
- Пациенты с СПКЯ как с ожирением, так и без него имеют более высокую распространенность инсулинорезистентности по сравнению со здоровыми, хотя инсулинорезистентность более выражена у лиц с ожирением.

ИР и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия считаются основными триггерами большинства патогенетических изменений при СПКЯ

- Избыток инсулина в крови нарушает секрецию гонадотропинов, повышая уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), усиливает индуцированную ЛГ продукцию андрогенов яичниками, а также подавляет активность ароматазы, конвертирующей андрогены в эстрогены в жировой ткани и тека-клетках яичников. Гиперинсулинемия активирует синтез андрогенов надпочечниками, ингибирует образование в печени глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и увеличивает фракцию свободных андрогенов, усиливая симптомы гиперандрогенизма. С гиперсекрецией инсулина также снижается чувствительность ткани яичников к действию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что ингибирует фолликулогенез и созревание ооцитов и приводит к нарушению менструального цикла, ановуляции и бесплодию.

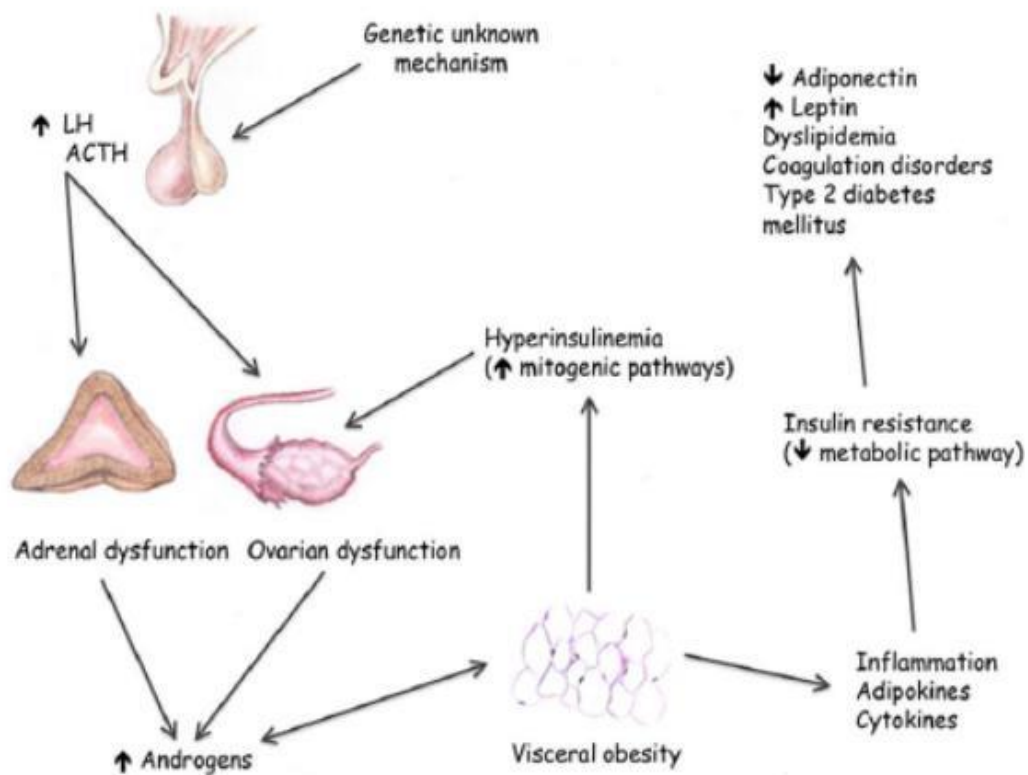
De Leo V., Musacchio M.C., Cappelli V., Massaro M.G., Morgante G., Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2016; 14(1): 38.

Behboudi-Gandevani S., Tehrani F.R., Dovom M.R., Farahmand M., Khomami M.B., Noroozadeh M. et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(5): 343-53.

Ожирение и СПКЯ

- Распространенность ожирения при СПКЯ колеблется от 30% до 70% в зависимости от этнической принадлежности и критериев диагностики СПКЯ.
- Хотя считается, что инсулинорезистентность является фундаментальной причиной СПКЯ, ожирение имеет тенденцию к ее усугублению и способствует распространённости метаболического синдрома у пациентов с СПКЯ.

Ожирение при СПКЯ



- дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний
- фактор риска рака эндометрия (который встречается в 2-6 раза чаще в сравнении с женщинами без СПЯ)
- усугубляющий фактор риска депрессивных и тревожных состояний
- фактор, влияющий на процент рождаемости, ответ на восстановление репродуктивной функции и исходы беременности
- Дебют СД 2 типа раньше у женщин с СПКЯ и ожирением

Диагностика нарушений углеводного обмена

- Рекомендуется оценка гликемического статуса при первичном обследовании каждой пациентки с СПЯ. Для этого используются: исследование уровня глюкозы натощак, проведение перорального глюкозотолерантного теста или исследование уровня гликированного гемоглобина в крови.
- Оценку показаний к проведению ПГТТ у пациенток с СПЯ необходимо проводить на первичной консультации, на этапе прегравидарной подготовки и в период беременности в 24 - 28 недель. Повторное проведение ПГТТ каждые 1-3 года в зависимости от наличия факторов риска развития нарушений углеводного обмена
- Рекомендуется использовать методы не прямой оценки ИР с помощью индексов HOMA и Caro. Индекс HOMA-IR (в норме менее 3,9) определяется по формуле: $\text{Уровень глюкозы натощак (ммоль/л)} \times \text{Уровень инсулина натощак (мЕд/л)} / 22,5$. Индекс Caro – отношение глюкозы (в ммоль/л) к инсулину (в мкМЕ/мл) в плазме крови натощак. Нормальное значение $\geq 0,33$.

СПКЯ

- При СПКЯ ранний рост фолликулов чрезмерен, но последующее развитие доминантного фолликула прерывается (остановка фолликула). Повышенное производство андрогенов является неотъемлемым свойством текальных клеток, но оно увеличивается из-за избытка ЛГ и гиперинсулинизма.
- Остановка фолликулов, является результатом недостаточного действия ФСГ и / или преждевременного действия ЛГ. Исследования показали роль антимюллера гормона (АМГ) в подавлении фолликулярной реакции на ФСГ. С другой стороны, гиперинсулинизм увеличивает чувствительность фолликулов к ЛГ.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД



Модификация образа жизни

- Вмешательство в образ жизни (предпочтительно многокомпонентное, включая диету, упражнения и поведенческие стратегии).
- Достижимые цели, такие как снижение веса на 5–10% у людей с избыточным весом, приводят к значительным клиническим улучшениям и считаются успешным снижением веса в течение 6 месяцев. Для снижения веса у людей с избыточным весом женщинам может быть прописан энергетический дефицит в размере 30% или 500-750 ккал / день (1200-1500 ккал / день) с учетом индивидуальных потребностей в энергии, веса тела и уровней физической активности.

Физическая активность

- Минимум 250 минут в неделю умеренной интенсивности или 150 минут в неделю высокой интенсивности или эквивалентная комбинация того и другого, а также упражнения по укреплению мышц с участием основных групп мышц в течение 2 дней в неделю, не следующих подряд.
- Идеально 10 000 шагов в день, включая повседневную деятельность и 30 минут структурированной физической активности или около 3000 шагов.

Комбинированные гормональные контрацептивы

- Женщинам с СПКЯ, не заинтересованным в беременности, рекомендуются любые методы контрацепции с учетом критериев приемлемости контрацепции ВОЗ.
- Для терапии может использоваться любой КГК с любой дозой эстрогенов, однако препараты, содержащие 35 мкг этинилэстрадиола и ципротерон, не должны рассматриваться как препараты первой линии при СПЯ из-за побочных эффектов, включая риск венозных тромбозов.
- Предпочтительны самые низкие эффективные дозы эстрогена (например, 20–30 мкг этинилэстрадиола или его эквивалента) и препараты натурального эстрогена, обеспечивающие баланс между эффективностью, профилем метаболического риска, побочными эффектами, стоимостью и доступностью.

Препараты, модифицирующие чувствительность к инсулину

Препарат	Метформин	Глитазоны	Д-хиро-инозитол	Акарбоза
Основной механизм действия	Замедление резорбции углеводов в кишечнике, снижение периферической ИР, подавление глюконеогенеза в печени	снижение периферической ИР, подавление глюконеогенеза в печени	снижение периферической ИР, подавление глюконеогенеза в печени	Замедление резорбции углеводов в кишечнике
Эффект	Снижение ИРИ, нормализация липидных фракций, снижение агрегации тромбоцитов, улучшение фибринолиза			Снижение уровня глюкозы в крови после приема пищи

- Сочетание КОК + метформин может быть наиболее полезным в группах высокого метаболического риска, включая лиц с факторами риска диабета, нарушенной толерантностью к глюкозе или этнические группы высокого риска.
- Сочетание КОК и антиандрогены используется для лечения гирсутизма, если после 6 месяцев или более КОК и косметическая терапия не смогли адекватно улучшить симптомы и для лечения андрогенной алопеции при СПКЯ

ИНОЗИТОЛ

- Инозитол (в любой форме) в настоящее время следует рассматривать как экспериментальную терапию при СПКЯ, при этом появляются новые данные об эффективности, указывающие на необходимость дальнейших исследований.
- Женщинам, принимающим инозитол и другие дополнительные методы лечения, рекомендуется проконсультироваться со своим врачом

ИНОЗИТОЛ



- По своему химическому строению инозитол представляет собой шестиатомный спирт циклогексана. Выделяют девять изомеров (молекулярных разновидностей) инозитола.
- Мио-инозитол - самый распространенный изомер инозита в организме человека; D- хиро-инозитол синтезируется инсулинозависимой эпимеразой, которая превращает МИ в D-ХИ. Нарушение регуляции активности эпимеразы влияет на соотношение МИ / D-ХИ, как при СПКЯ, когда нарушение утилизации МИ может нарушать передачу сигналов ФСГ и инсулина. Каждый орган имеет определенное соотношение МИ / DХИ, связанное с его функцией.



- МИ стимулирует клеточное поглощение глюкозы и поэтому в большом количестве содержится в органах с высоким энергетическим потреблением, таких как мозг, сердце и яичники. Например, в фолликулярной жидкости соотношение МИ к ДХИ составляет 100:1, при физиологическом соотношении в плазме крови – 40:1.
- ДХИ действует как промоутер хранения глюкозы в виде гликогена и индуктор ее окислительного использования на уровне митохондрий для производства энергии, поэтому концентрации ДХИ высоки в тканях, депонирующих гликоген (печень, жировая ткань, мышцы), и низки в активно использующих глюкозу

Миоинозитол и D-хиро-инозитол

- В яичниках D-хиро-инозитол отвечает за избыточное производство инсулинозависимого тестостерона, тогда как МИ усиливает действие ФСГ через антимюллеров гормон (АМГ). МИ был обнаружен в фолликулярной жидкости и он улучшает качество ооцитов и эмбрионов. Обычно соотношение МИ / DXI составляет 100: 1, тогда как при СПКЯ оно составляет 0,2: 1, когда концентрация ИМ снижается в фолликулярной жидкости в 500 раз, активация эпимеразы чрезмерна, что приводит к избытку D-хиро-инозитола, увеличению инсулинорезистентности и повышению уровня ЛГ. Если концентрации DXI превышают предельное соотношение МИ / DXI 70: 1 в фолликулярной жидкости, качество бластоцисты снижается. Адекватное соотношение МИ / DXI для добавок составляет 40: 1. Это соотношение является лучшим для терапии СПКЯ, направленной на восстановление менструального цикла и овуляции, повышение прогестерона и ГСПГ и снижение уровней ЛГ, тестостерона и инсулина.

Основные рандомизированные исследования влияния мио-инозитола (МИ), отдельно или в комбинации, для индукции, стимуляции яичников или ЭКО / ИКСИ у женщин с СПКЯ

Автор		
Raffone E. и соавт., 2010	РКИ с участием 120 женщин: 60 получали МИ 4 г / день и FA 400 мкг / день по сравнению с 60, получавшими 1500 мг / день MET. Если беременность не наступила, добавление рФСГ (375 ЕД / день) в течение 3 циклов.	С MET: 15% овулированных и 18,3% спонтанных беременностей. 42 женщины получили рФСГ: 26,1% беременностей (совокупный показатель 36,6%) С ИМ: 65% овуляции, 30% спонтанных беременностей. 38 женщин получили рФСГ, частота наступления беременности (NS) составила 28,9% (совокупный показатель: 48,4%)
S. Colazingari и соавт., 2013	РКИ, 100 женщин без гиперинсулинемии: 47 поучали МИ 1.1 г/день и DCI 27.6 мг/день по сравнению с 53 поучавшими DCI 1 г/день в течении 3 месяцев до лназначения ФСГ	Группа МИ + DCI: ≤ 35 лет: снижение общей дозы ФСГ (1569 против 1899 ЕД) и увеличение количества эмбрионов отличного качества (0.96 vs 0.73; p < 0.001) Группа МИ + DCI: > 35 лет: снижение уровня эстрадиола в день введения hCG и увеличение количества эмбрионов отличного качества
A. Agrawal и соавт., 2019	РКИ, 120 женщин: 60 получали MET 1500 мг/день и МИ 1.8 г/день в сравнении с 60 получавшими MET 1500 мг/день – 3 месяца	Родов: 55% (MET + MI) против 26.6% с MET только (p: 0.002)

Нужен ли Д-хиро-инозитол



- Обзор лечения бесплодия инозитолами у пациентов с СПКЯ (А. Gateva et al)., опубликованный в 2018 г., показал неоднородные результаты.
- В частности, сравнение эффектов МИ и ДХИ в циклах ЭКО обнаружило, что, несмотря на отсутствие различий в общем количестве ооцитов, полученных в результате стимуляции, число зрелых ооцитов, эмбрионов высшего качества и частота наступления беременности были значительно выше в группе женщин, получавших добавки МИ по сравнению с теми, кто принимал ДХИ.
- Isabella R. и Raffone E. показали, что с увеличением дозы ДХИ при сочетанном приеме с МИ качество ооцитов и эмбрионов прогрессивно ухудшается. Увеличение уровня ДХИ также ингибирует абсорбцию МИ в кишечнике за счет конкурентного связывания с единым транспортером, имеющим большее сродство к ДХИ, чем к МИ.

Нужен ли Д-хиро-инозитол



- В исследовании A.Genazzani и соавт. продемонстрировано, что прием только МИ тоже не у всех пациенток с СПКЯ приводит к существенным метаболическим изменениям. Наиболее частые неудачи наблюдались у женщин, имевших ближайших родственников с сахарным диабетом. Это может свидетельствовать о том, что компенсаторная гиперинсулинемия, возникающая вследствие ИР, не всегда устраняется введением МИ, так как может быть связана не только с пищевым дефицитом инозитола, но и с генетически детерминированным нарушением экспрессии/синтеза эпимеразы и снижением эндогенной конверсии МИ в ДХИ в чувствительных к инсулину органах и тканях. В этих случаях применение ДХИ позволяет восстановить баланс инозитолов в клетке и повысить чувствительность к инсулину, независимо от семейного анамнеза.

Genazzani A.D., Lanzoni C., Ricchieri F., Jasonni V.M. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol. Endocrinol. 2008; 24(3): 139-44.

Genazzani A.D., Santagni S., Rattighieri E., Chierchia E., Despini G., Marini G. et al. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. Gynecol. Endocrinol. 2014; 30(6): 438-43. .

48. La Marca A., Grisendi V., Dondi G., Sighinolfi G., Ciacci A. The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: a retrospective study. Gynecol. Endocrinol. 2015; 31(1): 52-6.

Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A., Bizzarri M. Myo-inositol and D-chiroinositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. J. Cell. Physiol. 2019; 234(6): 9387-98.

- **ЦЕЛЬ:** Целью этого клинического испытания было оценить эффективность семи различных соотношений между двумя стереоизомерами инозита, мио-инозитолом (MI) и D-хиро-инозитолом (DCI), в терапии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).
ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: пятьдесят шесть пациентов с СПКЯ (по 8 в каждой группе) лечились перорально с использованием следующих составов: только DCI и 1: 3,5; 2,5: 1; 5: 1; 20: 1; Соотношение MI / DCI 40: 1, 80: 1. Они получали 2 г инозита дважды в день в течение 3 месяцев. Первичным результатом была овуляция, вторичным результатом было улучшение ФСГ, ЛГ, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), 17-бета-эстрадиола (E2), свободного тестостерона, базального и постпрандиального уровней инсулина, а также индекса НОМА, ИМТ. и менструации.
РЕЗУЛЬТАТЫ: Соотношение MI / DCI 40: 1 является лучшим для терапии СПКЯ, направленной на восстановление овуляции и нормализацию важных параметров у этих пациентов. Остальные составы оказались менее эффективными. В частности, снижение активности наблюдали, когда соотношение 40: 1 было изменено в пользу DCI.
ВЫВОДЫ: активность DCI полезна в основном в определенном соотношении с MI, тогда как увеличение DCI вызывает потерю положительных эффектов на репродуктивном уровне. Эти результаты на людях подтверждают предыдущее доклиническое исследование с различными соотношениями MI / DCI, проведенное на экспериментальной модели мышей с СПКЯ.

Дифертон

(Аквион АО)

Прием двух таблеток обеспечит получение

Наименование компонента	Количество	%
Витамин D ₃	10 мкг	200 ^{1*}
Фолиевая кислота	600 мкг	300 ^{1*}
Альфа-липоевая кислота	75 мг	250 ^{2*}
Инозит, в т.ч.	1127,6 мг	226 ^{2*}
Мио-инозитол	1100 мг	
D-хиро-инозитол	27,6 мг	
Марганец	5 мг	250 ^{2*}

Комплекс D-хиро-инозитола и мио-инозитола способствует наступлению регулярного менструального цикла, нормализует работу яичников, улучшает качество яйцеклеток, способствует стабилизации уровня инсулина.

Альфа-липоевая кислота обеспечивает правильное развитие фолликулов; нормализует гормональный баланс; восстанавливает чувствительность к инсулину.

Комплекс фолиевая кислота + витамин D3 + марганец улучшает общий метаболический профиль при курсовом приеме.

Альфа-липоевая кислота (АЛК)

- АЛК является кофактором митохондриальных ферментных комплексов и, кроме мощного антиоксидантного действия, обеспечивает поглощение глюкозы клетками, активируя GLUT-4 подобно МИ. Эндогенный синтез АЛК происходит при участии синтазы липоевой кислоты (LASY), экспрессия которой у больных сахарным диабетом часто понижена. В результате недостаток АЛК, так же как и МИ, нарушает поступление глюкозы в клетки и индуцирует системную ИР. При комбинации дефектов экспрессии/синтеза эпимеразы и LASY риск развития компенсаторной гиперинсулинемии и в дальнейшем сахарного диабета еще больше повышается.

Терапия инозитолами женщин с СПКЯ

- Пациенткам 1-й группы в дополнение к КОК было назначено средство, содержащее две изоформы инозитола (в одном саше — мио-инозитол 1000 мг и D-хиро-инозитол 200 мг), фолиевую кислоту и марганец, по 2 саше 1 р./сут. Во 2-й группе женщины принимали только КОК. Наблюдение осуществлялось в течение 90 дней.
- В 1-й группе пациенток отмечено снижение уровня общего Хс (на 16,9%), триглицеридов (на 15,7%), Хс ЛПНП (на 17,8%), коэффициента атерогенности (на 21,6%) и увеличение уровня Хс ЛПВП (на 28,5%), снижение уровня глюкозы натощак на 16,9%. Концентрация фибриногена в 1-й группе уменьшилась на 15,8%.

- Несмотря на то что в настоящее время применение инозитола при СПКЯ является экспериментальным, это направление в терапии следует считать перспективным не только в целях увеличения частоты овуляции и улучшения репродуктивной функции у пациенток, планирующих беременность, но и в целях улучшения показателей углеводного и липидного обмена и профилактики кардиометаболических осложнений у всех женщин с СПКЯ

Цель лечения пациенток с СПЯ – восстановление овуляторных менструальных циклов

- Модификация образа жизни, в частности, лечение ожирения, должны предшествовать индукции овуляции при СПЯ. Перед индукцией овуляции у женщин с СПЯ должны быть исключены другие причины бесплодия в паре (тубно-перитонеальный, мужской факторы).
- Согласно международным клиническим рекомендациям препаратом первой линии для лечения ановуляторного бесплодия рекомендован нестероидный ингибитор ароматазы – летрозол. Стимуляция овуляции летрозолом проводится в дозе 2,5мг в сутки с 3 по 7 или с 5 по 9 дни менструального цикла, в случае отсутствия овуляции в следующем цикле стимуляции возможно увеличение дозы #летрозола до 5мг в сутки. Максимальная дозировка #летрозола в протоколе стимуляции овуляции составляет 7,5мг в сутки

Кломифена цитрат

- Кломифен назначается по 50-100 мг в день, в течение 5 дней, начиная со 2-5 дня спонтанного или индуцированного менструального цикла. Стартовая доза составляет, как правило, 50 мг в день, максимальная суточная доза – 150 мг. Эффективность стимуляции овуляции достигает 70-80%, частота зачатия – 22% на цикл. Лечение кломифеном проводится, как правило, в течение не более 6 овуляторных циклов. Для преодоления резистентности к КЦ его можно комбинировать с метформином для повышения шансов на беременность

Прегравидарная подготовка женщин с СПКЯ

- Позволяет избежать тех нежелательных последствий микронутриентного дефицита, которые свойственны женщинам с нарушенным метаболизмом;
- Микронутриенты обеспечивают оптимальное пренатальное программирование, снижая тем самым вероятность постнатального развития СПКЯ у плодов женского пола и метаболического синдрома у плодов мужского пола.

ПРЕГНОТОН® (Pregnoton)

АКВИОН АО

	1 саше - пакет	% от уровня потребления
L-аргинин	915 мг	15% ¹
экстракт витекса священного	40 мг	-
фолиевая кислота	520 мкг	260% ^{2*}
витамин Е	15 мг	150% ^{2*}
витамин С	90 мг	150% ^{2*}
витамин В ₆	2 мг	100% ²
витамин В ₂	1 мг	63% ²
цинк	12 мг	80% ²
селен	55 мкг	79% ²
йод	150 мкг	100% ²
магний	80 мг	20% ²

PREGNOTON © ПРЕГНОТОН®

Для нормализации менструального цикла и подготовки к беременности

Длительный прием комбинированных оральных контрацептивов сопряжен с риском развития гиперпролактинемии и так называемой постпильной аменореи, дефицитом микронутриентов на фоне или после их отмены.



Применение Прегнотона способствует нормализации уровня пролактина, восполнению дефицита микронутриентов и восстановлению менструального цикла у пациенток с гиперпролактинемией, в том числе после длительного приема КОК.

ПРЕГНОТОН®

Для прегравидарной подготовки женщин с тонким эндометрием.



Нормализует уровень пролактина при функциональной гиперпролактинемии.¹



Способствует улучшению результатов программ ВРТ:²

- Количество зрелых ооцитов увеличивается на 37 %.
- Количество полученных эмбрионов увеличивается в 3 раза.
- Восстанавливается структура и рецептивность эндометрия.
- Частота наступления беременности возрастает в 2 раза.

¹ Манухина Е. И., Ислас А. А. Опыт применения витаминно-минерального комплекса в восстановлении менструального цикла у пациенток с функциональной гиперпролактинемией. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 169–173.

² Серебrenникова К. Г., Кузнецова Е. П., Ванке Е. С. и др. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология.— 2017.— № 3.

- Фолиевая кислота. Положительное влияние фолиевой кислоты на менструальный цикл и фертильность отчасти связано с ее антиоксидантным действием. Один из компонентов этого действия состоит в удалении токсичного внутриклеточного ацетил-кофермента А и стабилизации клеточной мембраны, что повышает устойчивость последней к действию активных форм кислорода. Аналогичный эффект продемонстрирован у L-карнитина.
- L –аргинин. аминокислота, из которой образуется оксид азота, способствующий расширению сосудов и, как следствие, влияющий на улучшение кровообращения и насыщение тканей кислородом, в т.ч. в органах малого таза. Это улучшает состояние органов репродуктивной системы и повышает вероятность зачатия.

- *Экстракт витекса священного* стимулирует выработку гормона беременности прогестерона и одновременно снижает выделение гормона пролактина. Сочетание высокого уровня пролактина с недостатком прогестерона затрудняет имплантацию оплодотворенной яйцеклетки. Экстракт витекса оказывает влияние только на относительно повышенный пролактин. У женщин с нормальным уровнем пролактина не происходит его снижения.
- *Витамин Е* улучшает насыщение тканей кислородом, необходим для метаболизма белков, жиров и углеводов. Не менее важна и антиоксидантная функция витамина Е, благодаря которой он защищает клетки от вредного воздействия свободных радикалов.
- Витамин С. Аскорбиновая кислота обслуживает сразу несколько звеньев стрессовой адаптации, в числе которых секреция нейrogормонов, поддерживает гемостаз, ангиогенез и проницаемость капилляров, синтез и созревание матрикса соединительной ткани.

- Магний прямо влияет на метаболизм глюкозы, его недостаточность ухудшает чувствительность тканей к инсулину, провоцирует метаболические расстройства и приводит к осложнениям СПКЯ, включая снижение фертильности. Дефицит магния ухудшает исходы лечения бесплодия и привычного выкидыша.
- Селен входит в состав большого количества ферментов, в т.ч. повышающих фертильность (способность к зачатию). Дефицит селена может приводить к нарушению гормонального баланса, усилению токсического действия тяжелых металлов.
- Цинк тоже является замыкающим звеном антиоксидантной системы, совместно с витаминами Е и С защищающим яйцеклетки и желтое тело от овуляторного стресса, поэтому его применение в прегравидарной подготовке женщин с СПКЯ обоснованно. Более того, цинк необходим для взаимодействия ряда гормонов с рецепторами, в частности, тироксина и эстрогенов.

СПКЯ и риск сердечно-сосудистых заболеваний

- При выявлении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, курение сигарет, дислипидемию, гипертонию, нарушение толерантности к глюкозе и недостаток физической активности, женщин с СПКЯ следует рассматривать в группе повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Измерять артериальное давление ежегодно или чаще, исходя из глобального риска ССЗ.
- Женщины с избыточным весом и ожирением с СПКЯ, независимо от возраста, должны иметь липидный профиль натошак

Риски рака

- Эндометрия - в 2,7 раза выше по сравнению с населением в целом
- Яичников – данные противоречивые. В исследовании T. Pirpoint et al. смертность от рака яичников не увеличилась. J.M. Schildkraut et al. установили 2,5-кратный риск развития рака яичников у женщин с СПКЯ.
- Рак молочной железы – нет очевидной связи.
- Лейомиосаркома матки, рак влагалища, вульвы или шейки матки - недостаточно данных для оценки взаимосвязи.

Pirpoint T et al. *J Clin Epidemiol* . 1998; 51 (7): 581–586.

Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. *Obstet Gynecol* . 1996; 88 : 554–559.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!