

Сучасні тренди в лікуванні синдрому полікістозних яєчників

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – дуже поширене ендокринне порушення у жінок репродуктивного віку. Згідно з даними різних авторів, СПКЯ у загальній популяції спостерігається у 6-15% жінок. СПКЯ являє собою складний стан через його гетерогенність та невизначеність етіології. На що слід звертати увагу при веденні пацієнток із СПКЯ та якими мають бути акценти у виборі терапії даного захворювання? Відповіді на ці запитання надала завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Віра Іванівна Пирогова.



В.І. Пирогова

Яка спільна ознака у пацієнток із діагнозом СПКЯ пубертатного періоду та що їх відрізняє одна від одної?

Спільна симптоматика СПКЯ – нерегулярний менструальний цикл (МЦ) від початку менархе. На прикладі трьох клінічних випадків можна показати проблеми, з якими стикається лікар акушер-гінеколог у своїх пацієнток, враховуючи їхній анамнез життя:

- Народилася з малою масою тіла (2600 г) на строку вагітності 39 тижнів, штучне вигодовування;
- Народилася з масою тіла 4500 г, у матері – гестаційний цукровий діабет;
- Народилася на строку вагітності 37 тижнів, у матері – СПКЯ, первинне безпліддя ендокринного генезу, загроза викидня у I-II триместрах.

За якими критеріями визначається нерегулярний менструальний цикл?

- У перший рік після менархе як частина пубертатного переходу: від 1 до 3 років після менархе: тривалість МЦ <21 або >45 днів;

- 3 роки після менархе до перименопаузи: тривалість МЦ <21 або >35 днів або <8 циклів на рік;
- Через 1 рік після менархе: >90 днів для будь-якого одного циклу;
- Первинна аменорея у віці 15 років або більше 3 років після пологів.

Як бути в ситуації, коли підлітки мають ознаки СПКЯ, але не відповідають критеріям діагностики?

У таких підлітків «підвищений ризик» може бути розглянутий і переоцінений на етапі повної репродуктивної зрілості – до 8 років після менархе. Це включає в себе діагностику за критеріями СПКЯ при персистуючих ознаках та у тих, хто має надлишкову вагу в підлітковому віці.

Чи можливе поєднання порушення овуляції з регулярним менструальним циклом?

Овуляторна дисфункція може спостерігатися при регулярних МЦ, і за необхідності ановуляція підтверджується за рівнем прогестерону у сироватці крові.

З якими проблемами зазвичай звертаються пацієнтки із СПКЯ?

- Безпліддя – 75%;
- Гірсутизм – 60-90%;
- Акне – 15-35%;
- Алопеція – 10%;
- Метаболічний синдром – 80%;
- Оліго/аменорея – 70%;
- Оліго/ановуляція – 100%.

Який найголовніший діагностичний критерій для встановлення діагнозу СПКЯ?

Більшість провідних наукових гінекологічних товариств рекомендують дотримуватися Роттердамських критеріїв для діагностики СПКЯ. Робочою групою експертів Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health, NIH) було рекомендовано виділяти 4 фенотипи СПКЯ (клінічні варіанти), що включають такі прояви:

- Тип А: гіперандрогенія + хронічна ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- Тип В: гіперандрогенія + хронічна ановуляція;
- Тип С: гіперандрогенія + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- Тип D: хронічна ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД).

Згідно з оновленими критеріями (NIH, 2012), діагноз СПКЯ вважається повним тільки при визначенні його клінічного варіанта, який має бути основою індивідуального лікування пацієнтки.

Поширеність СПКЯ, за даними NIH, 6-10% та 15-20% – за даними Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE)/Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM).

Як лікувати пацієнток із СПКЯ?

Відповідно до рекомендацій ESHRE основні завдання терапії СПКЯ є наступними:

- Усунення симптомів андрогенізації;
- Регуляція МЦ;
- Лікування безпліддя (за бажання жінки мати дітей);
- Контрацепція;
- Захист ендометрія від гіперплазії;
- Корекція метаболічних порушень.

Важливою також є оцінка D-статусу за рівнем 25(OH)D у сироватці крові: – оптимальний рівень – 30-50 нг/мл; – недостатній – 20-29 нг/мл; – дефіцит – <20 нг/мл; – тяжкий дефіцит – <10 нг/мл.

Якою є роль вітаміну D у регуляції репродуктивної функції?

Відомо, що недостатність вітаміну D призводить до дефіциту статевих гормонів і сприяє порушенню співвідношенню жирозапасних (пролактин, інсулін, кортизол) і жироспалюючих (гормон росту, катехоламіни, статеві й тиреоїдні гормони) факторів. 1- α -гідроксилаза –

фермент, за допомогою якого в нирках з одного із попередників вітаміну D – 25-гідроксикальциферолу утворюється 1,25(OH)₂D₃ (1,25-дигідроксивітамін D₃, кальцитріол) – активний метаболіт вітаміну D, через який реалізуються клінічні ефекти на різні тканини. При цьому вітамін D може діяти як напряду через зв'язок із рецепторами, так і опосередковано – через стимуляцію синтезу стероїдних гормонів (естрогену, прогестерону, тестостерону). Специфічні до активної форми вітаміну D – 1,25(OH)₂D₃ – VDR-рецептори були виявлені у жінок в оваріальній тканині, ендометрії, фалопієвих трубах, а також у децидуальній оболонці та плаценті.

Відомо, що вітамін D може виступати в якості імунного регулятора під час імплантації. У ранні терміни вагітності трофобласт одночасно синтезує і відповідає на дію вітаміну D, який виявляє місцеву протизапальну реакцію й паралельно індукуює ріст децидуальної тканини для успішної вагітності. Вітамін D реалізує свій потенційний ефект, впливаючи на фертильність шляхом дії як на ендометрій (його структуру й рецептивність) у безплідних, так і на біологічний матеріал (яйцеклітину) фертильних жінок-донорів, які брали участь у допоміжних репродуктивних технологіях. Також кальцитріол сприяє транспорту кальцію в плаценту, стимулює виділення плацентарного лактогену.

Таким чином, вітамін D у ролі стероїдного гормону має колосальне значення для репродуктивного здоров'я жінки.

Яким чином дефіцит вітаміну D у репродуктивній функції може позначитися на організмі жінки?

Нестача вітаміну D може супроводжуватися наступними станами:

- Передчасне виснаження яєчників;
- СПКЯ;
- Ожиріння;
- Лейоміома матки;
- Безпліддя;
- Прееклампсія;
- Гестаційний діабет;
- Передчасні пологи;
- Бактеріальний вагіноз;
- Порушення статевого дозрівання.

Яка роль дефіциту вітаміну D у патогенезі СПКЯ?

Дефіцит вітаміну D призводить:

- до зниження кількості стероїд-зв'язуючого глобуліну, що в результаті проявляється гіперандрогенією;
- до порушення міжклітинної концентрації кальцію, що, у свою чергу, через численні біохімічні процеси, призводить до атрезії фолікул та ановуляції.
- до зниження синтезу кальцитріолу, що, у свою чергу, підвищує рівень

А Я ТАКА ФЕРТИЛЬНА...

Сприяє:

- нормалізації овуляції при СПКЯ
- покращенню якості ооцитів в циклах ЕКЗ

Діюча речовина – D-світло-вітамін D₃.
На правах реклами. Не є лікарським засобом. Висновок ДСЄ № 05.03.02-03/53222 від 01.12.2015. Представництво «Дельта Медікал Промоушнс АГ» - для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.
DM PROT.17.09.01

секреції інсуліну і як результат – інсуліно-резистентність.

Яке дозування прийому вітаміну D є оптимальним?

Єдиної думки щодо адекватних доз призначення вітаміну D під час вагітності немає, хоча його метаболізм посилюється під час вагітності та у період лактації. З моменту формування плаценти 25(OH)D передається через плаценту, і концентрація 25(OH)D у пуповинній крові плода корелює з його концентрацією у матері.

Рандомізоване контрольоване дослідження за участю 350 жінок різних расових і етнічних груп показало, що 4000 МО вітаміну D на день є ефективним для поліпшення стану здоров'я вагітних жінок із його дефіцитом, при цьому циркулюючий рівень 25(OH)D сягав 40 нг/мл.

Відповідно до рекомендацій Ендокринологічного товариства (2011) усі дорослі з дефіцитом вітаміну D мають отримувати 50 000 МО на тиждень протягом 8 тижнів або еквівалентно 6000 МО/добу для досягнення у крові рівня 25(OH)D вище 30 нг/мл із подальшою підтримуючою терапією 1500-2000 МО/добу.

Пацієнтам з ожирінням, синдромом мальабсорбції призначають більш високу дозу вітаміну D – у 2-3 рази вищу, принаймні 6000-10000 МО/день – для лікування дефіциту та підтримання рівня 25(OH)D вище 30 нг/мл, з подальшою підтримуючою терапією 3000-6000 МО/день.

Які ще засоби можуть використовуватися для лікування СПКЯ?

D-кіро-інозитол – нова сучасна молекула серед препаратів інозитолу. D-кіро-інозитол синтезується в організмі з міо-інозитолу, який, у свою чергу, надходить з їжею та утворюється з глюкози.

Так, у дослідженнях S. Sacchi et al. (2018) було доведено, що D-кіро-інозитол

блокує усі фактори розвитку гіперандрогенії на рівні фолікула у жінок із СПКЯ:

- протидіє стимулюючому впливу фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого та інсуліноподібного фактора росту на клітини теки та гранулози фолікула;
- зменшує експресію генів цитохрому P 450, ароматази CYP19A1 та рецепторів до інсуліноподібного фактора росту;
- нормалізує баланс продукування андрогенів та естрогенів клітинами фолікула яєчника.

Комплекс під торговою назвою Проталіс (виробництва Італії), який діє за рахунок усунення інсулінорезистентності, що обумовлює масу біохімічних та гормональних змін, сприяє підвищенню фертильності.

Склад комплексу Проталіс: D-кіро-інозитол – 500 мг, фолієва кислота (вітамін B₉) – 200 мг, ціанокобаламін (вітамін B₁₂) – 1,25 мкг, марганець – 1,0 мг.

Режим дозування – 2 таблетки на добу, курс – від 8 тижнів.

Який механізм дії Проталісу?

Механізм дії Проталісу полягає у відновленні рівня D-кіро-інозитолу, що спричиняє ефекти, які сприяють підвищенню фертильності (рисунк):

- посилення утворення вторинних медіаторів інсуліну;
- активація інсуліну всередині клітини, підвищення чутливості клітин до нього;
- зниження рівня глюкози у крові;
- зниження рівня інсуліну у крові;
- зниження синтезу андрогенів у яєчниках, зниження андрогенів у крові, що проявляється відновленням овуляції;
- зниження оксидативного стресу та рівня ушкоджених клітин, підвищення ймовірності зачаття, у тому числі при екстракорпоральному заплідненні;
- підвищення рівня засвоєння глюкози м'язовою тканиною, посилення м'язової тканини;



Рис. Механізм дії комплексу Проталіс

- зниження апетиту, нормалізація маси й пропорції тіла.

Чи можливо комбінувати Проталіс з іншими препаратами?

Так, пацієнткам з СПКЯ рекомендовано здоровий спосіб життя + Проталіс + КОК (комбіновані оральні контрацептиви). Проталіс можна використовувати в різних варіантах, оскільки для пацієток, які хочуть завагітніти, його можна використовувати у комбінації з КОК на етапі лікування, а потім – без застосування КОК. Його можна використовувати і в подальшому для профілактики метаболічних порушень.

Здоровий спосіб життя + Проталіс – це розумна альтернатива для лікування

СПКЯ за наявності ризиків прийому КОК та відмови від них з боку пацієнтки. Схема прийому: 2 таблетки на добу, курс ≥6 місяців. За необхідності курс слід повторити.

Які клінічні ефекти Проталісу?

- Нормалізація менструального циклу;
- Усунення інсулінорезистентності;
- Зниження рівня андрогенів;
- Покращення стану шкіри та волосся (лікування акне та гірсутизму);
- Нормалізація метаболізму;
- Зменшення індексу маси тіла.

Таким чином, головний клінічний ефект Проталісу – відновлення овуляції.

Підготувала Катерина Семенюк



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило новый препарат для лечения гипоактивного сексуального расстройства у женщин в предменопаузальный период

21 июня FDA одобрило препарат Vyleesi/Вайлиси (бремеланотид) для лечения приобретенного генерализованного гипоактивного расстройства сексуального желания (HSDD) у женщин в предменопаузальный период.

HSDD характеризуется низким сексуальным желанием, вызывающим выраженное расстройство или межличностные трудности, и не связано с сопутствующими медицинскими или психическими заболеваниями, проблемами во взаимоотношениях или воздействием лекарств или других лекарственных веществ. Приобретенное расстройство развивается у пациентки, не испытывавшей ранее проблем с сексуальным желанием. Генерализованное расстройство означает, что оно возникает независимо от вида сексуальной активности, ситуации либо партнера.

Вайлиси активизирует рецепторы меланокортина, но механизм, с помощью которого он улучшает сексуальное желание и нивелирует связанное с ним расстройство, неизвестен. Препарат вводится пациенткам под кожу минимум за 45 мин до предполагаемой сексуальной активности. Оптимальное время применения Вайлиси они могут выбрать сами на основании того, как у них проявляются положительное воздействие лекарства и побочные эффекты (тошнота). Пациентки не должны принимать более одной дозы в течение 24 ч и более восьми доз в месяц. Если по истечении 8 нед не наблюдается улучшения сексуального желания и уменьшения связанного с этим расстройства, лечение следует прекратить. Эффективность и безопасность Вайлиси изучались в двух 24-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 12 447 женщин с приобретенным генерализованным HSDD. Большинство пациенток использовали Вайлиси 2-3 раза в месяц, не чаще 1 раза в неделю. В исследовании около 25% пациенток, получавших лечение препаратом, оценили увеличение желания на 1,2 балла и больше (шкала от 1,2 до 6,0 балла) по сравнению с 17% среди пациенток, получавших плацебо. Кроме того, примерно у 35% пациенток, получавших лечение препаратом, наблюдалось снижение одного из показателей расстройства по сравнению с 31% в группе плацебо. Различия между исследуемыми группами в изменении количества сексуальных событий от начала исследования до окончания не наблюдалось.

Наиболее распространенные побочные эффекты препарата включают тошноту и рвоту, приливы жара к лицу, реакции в месте инъекции и головную боль. Около 40% пациенток в клинических испытаниях страдали от тошноты (чаще всего при первой инъекции), 13% нуждались в лекарствах для лечения тошноты. Около 1% пациенток, проходивших лечение препаратом в рамках клинических исследований, отметили потемнение десен и частей кожного покрова, включая лицо и грудь. Эти потемнения не исчезли у половины пациенток после прекращения лечения. У пациенток с темной кожей вероятность развития побочного эффекта была выше.

В клинических исследованиях препарат Вайлиси повышал артериальное давление, которое обычно нормализовалось в течение 12 ч. В связи с этим препарат не следует принимать пациенткам с неконтролируемым артериальным давлением и при наличии сердечно-сосудистых

заболеваний. Вайлиси также не рекомендуется пациенткам с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

НОВОСТИ ВОЗ

Ежегодно в Европе регистрируется 23 млн заболеваний, связанных с употреблением небезопасных продуктов питания

Каждую минуту 44 человека – свыше 23 млн жителей в год – заболевают в результате употребления зараженной пищи, что, по оценкам, ежегодно приводит к 4700 летальным исходам. Эта информация приводится в обзоре последних имеющихся данных «Бремя болезней пищевого происхождения в Европейском регионе ВОЗ» и представляет собой всего лишь верхушку айсберга, поскольку реальное количество случаев остается неизвестным.

Публикация результатов обзора приурочена ко Всемирному дню безопасности пищевых продуктов, который отмечался 7 июня этого года впервые. В этот день Европейский регион Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) присоединяется к своим партнерам по всему миру в проведении специальных мероприятий, нацеленных на повышение осведомленности и стимулирование активных действий для повышения безопасности продуктов питания.

Употребление небезопасных продуктов питания становится причиной миллионов дней нетрудоспособности и может приводить к длительным или тяжелым заболеваниям, госпитализации и даже смерти. По оценкам, общее бремя болезней пищевого происхождения в регионе составляет 413 020 лет жизни с поправкой на нетрудоспособность, то есть лет, на протяжении которых жизнь человека осложняется заболеванием.

Различные бактерии, вирусы, паразиты и химические вещества могут приводить к потенциально серьезным последствиям не только для здоровья человека, но и для экономики и окружающей среды. Согласно оценкам, наиболее частыми причинами болезней пищевого происхождения являются возбудители диарейных заболеваний. Самый распространенный из них – норовирус, вызывающий порядка 15 млн случаев болезней; за ним следуют кампилобактерии (*Campylobacter spp.*), на которые приходится около 5 млн случаев заболеваний.

Большинство летальных исходов вызывается небрюшнотифозными сальмонеллами (*Salmonella spp.*). Среди других основных причин смертности – кампилобактерии, норовирус, *Listeria monocytogenes* и *Echinococcus multilocularis*. В целом в Европейском регионе на диарейные болезни приходится 94% всех случаев болезней пищевого происхождения, 63% летальных исходов и 57% бремени болезней.

Недавно провозглашенный Всемирный день безопасности пищевых продуктов был утвержден резолюцией, принятой на Генеральной Ассамблее Организации Объединенных Наций. Для продвижения концепции этого дня ЕРБ ВОЗ сотрудничает с Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН (ФАО) и Кодексом Алиментариус. Кодекс Алиментариус – глобальная организация, занимающаяся вопросами обеспечения безопасности продовольствия посредством внедрения свода стандартов, директив и кодексов практики, разработанных ВОЗ и ФАО в целях охраны здоровья потребителей и содействия добросовестной практике в торговле продуктами питания.