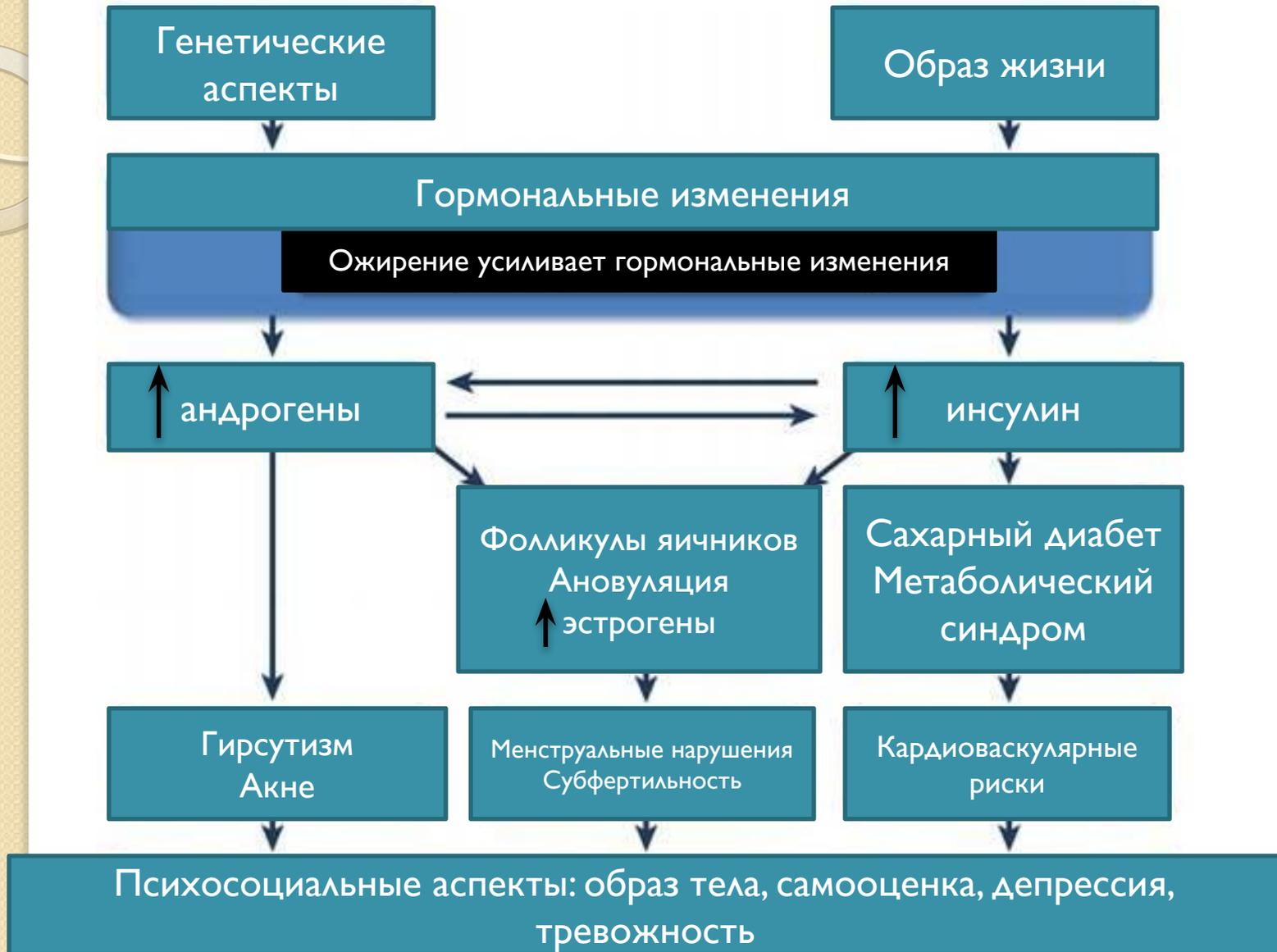


ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова
Федеральный специализированный перинатальный
центр

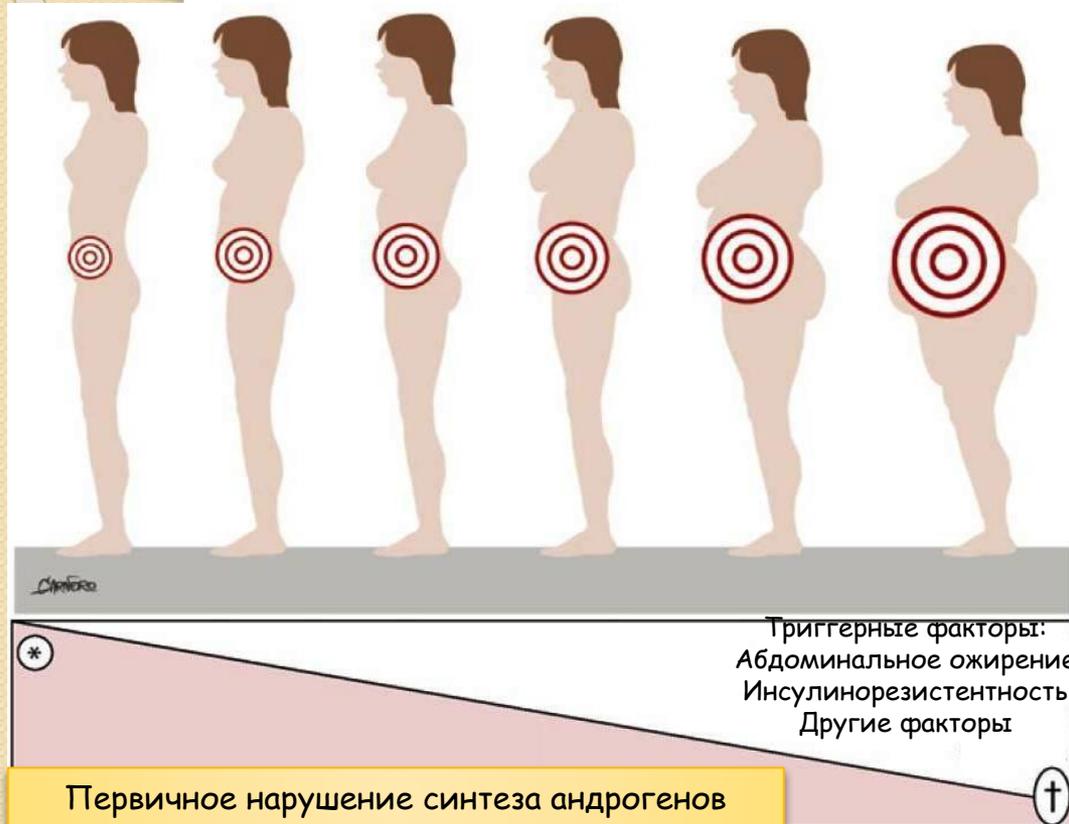
Особенности прегравидарной подготовки женщин с СТКЯ

д.м.н., Зазерская Ирина Евгеньевна
2016 год

Синдром поликистозных яичников: этиология и клинические проявления



СТПКА - результат сочетания избытка андрогенов и внешних факторов?



(*) У части пациентов дефект синтеза андрогенов выражен в достаточной мере для развития СТПКА даже при отсутствии триггерных факторов риска

(+) Незначительное нарушение синтеза андрогенов усиливается за счет наличия триггеров: абдоминального ожирения, инсулинорезистентности или их сочетания

Между (*) и (+) формируется диапазон степени первичного нарушения синтеза андрогенов, объясняющий гетерогенность пациентов с СТПКА в зависимости от наличия того или иного триггера.

Кардиометаболические нарушения при СТКЯ



Репродуктивные и метаболические риски усугубляются увеличением массы тела в течение жизни

Наследственная предрасположенность и инсулинорезистентность

Синдром поликистозных яичников

Нерегулярные менструальные циклы и гирсутизм

Бесплодие

Осложнения во время беременности

Злокачественное перерождение матки

Прибавка веса в течение жизни усугубляет репродуктивные и метаболические риски

Наследственная предрасположенность и инсулинорезистентность

Синдром поликистозных яичников

Риск предиабета, гестационного сахарного диабета, сахарного диабета 2 типа и кардиоваскулярные риски

TRENDS in Endocrinology & Metabolism

Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society

Robert A. Wild, Enrico Carmina, Evanthia Diamanti-Kandarakis, Anuja Dokras, Hector F. Escobar-Morreale, Walter Futterweit, Rogerio Lobo, Robert J. Norman, Evelyn Talbott, and Daniel A. Dumesic



Androgen Excess and PCOS Society



Hormone Science to Health

	Риск	Целевые значения ЛПНП, мг/дл (ммоль/л)	Целевые значения НЕ-ЛПНП, мг/дл (ммоль/л)
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)	Оптимальный риск	≤130 (3.37)	≤160 (4.14)
СПКЯ с ожирением, гипертензией, дислипидемией, курением, нарушением толерантности к глюкозе (IGT), субклинической сосудистой болезнью	Риск	≤130 (3.37)	≤160 (4.14)
СПКЯ с метаболическим синдромом (MBS)	Высокий риск	≤100 (2.59)	≤130 (3.37)
СПКЯ с метаболическим синдромом и другими факторами риска, или с СД 2 типа, или с сосудистым заболеванием и/или заболеванием почек	Высокий риск	≤70 (1.81)	≤100 (2.59)

Предгравидарная подготовка у женщин с СПКЯ

- Изменение образа жизни (низкокалорийная диета+ увеличение физической активности= снижение массы тела
- Назначение бигуанидов (метформин/сиофор) у женщин с выявленной инсулино-резистентностью.*



- **Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis.** Hum Reprod Update. 2015 Sep-Oct;21(5):560-74
- **Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 18;11:

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Metformin treatment before or during IVF or ICSI for women with polycystic ovary syndrome

Population: Women with polycystic ovary syndrome

Settings: Assisted reproduction

Intervention: Metformin treatment before or during IVF or ICSI

Control: Placebo or no treatment

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo or no treatment	Metformin treatment				
Live birth rate (per woman) - ITT Delivery of one or more living infants/pregnancy beyond 20 weeks of gestation	320 per 1000	395 per 1000 (276 to 530)	OR 1.39 (0.81 to 2.40)	551 (5 studies)	⊕⊕⊕○ low ^{1,2,4}	
Clinical pregnancy rate (per woman) - ITT Identified by the presence of a gestational sac on ultrasonography	307 per 1000	403 per 1000 (322 to 488)	OR 1.52 (1.07 to 2.15)	775 (8 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ^{2,4}	
Incidence of OHSS	270 per 1000	97 per 1000 (62 to 153)	OR 0.29 (0.18 to 0.49)	798 (8 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	
Miscarriage rate (per woman)	139 per 1000	110 per 1000 (65 to 182)	OR 0.76 (0.43 to 1.37)	521 (6 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	
Side effects	106 per 1000	347 per 1000 (182 to 559)	OR 4.49 (1.88 to 10.72)	431 (4 studies)	⊕⊕⊕○ low ^{1,3}	

Бесплодие у женщин с СПКЯ

Основная причина бесплодия – хроническая ановуляция.

Применение программ ВРТ:

- Стимуляция овуляции (кломифенцитрат, летрозол) 3-5 циклов
- Выполнение лечебного цикла ЭКО и ПЭ с применением рекомбинантных гонадотропинов
- Выполнение ИММ (in vitro maturation of oocytes) – доращивание незрелых ооцитов, полученных в нестимулированном цикле

Предгравидарная подготовка у женщин с СПКЯ

- Применение КОК 3-6 месяцев (снижение уровня андрогенов и ЛГ, фиксируется менструальный цикл), в сочетании с программой по снижению веса увеличивает вероятность спонтанной овуляции

- **Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis.** Hum Reprod Update. 2015 Sep-Oct;21(5):560-74
- **Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 18;11:

Особенности ведения пациенток с СПКЯ в циклах ЭКО

- Отсутствие эффекта на стимуляцию (резистентность яичников)
- Высокий риск синдрома гиперстимуляции яичников.

• **Strategies to improve the outcomes of assisted reproduction in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis.** Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Feb

Синдром гиперстимуляции яичников

- Ятрогенное осложнение, характеризующееся гиперергическим неконтролируемым ответом яичников на введение гонадотропинов в циклах стимуляции суперовуляции и в программах вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ)



Reducing the Risk of
Venous Thromboembolism during
Pregnancy and the Puerperium

Green-top Guideline No. 37a
April 2015

Факторы риска синдрома гиперстимуляции яичников

- Возраст младше 30 лет [Navot D, 1988]
- Синдром поликистозных яичников [Brinsden PR, 1995; Enskog A, 1999]
- Быстрое повышение или высокое содержание эстрадиола в сыворотке [Delvigne A 2002]
- Синдром гиперстимуляции яичников в анамнезе [Navot D, Bergh PA 1992]
- Большое количество фолликулов размерами 8 - 12 мм по УЗИ после стимуляции яичников [Navot D, Relou A, 1988]
- Использование ХГЧ вместо прогестерона для поддержания лютеиновой фазы после IVF19 [Navot D, Bergh PA, 1992]
- Большое количество полученных ооцитов [Asch RH, Li HP, 1991]
- Ранняя беременность [Enskog A, Henriksson M, 1999]

Этиопатогенез синдрома гиперстимуляции яичников

ХГЧ стимулирует рост гранулезо-лютеиновой ткани, что приводит к увеличению продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)



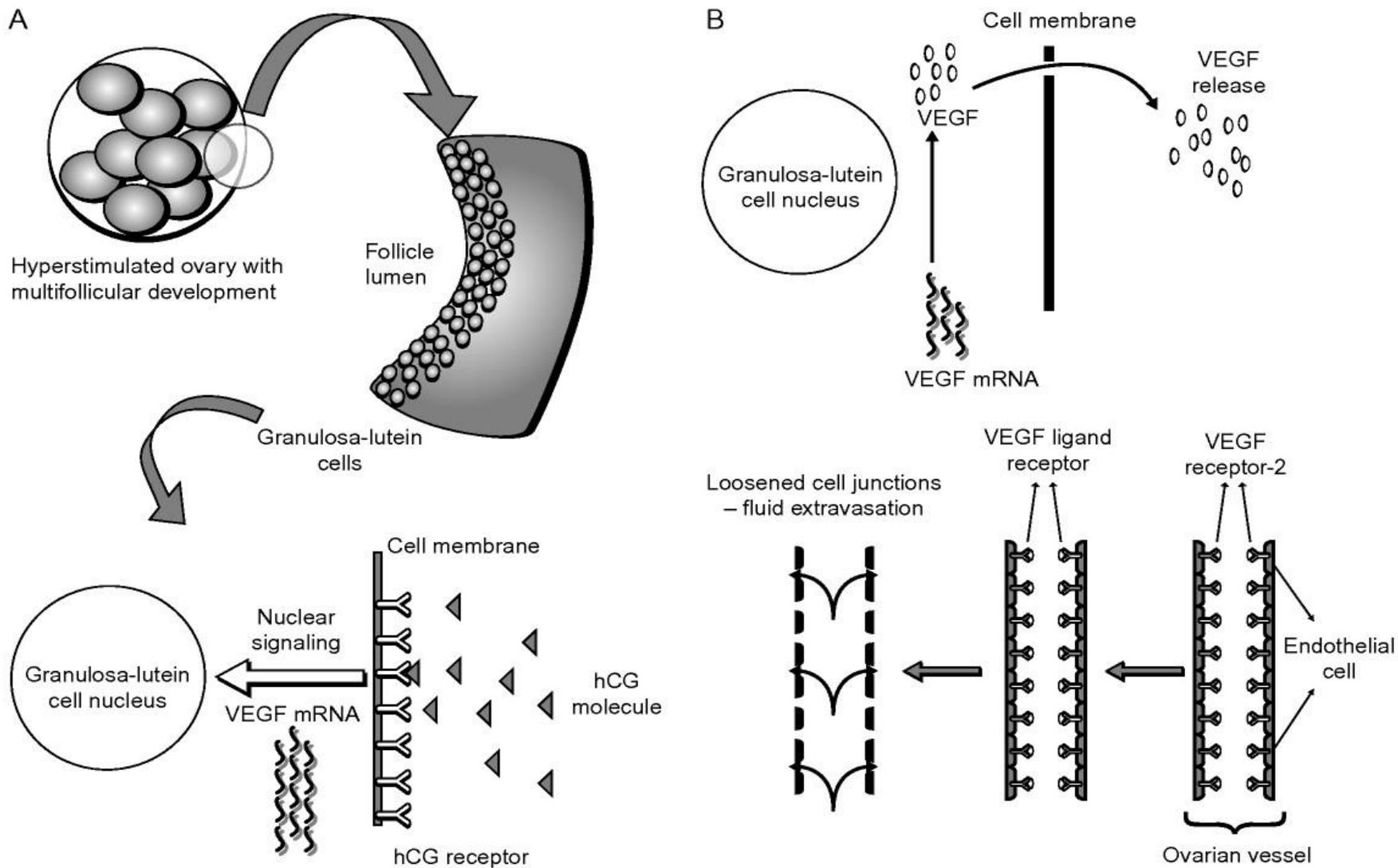
Сосудистый эндотелиальный фактор роста связывается с рецептором VEGF 2 mRNA на мембранах эндотелиальной клетки, вследствие чего увеличивается сосудистая проницаемость



Повышенная сосудистая проницаемость, приводит к интерстициальному отеку и формированию асцита, гидроторакса, гиповолемии

Gómez Soares SR, Busso C, Garcia-Velasco JA, Simón C, Pellicer A: Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Med* 2010, 28:448-457.] Простагландины, ингибин, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, факторы воспаления вовлечены в этиологию синдрома гиперстимуляции яичников [Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP: Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet* 2010, 27:121-128.]

Этиопатогенез синдрома гиперстимуляции яичников





Факторы риска для ВТЭО, связанных с беременностью

Фактор риска	Коэффициент риска
Венозные тромбозы в анамнезе	24.8 [James, 2006]
Возраст старше 35 лет	1,4 - 1,7 [Jacobson, 2008, James, 2006, Simpson, 2001]
Ожирение (ИМТ больше 30 кг/м ²)	1,7-5,3 [James, 2006, Lindqvist, 1999, Simpson, 2001]
	2,1 -8,7 [James, 2006, Simpson, 2001, Samama, 2000]
Курение	1,7 - 3,4 [James, 2008, Larsen 2007, Danilenko-Dixon, 2001]
Венозные тромбозы в семейном анамнезе	2,9 - 4,1 [Lindqvist, 1999, Lindqvist, 2008]
Постельный режим	7,7 - 10,1 [Jacobson, 2008, Greer 2007]
Варикозное расширение вен	2,4 [Danilenko-Dixon, 2001]
	1,6 - 2,9 [Lewis 2007, Jacobson, 2008]
Многоплодная беременность	1,6 - 4,2 [James, 2008, Lindqvist, 1999]
Преэклампсия	3,0 - 5,8 [Lindqvist, 1999]
Вспомогательные репродуктивные технологии	2,6 - 4,3 [Jacobson, 2008]
Неукротимая рвота	2,5 [James, 2006]
Дополнительные факторы риска в послеродовом периоде	
Плановое кесарево сечение	1,3 - 2,7 [Jacobson, 2008]
Экстренное кесарево сечение	2,7 - 4,0 [Jacobson, 2008]
Ручное отделение плаценты	2,5 - 16,6 [Jacobson, 2008, Lindqvist, 2008]
Инфекции в послеродовом периоде	4,1 - 20,2 [James, 2006, Jacobson, 2008]
Послеродовое кровотечение	1,3 - 12,0 [Jacobson, 2008, James, 2006, Danilenko-Dixon, 2001]

Риск ВТЭ у женщин, включенных в программу ЭКО

- Превышает риск ВТЭ у женщин репродуктивного возраста в 10 раз и составляет 2–3 на 10 000 человек в год.
- Таким образом по сравнению с общей популяцией при наличии СГЯ ВТЭ развиваются у одной из 128 женщин, и возрастает в 20–40 раз
- В 70% случаев имели место ВТЭ. В отличие от наиболее часто развивающихся во время беременности илеофemorальных тромбозов, у этих пациентов преобладают:

тромбозы глубоких вен верхних конечностей, включая тромбозы подключичной и внутренней яремной вены

*Rao A.K. et al. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation. 2009

* Scott M. Nelson Venous thrombosis during assisted reproduction. 2013

Риск тромбозов у женщин с СГЯ

- 70% случаев имели место ВТЭ
- 30% случаев АТЭ

В отличие от наиболее часто развивающихся во время беременности илеофemorальных тромбозов, у этих пациентов преобладают:

- тромбозы глубоких вен верхних конечностей,
- тромбозы подключичной,
- внутренней яремной вены

Показатели системы гемостаза пациентов с СГЯ

Оцениваемые показатели	Референтные значения	Вступление в программу ЭКО (n=24)	Манифестация СГЯ тяжелой степени (n=6)	Манифестация СГЯ средней степени (n=18)	Манифестация СГЯ легкой степени (n=28)
D-димер	0.0 – 0.5 мкг/мл	Нет данных	2,7±1,15	2,4±2,5	0,2±0,5●◇
Фибриноген	2.0-4.0 г/л	2,4±0,7	7,6±2,8*	6,5±1,8*	2,1±1,2●◇
МНО	0.65-1.11	0,8±0,2	0,9±0,3	0,9±0,3	0,8±0,2
Протромбиновое время	11.0-15.0 сек	13,6±4,2	13,8±4,6	14,2±4,6	13,8±4,3
Протромбиновый индекс	>80%	85±5,8	86± 7,4	86± 3,2	86± 6,2
АЧТВ	28 – 40 сек	32±2,6	34±5,4	35±2,4	34±4,5

*p<0,05 – по сравнению с днем вступления в программу ЭКО

● p<0,05-по сравнению с тяжелой степенью СГЯ

◇ p<0,05--по сравнению со средней степенью СГЯ

Показатели системы гемостаза у пациенток с СГЯ в процессе лечения

Оцениваемые показатели	Референтные значения	Манифестация СГЯ тяжелой степени (n=6)	4 сутки лечения	8 сутки лечения	Манифестация СГЯ средней степени (n=18)	4 сутки лечения	8 сутки лечения
D-димер	0.0 – 0.5 мкг/мл	2,7±1,15	2,0±0,8*	1,8±1,1*	2,4±2,5	1,6±0,6*	1,3±0,4*
Фибриноген	2.0-4.0 г/л	7,6±2,8	7,2±2,4	7,1±2,3	6,5±1,8	6,3±1,6	6,25±1,6
МНО	0.65-1.11	0,9±0,3	0,85±0,2	0,8±0,3	0,9±0,3	0,8±0,25	0,9±0,2
ПВ	11.0-15.0 сек	13,8±4,6	14,2±4,2	13,6±4,4	14,2±4,6	13,6±3,8	14,1±4,3
ПИ	80-120 %	86± 7,4	84± 6,9	85± 6,4	86± 3,2	85± 3,6	85± 3,1
АЧТВ	28 – 40 сек	34±5,4	34±5,4	34±5,4	35±2,4	35±2,1	34±2,3
анти-Ха активность	0,3-0,7 МЕ/мл		0,64±2,8			0,75±3,1	

* P<0,05 – по сравнению с днем манифестации СГЯ

Пациентки получали эноксипарин в дозе 40,0 мг x 2 раза в день п/к

Рекомендованные дозы НМГ

Препарат	Рекомендованные дозы		
	Профилактические	Промежуточные	Терапевтические
Эноксипарин (клексан)	40 мг 1 раз в день	40 мг 2 раза в день	1 мг/кг 2 раза в день
Дальтепарин (фрагмин)	5000 МЕ 1 раз в день	5000 МЕ 2 раза в день	100 МЕ/кг 2 раза в день
Тинзапарин (инногеп)	4500 МЕ 1 раз в день	-	175 МЕ/кг 1 раз в день
Нефракционированный гепарин	5000 Ед 2 раза в день	-	Целевое АЧТВ 2-3 *основную линию

Лечение синдрома гиперстимуляции яичников - симптоматическое

Легкая степень тяжести

Наблюдение

Контроль окружности живота

Контроль УЗИ (объем жидкости в брюшной полости, объем яичников)

Средняя и тяжелая степени тяжести

Контроль веса

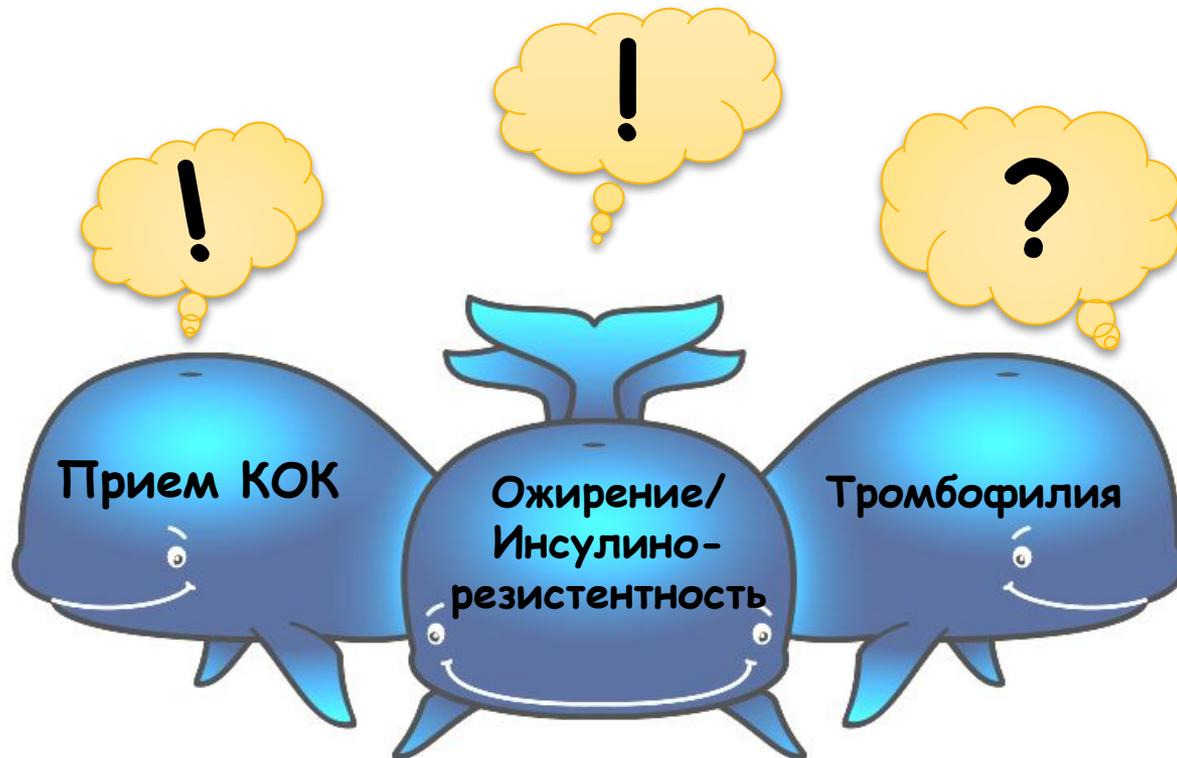
Оценка динамики отеков [Aboulghar, 2010]

Инфузионная терапия, должна быть неагрессивной и включать коллоидные растворы, альбумины

НМГ в максимальных профилактических дозах [Shmorgun, 2011, Fiedler, 2012]

Вопрос о применении глюкокортикостероидов - обсуждается [Shmorgun, 2011, Fiedler, 2012]

Риски тромбозов при СПКЯ



МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И.М. СЕЧЕНОВА



00.6 10982 *

На правах рукописи

ПШЕНИЧНИКОВА ТАТЬЯНА БОРИСОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ
АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФОРМ ТРОМБОФИЛИИ ПРИ
ВЕДЕНИИ ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ
ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.00.01. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
МАКАЦАРИЯ А.Д.

МОСКВА - 2006

Цель исследования:

определение клинического значения выявления генетических форм тромбофилии и антифосфолипидных антител (АФА) у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и метаболическим синдромом (МС) при ведении данной категории женщин

50 женщин (от 18 до 35 лет)
с синдромом поликистозных
яичников в анамнезе и
метаболическим синдромом.

Выводы (1)

1. У женщин с метаболическим синдромом и синдромом поликистозных яичников практически в 100% случаев выявляется либо мультигенная (сочетание разнообразных генетических дефектов с системе гемостаза), либо комбинированная формы тромбофилии (сочетание генетических и приобретенной форм тромбофилии), что является фактором повышенного риска макро- и микротромбозов и нарушения микроциркуляции.
2. В общей структуре генетических форм тромбофилии у женщин с метаболическим синдромом и синдромом поликистозных яичников превалировал полиморфизм ингибитора активатора плазминогена - 1 ("675 4G/5G" гена PAI-1) в 92% случаев, из них в 50 % случаев - гомозиготная форма мутации гена PAI-1 (4G/4G), что обуславливает эндогенный гипофибринолиз.
3. Циркуляция АФА у 40 % женщин с СГЖЯ и метаболическим синдромом в сочетании с генетической формой гипофибринолиза (полиморфизм гена PAI-1 «675 4G/5G», полиморфизм гена АПФ I/D, полиморфизм гена t-PA, полиморфизм гена фибриногена) является прогностически наиболее неблагоприятным фактором по развитию тромбозов и тромбоэмболий, а также может объяснять синдром потери плода, повторные неудачи ЭКО и бесплодие в анамнезе.



Выводы (2)

4. Комбинированная форма тромбофилии (сочетание мультигенной формы тромбофилии и циркуляции АФА) обнаружено в 40% случаев, при этом циркуляция АФА встречалась в 50% случаев, циркуляция волчаночного антикоагулянта - в 16% случаев, повышение концентрации антител к аннексину V встречалось в 30% случаев, к кофактору протромбина - в 25% случаев, к (3-2 гликопротеину - в 25% случаев, что является фактором риска тромбоэмболических осложнений.
5. Реальная тромбофилия (положительные тесты на молекулярные маркеры тромбинемии и фибринообразования- ТАТ, D-димер) была выявлена у женщин с СТКЯ и МС в 100 % случаев. В большинстве случаев реальная тромбофилия носила слабовыраженный характер.
6. Своевременно начатая противотромботическая профилактика фраксипарином в пред- и послеоперационном периоде при проведении лапароскопической каутеризации или клиновидной резекции яичников, позволила избежать тромботических и тромбоэмболических осложнений у всех пациенток.

Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia

Human Reproduction

G.Tsanadis¹, G.Vartholomatos^{2,3}, I.Korkontzelos¹, F.Avgoustatos¹, G.Kakosimos²,
A.Sotiriadis¹, A.Tatsioni¹, A.Eleftheriou² and D.Lolis¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Ioannina, ²Haematology Laboratory, Unit of Molecular Biology, University Hospital of Ioannina, Panepistimiou 1, Ioannina 45500, Greece

³To whom correspondence should be addressed. E-mail: gvarthol@cc.uoi.gr

Исследование случай-контроль

n=75 женщин, из них:

n=30 женщины с СПКЯ

n=45 здоровые женщины

	PCOS (n = 30)	Non-PCOS (n = 45)	P-value
Age (years) ^a	22.57 (2.43)	22.40 (2.48)	NS
Body mass index (kg/m ²) ^a	24.20 (1.75)	24.06 (1.55)	NS
Smokers, n (%)	6 (20)	19 (42.2)	0.050
Nulliparous, n (%)	30 (100)	28 (62.2)	< 0.001

Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia

Human Reproduction

G.Tsanadis¹, G.Vartholomatos^{2,3}, I.Korkontzelos¹, F.Avgoustatos¹, G.Kakosimos²,
A.Sotiriadis¹, A.Tatsioni¹, A.Eleftheriou² and D.Lolis¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Ioannina, ²Haematology Laboratory, Unit of Molecular Biology, University Hospital of Ioannina, Panepistimiou 1, Ioannina 45500, Greece

³To whom correspondence should be addressed. E-mail: gvarthol@cc.uoi.gr

	PCOS (<i>n</i> = 30)	Non-PCOS (<i>n</i> = 45)	Normal values
Protein S (%)	87.20 (54.60–112.50)	91.50 (65.10–118.00)	56.00–127.00
Protein C (%)	93.80 (83.74–129.05)	94.20 (87.10–127.2)	68.00–128.00
Antithrombin III (%)	97.10 (66.38–126.79)	98.30 (69.10–124.70)	67.00–136.00
APCR	2.30 (1.90–2.50)	2.40 (1.80–2.50)	1.9–2.7

Средние значения активированных протеина С, S и антитромбина III, а также коэффициент чувствительности активированного протеина С были в пределах нормальных значений в обеих группах.

Не выявлено различий в генетическом анализе на выявление V фактора Лейдена или протромбина между группами

Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia

Human Reproduction

G.Tsanadis¹, G.Vartholomatos^{2,3}, I.Korkontzelos¹, F.Avgoustatos¹, G.Kakosimos²,
A.Sotiriadis¹, A.Tatsioni¹, A.Eleftheriou² and D.Lolis¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Ioannina, ²Haematology Laboratory, Unit of Molecular Biology, University Hospital of Ioannina, Panepistimiou 1, Ioannina 45500, Greece

³To whom correspondence should be addressed. E-mail: gvarthol@cc.uoi.gr

	PCOS (<i>n</i> = 30) ^a	Non-PCOS (<i>n</i> = 45) ^a	Odds ratio (95% CI)	<i>P</i> -value
Homozygous <i>MTHFR</i>	4 (13.3)	6 (13.3)	1.000 (0.257–3.892)	1.000
Heterozygous <i>MTHFR</i>	14 (46.7)	19 (42.2)	1.197 (0.473–3.034)	0.813
Total	18 (60.0)	25 (55.5)	1.200 (0.470–3.065)	0.813

Отношение шансов (odds ratio = OR) носительства мутации *MTHFR*-гена было в 1,2 раза выше [95% доверительный интервал (CI) 0.470-3.065] у женщин с СПКЯ по сравнению с женщинами без СПКЯ (*P* = 0.83).

Несмотря на то, что эта разница статистически не значима, она может отражать несколько большую частоту встречаемости гетерозиготных генотипов у женщин с СПКЯ (OR = 1.197, 95% CI 0.473-3.034).- риск гипергоцистеинемии

PCOS

Association of thrombophilia and polycystic ovarian syndrome in women with history of recurrent pregnancy loss

Ashraf Moini^{1,2}, Shahin Tadayon¹, Afsaneh Tehranian¹, Ladan Mohammadi Yeganeh²,
Mohammad Reza Akhoond³ & Reza Salman Yazdi⁴

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ²Department of Endocrinology and Female Infertility, ³Statistics Department, Mathematical Science & Computer Faculty, Shahid Chamran University, Ahwaz, Iran, and ⁴Department of Andrology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

Исследование случай-контроль

N=184

женщины с привычным невынашиванием
беременности (ТНБ), из которых:

n=92 - женщины, у которых
диагностировали СТКЯ
n=92 - женщины без СТКЯ

	PCOS (<i>n</i> = 92)	Non-PCOS (<i>n</i> = 92)	<i>p</i> value
Age (years)	29.16 ± 2.32	29.13 ± 2.33	NS
Body mass index (kg/m ²)	23.87 ± 4.44	24.06 ± 4.5	NS

Data are expressed as mean ± SD.

PCOS, polycystic ovarian syndrome; NS, not statistically significant.

PCOS

Association of thrombophilia and polycystic ovarian syndrome in women with history of recurrent pregnancy loss

Ashraf Moini^{1,2}, Shahin Tadayon¹, Afsaneh Tehranian¹, Ladan Mohammadi Yeganeh², Mohammad Reza Akhond³ & Reza Salman Yazdi⁴

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ²Department of Endocrinology and Female Infertility, ³Statistics Department, Mathematical Science & Computer Faculty, Shahid Chamran University, Ahwaz, Iran, and ⁴Department of Andrology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

У **70.7%** женщин с привычным невынашиванием беременности были выявлены тромбофилические нарушения

	СПКЯ (92)	Без СПКЯ (92)	P-уровень
Дефицит протеина S	22 (23.9)	12 (13)	NS (0,05)
Дефицит протеина C	20 (21.7)	10 (10.9)	0.04
Дефицит антитромбина III (%)	4 (4.3)	4 (4.3)	NS
V фактор Лейдена (%)	3 (3.3)	3 (3.3)	NS
Повышение гомоцистеина(%)	8 (8.7)	7 (7.6)	NS
Антифосфолипидные антитела (%)	8 (8.7)	8 (8.7)	NS

Дефицит протеина S был выше в группе с СПКЯ по сравнению с группой без СПКЯ, однако разница была статистически незначима (23.9% vs 13%, p = 0.05)

Дефицит протеина C был значительно выше в группе с СПКЯ по сравнению с группой без СПКЯ (21.7% vs 10.9%, P = 0.04).

Встречаемость других тромбофилических нарушений была сопоставима между группами

И какое же заключение?....

Является ли диагноз СТКЯ показанием к обследованию пациентки на наличие и риски тромбофилического состояния при планировании беременности?
При синдроме потери плода?
Перед назначением кок?



Опасения, касающиеся здоровья, связанные с приемом ОК-вов



ССЗ: тромбоз, сердечные приступы, инсульт

Этинилэстрадиол
(доза, путь введения)

Гестаген
(тип, путь введения)

Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies

Samuel Shapiro and Jürgen Dinger

J Fam Plann Reprod Health Care 2010 36: 33-38
doi: 10.1783/147118910790291037

Ожирение (ИМТ) повышает риск развития венозных тромбозов, однако ожирение не всегда связано с применением ОК

В целом, риск развития венозных тромбозов среди женщин, принимающих любые оральные контрацептивы был значительно выше, в некоторых случаях в 5 раз, по сравнению с непринимавшим женщинами.

Было выявлено, что по мере увеличения дозы эстрогена, соответственно повышались риски ТЭО.

Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies

Samuel Shapiro and Jürgen Dinger

J Fam Plann Reprod Health Care 2010 36: 33-38
doi: 10.1783/147118910790291037

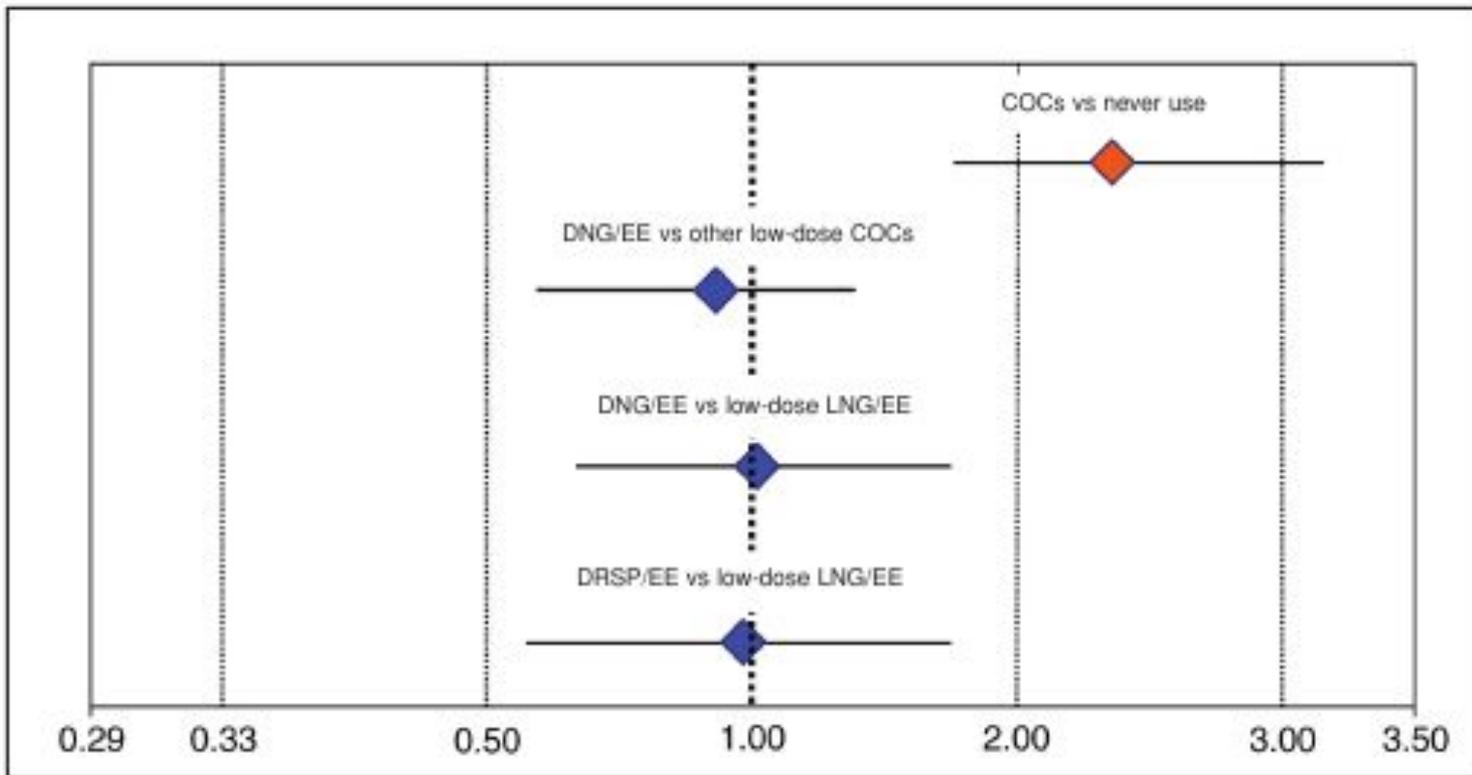
относительный риск – RR (relative risk)	Cohort study n=2045 (Дания)	Case-control study n=1524 (Нидерланды)
Дроспиренон	1,6	1,9 (95% CI 0.2–21.3)
Дезогестрел	1,8	1,9 (95% CI 1.3–2.0)
Гестоден	1,9	1,5 (95% CI 0.9–2.60)
Ципротерон	1,9	1,6 (95% CI 0.3–9.9)

Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study

Jürgen Dinger, Anita Assmann, Sabine Möhner, et al.

J Fam Plann Reprod Health Care 2010 36: 123-129
doi: 10.1783/147118910791749416

DNG-диеногест
DRSP-дроспиренон
EE-этинилэстрадиол
LNG-левоноргестрел



Данные по использованию КОК показали, примерно, двукратное повышение риска развития венозной тромбоземболии по сравнению с отсутствием приема КОК

Study protocol

Open Access

International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives (INAS-OC Study)

Juergen C Dinger*, Kristina Bardenheuer and Anita Assmann

Address: ZEG - Berlin Center for Epidemiology & Health Research, Invalidenstrasse 115, 10115 Berlin, Germany

Email: Juergen C Dinger* - dinger@zeg-berlin.de; Kristina Bardenheuer - bardenheuer@zeg-berlin.de; Anita Assmann - assmann@zeg-berlin.de

* Corresponding author

- Риск венозных и артериальных событий не велик на фоне ОК
- Риск развития ТЭО при приеме КОК прежде всего связан с дополнительными факторами риска (тромбофилия!!!, ожирение, гипертензия, курение, инсулинорезистентность, возраст)
- Риски примерно одинаковы для всех КОК с низким содержанием этинилэстрадиола Факторы риска (возраст и вес) более важны, чем прогестинный компонент в отношении риска ВТЭ у пользователей ОК



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Combined oral contraceptives: venous thrombosis (Review)

de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM

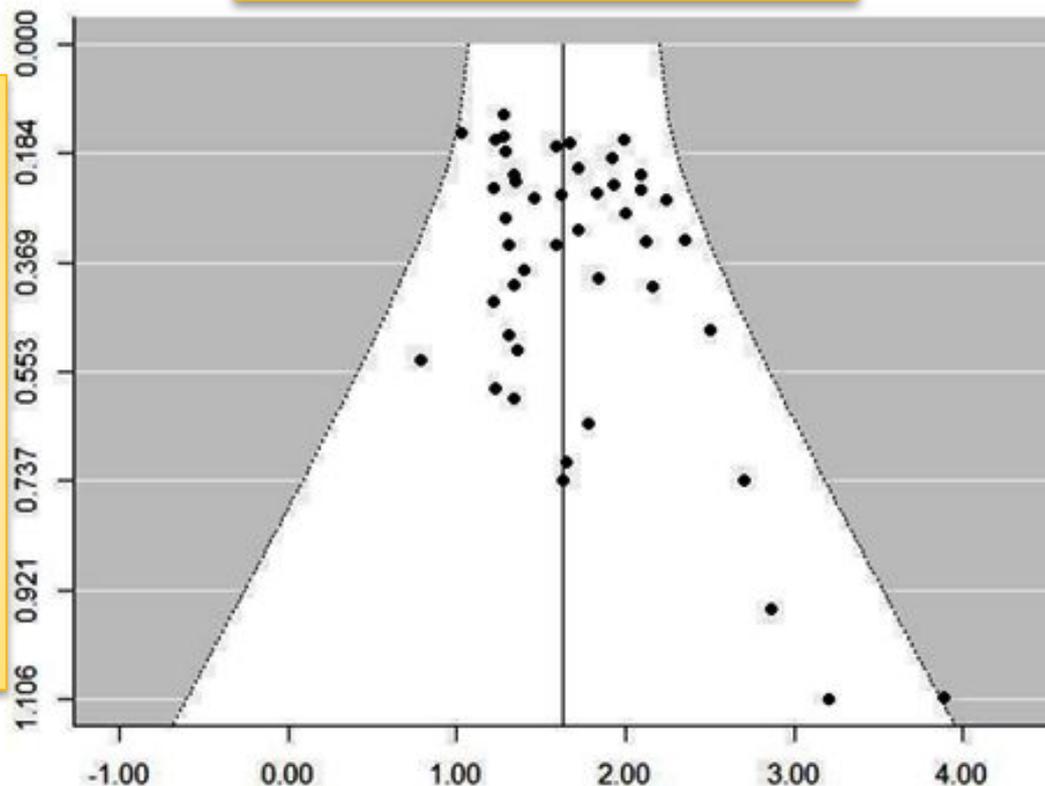
Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD010813.
DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.

Использование комбинированных оральных контрацептивов и ВТЭО

Модель рандом-эффекты

($p = 0.22$)

Стандартная ошибка



Ln (относительный риск)

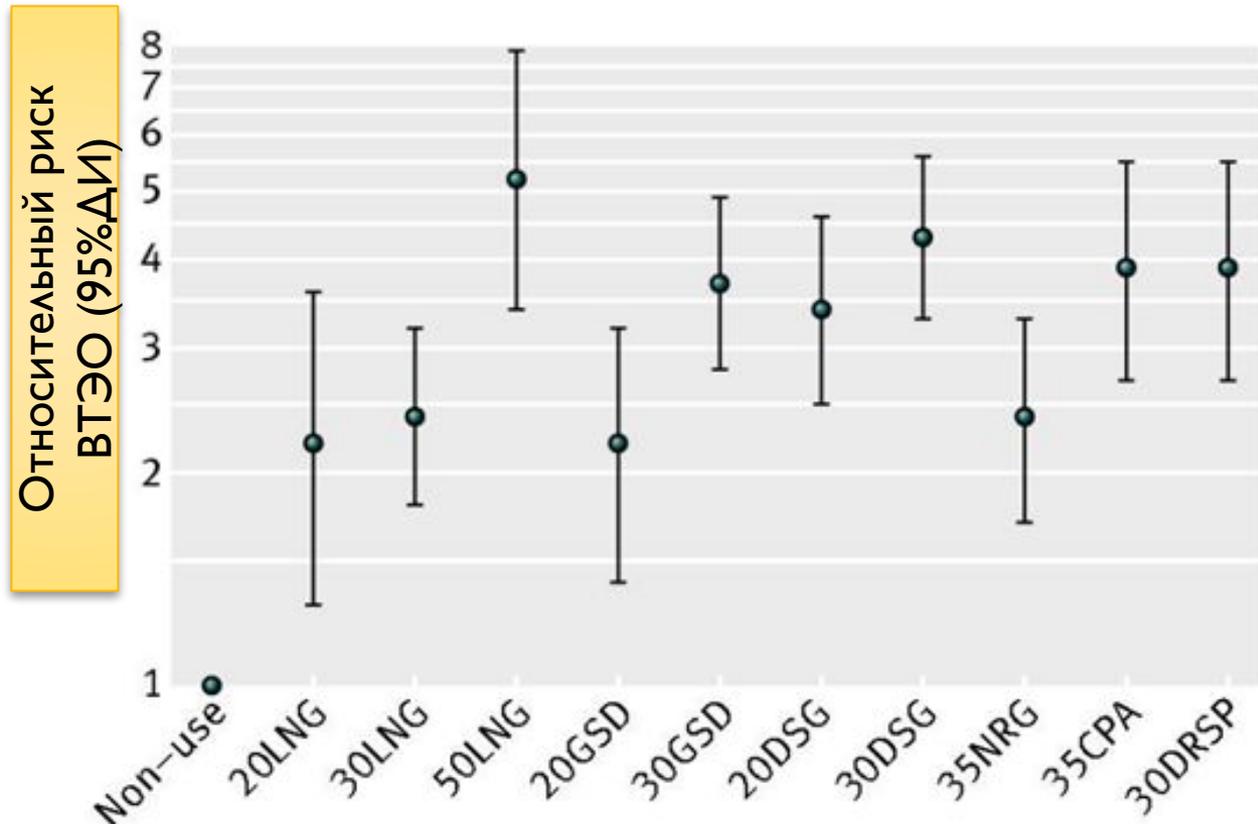
- 20LNG 20 мг этинилэстрадиол+левоноргестрел
- 30LNG 30 мг этинилэстрадиол+левоноргестрел
- 50LNG 50 мг этинилэстрадиол+левоноргестрел
- 20GSD 20 мг этинилэстрадиол+гестоден
- 30GSD 30 мг этинилэстрадиол+гестоден
- 20DSG 20 мг этинилэстрадиол+дезогестрел
- 30DSG 30 мг этинилэстрадиол+гестоден
- 35NRG 35 мг этинилэстрадиол+норгестимат
- 35CPA 35 мг этинилэстрадиол+ципротерон ацетат
- 30DRSP 30 мг этинилэстрадиол+дрозперинон

Combined oral contraceptives: venous thrombosis (Review)

de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM

Мета-анализ 14 исследований

Самый высокий относительный риск при приеме 50LNG и самый низкий и 20GSD. Риск ВТЭО при приеме 35CPA и 30DRSP был аналогичен рискам при приеме 30DSG (ОР0.9, 95% ДИ 0.6 -1.3 и 0.9, 0.7- 1.3, соответственно, по сравнению с приемом 30DSG).



Комбинированные оральные контрацептивы

Профилактика ВПС

- У 1 из 33 новорожденных детей - с врожденными пороками развития. Ежегодно примерно 3,2 миллиона детей имеют какие-либо формы инвалидности, обусловленные пороками развития.
- От пороков развития в течение первых 28 дней жизни ежегодно умирают 270 000 детей, либо становятся инвалидами.
- Пороки развития могут иметь генетические, инфекционные или экологические причины; хотя в большинстве случаев выявить их причину сложно.
- Своевременная вакцинация предотвращает около 110 000 случаев рождения детей с синдромом врожденной краснухи.
- Многие пороки развития можно предупреждать и лечить. К числу основных методов относятся прием в надлежащем количестве фолиевой кислоты и йода, вакцинация и соответствующая дородовая помощь.

Заключение

- Заблаговременной подготовкой к планируемой беременности у женщин с СПКЯ является- проведение программы по нормализации веса тела и снижению инсулинрезистентности по индивидуальной схеме.
- За 3-6 месяцев- назначение КОК (средне или низкодозовых), поливитаминовых комплексов или фолиевой кислоты в дозе 600,0-800,0 мг, или вит Д в дозе 1000,0 мг
- Рекомендуется обследование для исключения наследственной и приобретенной тромбофилии.
- При биохимическом подтверждении беременности - решение вопроса о профилактическом назначении НМГ





- Процесс познания увлекателен!
- Надеемся что вы нашли для себя в старой проблеме что-то новое...
- Спасибо за внимание



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ



23 – 24 июня 2016 года

**IX Междисциплинарная конференция по
акушерству, перинатологии, неонатологии
«Здоровая женщина – здоровый
новорожденный»**

**ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д.2**

Перинатальный центр ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А
Алмазова»



Контактная информация для госпитализации
пациентов:

Регистратура консультативно-диагностического
отделения для женщин: тел. +7 (812) 702-68-54.

Регистратура консультативно-диагностического
отделения для детей: +7 (812) 702-68-50.

Регистратура отделения патологии репродукции:
тел. +7 (812) 702-68-60.

E-mail: spb.perinatal.centri@yandex.ru

Тел.факс: +7 (812) 702-68-58. Сайт:
www.almazovcentre.ru

Кафедра акушерства и гинекологии

Контактная информация телефон: 8(812)702-37-84

E-mail: education@almazovcentre.ru

Сертификационный цикл по акушерству и гинекологии
28.03 - 24.04.2016

Наверно, это не лучший кандидат для назначения гормональной контрацепции

