

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ивановская государственная медицинская академия
Минздрава России»**

**Кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии
педиатрического факультета**

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ

Учебное пособие для студентов

Иваново 2014

Составитель О.Ю.Киселева

Н.В. Керимкулова

Е.А. Лялина

А.А. Карнеев

Н.В. Никифорова

В издании представлены новейшие данные по частоте, этиологии, клиническому течению, диагностике, лечению гиперандрогении у женщин. Уделено внимание актуальным вопросам: формы гиперандрогении, подготовка и ведение беременности у женщин с гиперандрогенией.

Предназначено для студентов медицинских вузов.

Рецензенты – профессор кафедры акушерства и гинекологии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Росздрава, д.м.н. **А.М. Герасимов;**

-- заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Росздрава, д.м.н., профессор **М.Б. Охапкин.**

© ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, 2014

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГС - адреногенитальный синдром

Ал - анростендиол

Ан - андростендион

ВГКН - врожденная гиперплазия коры надпочечников

ГА - гиперандрогения

ГИ — гиперинсулинемия

17 α - ГОП – 17 α - гидроксипрогестерон

ДГА — дегидроэпиандростендион

ДГА-С — дегидроэпиандростендиона сульфат

ДГТ — дегидротестостерон

ДЭА — дегидроэпиандростерон

ДЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат

E₂ — эстрадиол

ИМТ — индекс массы тела

ИР — инсулинрезистентность

17-КС — 17- кетостероиды

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

МРТ — магнитно-резонансная томография

НЛФ — недостаточность лютеиновой фазы

ОП — оксипрогестерон

ПГ — прогестерон

ППС — преждевременное половое созревание

СПКЯ — синдром поликистозных яичников

СССГ — сексстероидсвязывающий глобулин

Т — тестостерон

ТГ — тиреоидный гормон

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования в нашей стране и за рубежом посвящены различным вопросам, связанным с проблемой гиперандрогении (ГА) у женщин.

Развитие у женщин симптомов андрогенизации во все времена вызывало живой интерес. Ещё в античные времена люди размышляли причинах этого необычного явления. Первое описание ГА принадлежит Гиппократу. В своих сочинениях он упоминает двух женщин с острова Кос, которые приковывали к себе внимание выросшей бородой. Из глубины средневековья дошло до нас полотно Вильяма Кейса (1520–1550 гг.), запечатлевшее женщину с избыточным ростом волос на лице.

Начало научному изучению этого вопроса было положено лишь XIX в. В 1866 году был представлен отчёт о вскрытии пациента «мужского» пола, оказавшегося женщиной с симптомами тяжёлой вирилизации и увеличением надпочечников. Дальнейшие исследования

шли по пути описания различных заболеваний, сопровождающихся нарушениями метаболизма андрогенов, и разработки методов их диагностики. Наиболее значительными вехами, вероятно, следует считать описание в 1935 году болезни поликистозных яичников, а также сообщение о дефиците 21-гидроксилазы у пациентов с вирильной формой гиперплазии коры надпочечников, сделанное в 1958 году.

Синдром ГА представляет собой важную проблему современной эндокринной гинекологии. ГА — одна из наиболее частых причин нарушений репродуктивной и менструальной функций (олигоменореи, ановуляции, бесплодия) у женщин репродуктивного возраста. По данным литературы у 10–20% женщин обнаруживают те или иные признаки ГА. Кроме того, ГА не только медицинская, но и социальная проблема, поскольку, кроме нарушения менструальной функции, приводит к различным косметическим дефектам (избыточной жирности кожи и волос,

развитию акне, резистентноопределение в крови на 5-8 день цикла уровня ЛГ, ФСГ, х к обычному противогревому лечению). Помимо косметических проблем, ГА приводит к психоэмоциональным реакциям, снижающим качество жизни женщин, а также к социальным проблемам, связанным с ограничениями в выборе профессии и трудоустройстве.

Доля гиперандрогенных состояний составляет 1–4 % всех гинекологических заболеваний.

Состояние ГА развивается вследствие усиления эффекта андрогенов либо за счёт избыточной их секреции, либо при нарушении их метаболизма, приводящего к увеличению их биологически активной

свободной фракции. Механизмы, приводящие к эндокринным нарушениям и, как следствие, к сбоям в правильном функционировании всех звеньев репродуктивной системы, окончательно не выяснены и служат предметом исследования многих учёных.

Постоянно растущий интерес к изучению этой патологии сдерживают определённые трудности. К их числу относят полиэтиологичность, гетерогенность, полиморфизм ГА, что приводит к существенным различиям диагностических подходов, трактовки результатов обследования, интерпретации клинических проявлений, особенностей течения заболевания и определения лечебной тактики.

ТЕМА:

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ. На основании данных анамнеза, знания этиологии и патогенеза, клинических симптомов различных форм гиперандрогении и необходимых методов исследования научиться диагностике, уметь провести дифференциальный диагноз, выработать план основных лечебных мероприятий и осуществлять их на практике.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Основные гормоны мужского организма.
2. Основные гормоны женского организма.
3. К какому классу биологически-активных веществ относятся андрогены?
4. Исходное соединение для синтеза стероидных гормонов.
5. Физиологическая роль мужских половых гормонов.
6. Физиологическая роль женских половых гормонов.
7. Ткани и органы, участвующие в синтезе мужских половых гормонов.
8. Ткани и органы, участвующие в синтезе женских половых гормонов.
9. Биологическая роль мужских половых гормонов.
10. Биологическая роль женских половых гормонов.

ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНДРОГЕНОВ

1. Определяют половую дифференциацию и функцию гонад у мужчин
2. Игрют роль в созревании костной ткани
3. Участвуют в регуляции секреции гонадотропинов и липидов
4. Отвечают за регрессию недоминантных фолликулов
5. Отсутствуют в женском организме

2. РЕЦЕПТОРЫ К АНДРОГЕНАМ ОБНАРУЖИВАЮТСЯ

1. В коже, мышцах, сальных железах, волосяных фолликулах
2. Почках

3. Яичниках
4. Головном мозге
5. Отсутствуют у женщин

3. ПРЕДШЕСТВЕННИК АНДРОГЕНОВ

1. Тестостерон
2. Инсулин
3. Циклопентанпергидрофенантрен
4. Холестерин
5. Эстрадиол

4. АНДРОГЕНЫ У ЖЕНЩИН СИНТЕЗИРУЮТСЯ

1. В яичниках
2. Надпочечниках
3. Плаценте
4. Щитовидной железе
5. Гипофизе

5. НАИБОЛЕЕ АКТИВНЫМИ АНДРОГЕНАМИ ЯВЛЯЮТСЯ

1. Андростендион
2. Дегидроэпиандростерона сульфат
3. Тестостерон
4. Дегидротестостерон
5. Дегидроэпиандростерон

6. ПРОЯВЛЕНИЯ МАСКУЛИНИЗАЦИИ

1. Рост волос на лице и теле по мужскому типу
2. Появление акне
3. Изменение телосложения и гипертрофия клитора

4.Барифония

5.Алопеция

7. ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФЕМЕНИЗАЦИИ

1.Аменорея

2.Бесплодие

3.Атрофия молочных желез

4.Рост волос по мужскому типу

5.Акне

8. ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ МОЖЕТ БЫТЬ

1.Истинной

2.Транспортной

3.Рецепторной

4.Ятрогенной

5.Недифференцированной

9. ПРОИСХОЖДЕНИЕ ИСТИННОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

1.Яичниковое

2.Надпочечниковое

3.Гипоталамическое

4.Печеночное

5.Маточное

10. ГИРСУТИЗМ ЭТО

1.Зоны роста волос, аналогичные мужским

2.Жесткие пигментированные волосы

3.Избыточный рост пушковых и терминальных волос

4.Жирная себорея

5.Алопеция

11. ФОРМЫ ИСТИННОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

- 1.Надпочечниковая
- 2.Яичниковая
- 3.Смешанная
- 4.Ятрогенная
- 5.Идиопатическая

12. АГС ЯВЛЯЕТСЯ

- 1.Наследственным заболеванием
- 2.Послеоперационным осложнением
- 3.Следствием перенесенной инфекции
- 4.Осложнением беременности
- 5.Этиология неизвестна

13. В ПАТОГЕНЕЗЕ АГС ИМЕЮТ ЗНАЧЕНИЕ

- 1.Блок синтеза 21-гидроксилазы
- 2.Избыточное образование 17-гидроксипрогестерона
- 3.Повышение секреции АКТГ
- 4.Гиперплазия коры надпочечников
- 5.Гипоплазия коры надпочечников

14. ФОРМЫ АГС

- 1.Классическая (врожденная)
- 2.Неклассическая (приобретенная)
- 3.Поздняя (стертая)
- 4.АГС старческого возраста
- 5.Недифференцированная

15. ПРИЗНАКИ ВРОЖДЕННОЙ ФОРМЫ АГС

1. Увеличение клитора
2. Наличие урогенитального синуса
3. Углубление преддверия влагалища
4. Высокая промежность и гипоплазия половых губ
5. Отсутствие матки и яичников

16. ОСОБЕННОСТИ СОМАТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕВОЧЕК С ВРОЖДЕННОЙ ФОРМОЙ АГС

1. Рост начинается в 2-3 года и резко прекращается к 9-12 лет
2. Особый тип телосложения с короткими конечностями, развитой мускулатурой, широкими плечами
3. Период полового созревания начинается с 3-5 лет
4. Гипоплазия гениталий и молочных желез
5. Особенности развития отсутствуют

17. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ФОРМЕ АГС

1. Определение уровня андрогенов в крови
2. Определение экскреции 17-КС с суточной мочой
3. Определение уровня эстрогенов
4. Определение базального уровня ФСГ и ЛГ
5. Определение уровня пролактина

18. ПОЗДНЯЯ ФОРМА АГС ДЕЛИТСЯ НА

1. Пубертатную
2. Постпубертатную
3. Центральную
4. Маточную

5.Яичниковую

19. ЖАЛОБЫ ПРИ ПУБЕРТАТНОЙ ФОРМЕ АГС

- 1.Нарушения менструального цикла
- 2.Акне
- 3.Жирная кожа и волосы
- 3.Усиленный рост волос налице, бедрах, белой линии живота, ареолах
- 4.Гиперполименорея
- 5.Головные боли

20. ОБЪЕКТИВНЫЕ ПРИЗНАКИ ПУБЕРТАТНОЙ ФОРМЫ АГС

- 1.Незначительное увеличение ширины плеч и сужение таза
- 3.Хорошее развитие мускулатуры
- 3.Нормальный тембр голоса
- 4.Барифония
- 5.Гипоплазия молочных желез

21. ОСОБЕННОСТИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ПУБЕРТАТНОЙ ФОРМЕ АГС

- 1.Своевременный возраст менархе
- 2.Менархе в 16-17 лет
- 3.Характер цикла сразу нерегулярный
- 4.Постепенно развиваются ановуляция, опсоменорея, аменорея
- 5.Первичная аменорея

21. ЖАЛОБЫ ПРИ ПОСТПУБЕРТАТНОЙ ФОРМЕ АГС

- 1.Бесплодие
- 2.Невынашивание беременности

3. Гипоменструальный синдром
4. Гиперполименорея
5. Первичная аменорея

22. ОБЪЕКТИВНЫЕ ПРИЗНАКИ ПОСТПУБЕРТАТНОЙ ФОРМЫ АГС

1. Ожирение
2. Нормальный или высокий рост
3. Акне, жирная кожа
4. Гирсутизм отсутствует
5. Барифония

23. ВРЕМЯ ПОЯВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРИ ПОСТПУБЕРТАТНОЙ ФОРМЕ АГС

1. При рождении
2. В период полового развития
3. После установления регулярного менструального цикла
4. После выкидыша или аборта
5. После родов

24. ДИАГНОСТИКА ПОЗДНЕЙ ФОРМЫ АГС

1. Повышение всех фракций андрогенов в крови
2. Количество андрогенов неизменено
3. Повышение 17-КС в моче
4. Положительная проба с дексаметазоном
5. Отрицательная проба с дексаметазоном

25. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГС

1. Преднизолон
2. Дексаметазон

- 3.Метипред
- 4.Инсулин
- 5.Кломифен

26. К ГИПЕРАНДРОГЕНИИ ЯИЧНИКОВОГО ГЕНЕЗА ОТНОСИТСЯ

- 1.АГС
- 2.Гипертиреоз
- 3.СПКЯ
- 4.Аденома гипофиза
- 5.Опухоль коры надпочечников

27. К ПРОЯВЛЕНИЯМ СПКЯ ПРИВОДИТ

- 1.Повышенная секреция гонадотропных гормонов
- 2.Повышение функции щитовидной железы
- 3.Воспаление придатков матки
- 4.Гиперплазия коры надпочечников
- 5.Снижение функции гипофиза

28. ДЛЯ СПКЯ ХАРАКТЕРНО

- 1.Увеличение базального уровня ЛГ
- 2.Нарушение пульсирующего ритма секреции ЛГ и ФСГ
- 3.Увеличение индекса ЛГ/ФСГ более 0,5
- 4.Увеличение индекса ЛГ/ФСГ более 1,5
- 5.Снижение индекса ЛГ/ФСГ

29. ГИПЕРПРОДУКЦИЮ АНДРОГЕНОВ В ЯИЧНИКЕ СТИМУЛИРУЕТ

- 1.Эстрон
- 2.ЛГ
- 3.ФСГ

4.Инсулин

5.Пролактин

30. ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ СПКЯ

1.Менархе

2.Нарушение жирового обмена

3.Гиперинсулинемия и инсулинрезистентность

4.Нарушение ферментных систем яичников

5.Другие виды эндокринной патологии

31. ГИПЕРСЕКРЕЦИЯ ЛГ ВЫЗЫВАЕТ

1.Развитие белочной оболочки яичников

2.Усиленное развитие тека-ткани яичников

3.Преждевременную атрезию фолликулов

4.Развитие нескольких доминантных фолликулов

5.Развитие желтого тела яичника

32. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФСГ ВЫЗЫВАЕТ

1.Нарушение созревания фолликулов

2.Гипоэстрогению

3.Гиперэстрогению

4.Ановуляцию

5.Овуляцию нескольких фолликулов

33. ФОРМЫ СПКЯ

1.Типичная яичниковая форма

2.Сочетанная яичниковая и надпочечниковая форма

3.Центральная форма

4.Односторонняя форма

5. Сочетанная яичниковая и поджелудочная форма

34. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ СПКЯ

1. Двустороннее увеличение яичников
2. Одностороннее увеличение яичников
3. Утолщенная белочная оболочка
4. Множественные кистозно-измененные фолликулы по периферии яичника
5. Гипоплазия и гипотрофия клеток внутренней теки и ткани коркового слоя яичников

35. СИМТОМОКОМПЛЕКС СПКЯ

1. Олиго-опсоменорея или аменорея
2. Ановуляторное бесплодие
3. Андрогагензависимая дермопатия
4. Нормальный вес больной
5. Одностороннее увеличение объема яичников

36. ОСНОВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СПКЯ

1. Хроническая ановуляция
2. Гиперплазия коры надпочечников
3. Увеличение гипофиза
4. Подтверждение овариальной гиперандрогении
5. Ожирение

37. ГОРМОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ СПКЯ

1. ЛГ/ФСГ больше 1,5-3
2. Значительно повышен уровень Т
3. Снижен уровень ТГ, ХОЛ

4. Уровень липидов не изменен

38. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СПКЯ

1. Седативная терапия
2. Противовоспалительное лечение
3. Устранение ановуляции
4. Восстановление фолликулогенеза
5. Противоанемическое лечение

39. ПЕРВОСТЕПЕННАЯ ЗАДАЧА ТЕРАПИИ

1. Снижение массы тела
2. Увеличение массы тела
3. Назначение противовоспалительной терапии
4. Назначение инсулина
5. Рентгенотерапия

40. ЭФФЕКТ ОТ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА

1. Уменьшение ИР и ГИ
2. Снижение уровня эстрогена
3. Снижение чувствительности гипофиза к гонадолиберину
4. Восстановление ритма менструаций
5. Уменьшение объема яичников

41. КОК, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИАНДРОГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ

1. Новинет
2. Постинор
3. Три-регол
4. Диане-35
5. Ярина

42. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ

- 1.Клостилбегит
- 2.Диане-35
- 3.Ярина
- 4.Верошпирон
- 5.Белара

43. В КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СПКЯ ВКЛЮЧАЮТ

- 1.Гестагены (дюфастон, утрожестан)
- 2.Эстрогены
- 3.Антибиотики
- 4.Инсулин
- 5.Андрогены

44. МЕТОДЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ СПКЯ

- 1.Клиновидная резекция яичников лапаротомическим доступом
- 2.Клиновидная резекция яичников при лапароскопии
- 3.Электрокаутеризация яичников
- 4.Лазерная вапоризация яичников
- 5.Оперативное лечение не применяется

45. МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СРЕДСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ АНДРОГЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ

- 1.Анаболические стероиды
- 2.Антигонадотропные препараты (даназол)
- 3.Противотуберкулезные средства (рифампицин, этамбутол)
- 4.Глюкокортикоиды

5.КОК

46. ХАРАКТЕРНАЯ ОСОБЕННОСТЬ АНАМНЕЗА БОЛЬНЫХ С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

- 1.Спонтанное прерывание более 2/3 всех беременностей
- 2.Выкидыш до 8 недель беременности
- 3.Выкидыш в 13-20 недель беременности
- 4.Беременность протекает без осложнений
- 5.Рождение крупного плода

47. ПОДГОТОВКА К БЕРЕМЕННОСТИ БОЛЬНЫХ СО СТЕРТОЙ ФОРМОЙ АГС

- 1.Противовоспалительная терапия
- 2.Клиновидная резекция яичников
- 3.Назначение глюкокортикоидов (дексаметазон)
- 4.Курс метаболической терапии
- 5.Стимуляция овуляции

48. ПОДГОТОВКА К БЕРЕМЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С СПКЯ

- 1.Снижение массы тела
- 2.Назначение КОК с антиандрогенным действием и прогестинов
- 3.Лечение инсулином
- 4.Индукция овуляции
- 5.Оперативное лечение

49. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ВГКН

- 1.Лечение дексаметазоном непрерывно до родов
- 2.Терапия дексаметазоном не влияет на исход беременности
- 3.Верификация ВГКН до беременности

- 4.Диагностика пола плода и наличия у него мутации гена
- 5.Применение дексаметазона при плоде мужского пола и наличии у него мутации гена

50. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СПКЯ

- 1.Специальное гормональное исследование в динамике
- 2.Обязательное назначение дексаметазона
- 3.Поддерживающие дозы ХГ
- 4.Обязательное назначение гестагенов(дюфастон, утрожестан)
- 5.Хирургическая коррекция при истмико-цервикальной недостаточности

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕМЫ

1. Гиперандрогения: определение понятия
2. Биологическая роль андрогенов в женском организме
3. Синтез и метаболизм различных андрогенов. Источники андрогенов
4. Синдром гиперандрогении у женщин
5. Истинная гиперандрогения
 - 5.1.Гиперандрогения, обусловленная нарушением функции коры надпочечников
 - 5.1.1.Классическая (врожденная) форма АГС
 - 5.1.2.Поздняя форма АГС
 - 5.1.3.Лечение АГС
 - 5.2.Гиперандрогения яичникового генеза
6. Ятрогенная форма гиперандрогении
7. Гиперандрогения смешанного генеза
8. Влияние гиперандрогении на беременность

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Гиперандрогения - одно из наиболее частых эндокринных нарушений. Оно наблюдается у 10%-20% женщин и возникает при повышении выработки мужских половых гормонов или повышенной чувствительности тканей и органов к мужским половым гормонам.

В организме каждой женщины вырабатываются как женские (эстрогены), так и мужские половые гормоны (андрогены). Синтез этих гормонов происходит в основном в яичниках - женских половых железах, а также в надпочечниках.

Схема 1



БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНДРОГЕНОВ В ЖЕНСКОМ ОРГАНИЗМЕ

В многочисленных работах подчёркивается, что андрогены играют чрезвычайно важную роль в жизнедеятельности организма. Они не только определяют мужскую половую дифференциацию (формирование соответствующего морфотипа, тембра голоса и др.) и поддерживают функцию гонад у мужчин, но и непременно участвуют в функционировании

женского организма, где влияют на различные звенья репродуктивной системы (схема 1).

В эмбриональном периоде андрогены действуют как фактор половой дифференцировки, а после наступления половой зрелости эти гормоны обеспечивают репродуктивную функцию у мужчин и максимальную реализацию соответствующего фенотипа. Кроме того, андрогены принимают участие в регуляции поведенческих реакций, либидо.

Рецепторы к андрогенам обнаруживают в коже и мышцах, головном мозге и почках, яичниках и многих других органах. Следовательно, они обладают широким спектром действия на метаболизм. Показано, что андрогены играют определённую роль в созревании костной ткани, а именно ускоряют рост костей и окостенение эпифизарных хрящей, определяя «костный возраст» субъекта. Именно поэтому по состоянию «зрелости» костей судят и об андрогенной насыщенности. Они участвуют в регуляции секреции гонадотропинов и синтеза липидов различной плотности, выработке эндорфинов, факторов роста, инсулина. В физиологических концентрациях отвечают за регрессию недоминантных фолликулов в яичниках. Андрогены играют определённую роль и в регуляции белкового состава крови.

Весьма существенно значение гиперхолестеринемического эффекта андрогенов. При повышении уровня андрогенов у женщин чаще возникают дислипидемия, атеросклероз, инфаркт миокарда, тромбозы. Андрогены в определённой степени влияют и на обмен углеводов, повышая чувствительность тканей к инсулину и усиливая утилизацию глюкозы тканями.

Наряду с анаболическим эффектом они стимулируют функцию сальных желёз и волосяных фолликулов.

В отличие от мужского, в женском организме процессы преобразования отдельных фракций андрогенов друг в друга являются промежуточными звеньями синтеза других половых гормонов – прогестерона и эстрогенов. Нарушения биосинтеза, транспорта и метаболизма андрогенов обуславливают многообразие вариантов клинических проявлений гиперандрогении у женщин.

Так что же нам известно об андрогенах?

Андрогены (греч. aner, andros — мужчина и genesis — происхождение) — вещества, обладающие активностью мужского полового гормона тестостерона (Т). Андрогены — группа стероидных гормонов, принимающих участие в сложных процессах регуляции разнообразных функций организма. Природные андрогены — это стероидные соединения с анаболической активностью, относящиеся к группе андростана, углеродный скелет которых состоит из 19 углеродных атомов (C₁₉ стероиды). По своей химической структуре все стероидные гормоны — производные циклопентанпергидрофенантрена, состоящего из трёх циклогексановых и одного цикlopентанового кольца.

К ним относят дегидроэпиандростерон и его сульфат, андростендион (А), Δ^4 -андростендион, Δ^5 -андростендиол, Т и 5 α -дегидротестостерон. Основные андрогены женского организма это дигидроэпиандростендион-сульфат(ДГА-С), дигидроэпиандростендион (ДГА), андростендион (Ан), андростендиол (Ал), тестостерон (Т), дигидротестостерон (ДГТ).

СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ РАЗЛИЧНЫХ АНДРОГЕНОВ.

ИСТОЧНИКИ АНДРОГЕНОВ

Известно, что исходным соединением для биосинтеза андрогенов, как и всех стероидных гормонов, служит стероидный спирт холестерин (холестерол), который поступает в организм человека с продуктами животного происхождения или синтезируется в печени.

Холестерин синтезируется из различных веществ: глюкозы, пировиноградной кислоты, жирных кислот, аминокислот. Холестерин превращается в прегненолон в результате реакций гидроксирования при 20 и 22 углеродных атомах и последующего отщепления 6-углеродной боковой цепи при участии митохондриального фермента десмолазы. Прегненолон — предшественник андрогенов, эстрогенов, прогестерона (ПГ) и глюкокортикоидов.

Андрогены у женщин синтезируются в яичниках (в клетках овариальной стромы, хилюсных клетках и клетках внутренней теки) и надпочечниках (в сетчатой зоне), а во время беременности и в плаценте. Их синтез происходит под стимулирующим действием ЛГ и АКТГ и, следовательно, зависит от стрессорных воздействий (психическая и физическая нагрузка, гипотермия, гипогликемия). Кроме того, андрогены образуются в коже, печени, мышцах, адипоцитах из прегормонов в результате периферического метаболизма стероидов.

Основные пути биосинтеза стероидных гормонов в яичниках и коре надпочечников сходны. Это, видимо, объясняется происхождением яичников и надпочечников из одного эмбрионального зачатка.

Основные яичниковые андрогены — Ан (андростендион) и Т (тестостерон). В яичнике андрогены синтезируются в основном стромальной тканью, произошедшей из тека-клеток. При избыточном ее накоплении продукция андрогенов существенно увеличивается. Главные надпочечниковые андрогены — дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), который практически полностью секретирован в надпочечниках, и дегидроэпиандростерон (ДГЭА), 90% которого образуется в надпочечниках. Они являются слабыми андрогенами, но в тканях организма, особенно в жировой, они конвертируются в андрогены более активные — тестостерон и дегидротестостерон. Т также может секретироваться надпочечниками, но в незначительном количестве.

Периферическое взаимопревращение яичниковых и надпочечниковых андрогенов ведет к трансформации низкоактивных андрогенов в более активные: из ДЭА (дегидроэпиандростерон) и ДЭА-С (дегидроэпиандростерона сульфата) в андростендион и в конечном итоге в тестостерон и дегидротестостерон. Одна часть тестостерона образуется в результате яичникового и надпочечникового синтеза (50%), другая — в результате периферического превращения его предшественников (50%).

СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У ЖЕНЩИН

Синдром гиперандрогении - термин собирательный, который объединяет целый ряд различных по патогенезу заболеваний и состояний.

Он характеризуется появлением у женщины под действием андрогенов признаков, характерных для мужчин (вирилизация). Наиболее типичные проявления следующие:

- рост волос на лице и теле по мужскому типу;
- появление на коже акне;
- выпадение волос на голове (алопеция);
- снижение тембра голоса (барифония);
- изменение телосложения (маскулинизация) с расширением плечевого пояса и сужением объема бедер;
- гипертрофия клитора (клиторомегалия) — крайняя степень маскулинизации.

Как правило, симптомы андрогенизации возникают и прогрессируют на фоне дефеминизации, которая проявляется аменореей, бесплодием, атрофией молочных желез. Под синдромом гиперандрогении понимают сочетание нескольких симптомов вирилизации, причем нередко на фоне дефеминизации.

Гиперандрогения может быть:

- истинной, что подтверждается повышением уровня андрогенов в биохимических жидкостях;
- транспортной, связанной со снижением количества сексстероидсвязывающего глобулина (СССГ);
- рецепторной, обусловленной увеличением количества андрогенных рецепторов в тканях-мишенях;
- ятрогенной, на фоне приема анаболических стероидов, препаратов андрогенных гормонов и других препаратов.

ИСТИННАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ.

Истинная гиперандрогения может быть яичникового или надпочечникового происхождения и иметь функциональный или опухолевый генез.

В многочисленных исследованиях установлено, что гиперандрогения приводит к серьезным дефектам функционального состояния репродуктивной системы женщины. Так, 50—70% случаев аномалий менструального цикла, 60—74% эндокринного бесплодия и 21—32% невынашивания беременности связаны с нарушением секреции и метаболизма мужских половых гормонов (таблица 1).

Таблица 1

СИМПТОМЫ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Нормальный рост волос по женскому типу	Зависимые от андрогенов терминальные волосы только на лобке и в подмышечных впадинах
Гипертрихоз	Избыточный рост пушковых и

	терминальных волос.
	Зоны роста: конечности, пояснично-крестцовая область, вся поверхность тела
Гирсутизм	Зоны роста волос, аналогичные мужским. Жесткие, длинные, пигментированные волосы на верхней губе, подбородке, баках, вокруг сосков, груди, нижней части живота, в промежности и внутренней поверхности бедер
Жирная себорея	Усиленная продукция кожного сала на лице, лбу, груди, спине, волосистой части головы.
Акне	Камедоны, папулы, пустулы, кисты.
Алопеция	Волосы становятся пушковыми, короткими, диффузно выпадают в теменной и(или) височной зоне.
Вирилизм	Маскулинизация и дефеменизация (гирсутизм, облысение, барифония, гипертрофия клитора, гипоплазия молочных желез и матки, аменорея).
Нарушения менструальной функции	От незначительной опсоменореи, гипоменореи до аменореи

Весь комплекс симптомов со стороны кожи называется андрогензависимой дермопатией.

На основании клинико-лабораторных исследований выделено три формы истинной гиперандрогении:

- надпочечниковая;
- яичниковая;

- смешанная.

Одним из тяжелых последствий гиперандрогении является эндокринное бесплодие.

Наиболее подробно будут рассмотрены надпочечниковая и яичниковая формы заболевания как встречающиеся чаще других и нарушающие развитие девочки и менструально-репродуктивную функцию женщины.

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (ВГКН).

Эта форма гиперандрогении наиболее часто диагностируется у пациенток с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

Впервые описание клинической картины ВГКН или адреногенитального синдрома (АГС) появилось в 1886 году и касалось новорожденной девочки. В отечественной литературе первое упоминание относится к 1924 году в результате исследований О.В. Верещинского.

АГС является наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования и обусловлен генетическими дефектами ферментных систем коры надпочечников. Носителями измененных генов являются мужчины и женщины.

Частота АГС колеблется от 1 на 3500 до 1 на 15000 новорожденных и проявляется у девочек в первые 10 лет жизни. Повторные заболевания в семьях регистрируются в 20-25% случаев.

Подозрение на наличие заболевания возникает сразу при рождении девочки с патологией гениталий или при проявлении вторичных половых признаков, характерных для мальчиков. Все эти нарушения обусловлены усиленной продукцией андрогенов гиперплазированной корой надпочечников и возникают в период внутриутробного развития плода.

Этиология и патогенез.

АГС связан с врожденным дефектом ферментных систем, участвующих в синтезе стероидов коры надпочечников. В зависимости от вида нарушения ферментов выделено 6 вариантов ВГКН. У подавляющего большинства больных определяется дефицит 21-гидроксилазы. Родители - носители мутантных генов - считаются практически здоровыми.

Блок синтеза 21-гидроксилазы бывает полным или частичным. При полном блоке ребенок нежизнеспособен. Частичный блок фермента приводит к избыточному образованию 17-гидроксипрогестерона и его основного метаболита прегнандиола, выделяемого с мочой, а также метаболитов с андрогенным действием. Накопление 17-гидроксипрогестерона по механизму обратной связи вызывает повышение секреции АКТГ аденогипофизом. Постоянно высокий уровень АКТГ приводит к гиперплазии коры надпочечников, а значит, снова активации в ней синтеза андрогенов. На фоне повышенных концентраций андрогенов и развивается клиническая картина АГС.

Клиника.

В зависимости от клинического течения АГС подразделяют на следующие формы:

- вирильную;
- сольтеряющую;
- гипертоническую.

В гинекологической практике имеют дело с вирильной формой, которая диагностируется в 90-95% случаев.

При возникновении заболевания в раннем детском возрасте клиническая картина четкая и диагноз не вызывает сомнения.

Однако гинекологам чаще всего приходится иметь дело с больными, у которых заболевание проявляется после менархе, а иногда и в зрелом репродуктивном возрасте.

В настоящее время принято рассматривать две формы АГС:

- классическую (врожденную);
- позднюю (стертую, мягкую):
 - пубертатную
 - постпубертатную.

Степень вирилизации при АГС зависит от периода эмбрионального развития, в котором начинается вирилизация. Чем раньше проявляется генетический дефект ферментных систем коры надпочечников, тем больше выражены пороки развития гениталий.

КЛАССИЧЕСКАЯ (ВРОЖДЕННАЯ) ФОРМА АГС.

Диагноз может быть поставлен сразу же после рождения ребенка по особенностям развития наружных половых органов:

- увеличение клитора, иногда до пенисообразного;
- наличие уrogenитального синуса;
- углубление преддверия влагалища;
- высокая промежность и недоразвитие больших и малых половых губ.

Несмотря на такие признаки, у 43% больных диагноз запаздывает и в основном за медицинской помощью обращаются родители с детьми старше 4-5 лет, у которых начинают появляться признаки преждевременного полового созревания (ППС).

При сборе анамнеза обращает на себя внимание отягощенная наследственность. Признаками наследственной предрасположенности к АГС являются указания на наличие в семье низкорослых женщин с нарушением полового развития, патологией менструальной функции и бесплодием.

Соматическое развитие детей с АГС более чем в 2 раза превышает темпы роста здоровых девочек. Рост начинается с 2-3 летнего возраста и резко прекращается к 9-12 годам. К этому возрасту полностью завершается формирование костного скелета, который соответствует 20 годам. Рост девочек в итоге равен 120-150 см. Это значительно влияет на их психическое состояние.

Формируется особый тип телосложения: большая голова с грубыми чертами лица, длинное туловище, относительно короткие конечности, широкие плечи, узкий таз, мускулистые ягодицы, развитые грудные мышцы, мускулатура конечностей.

Период полового созревания начинается с 3-5 лет (преждевременное адренархе – в 3-4 года) и характеризуется ранним появлением вторичных половых признаков и роста волос на лобке. К пубертатному периоду появляются признаки гирсутизма, жирность кожи, акне. Имеется гипоплазия гениталий и молочных желез. При этом менструации у девочек отсутствуют.

Важным диагностическим тестом являются результаты определения уровня андрогенов в крови. Концентрация Т, 17-ОП, ДЭА и ДЭА-С в крови и экскреция 17-КС с суточной мочой повышены. Уровень эстрогенов не повышается. Базальный уровень ФСГ и ЛГ высокий с нарушением цирхорального ритма.

Дифференциальная диагностика проводится с другими формами гермафродитизма и вирилизирующей опухолью коры надпочечников.

ПОЗДНЯЯ ФОРМА АГС

Эта форма АГС диагностируется у детей старшего возраста после пубертатного периода (пубертатная форма) или у взрослых женщин (постпубертатная форма).

Гиперсекреция андрогенов в этой группе больных клинически определяется в период полового созревания или после его окончания и совпадает с любой активацией гормональной функции надпочечников. Причина заболевания генетически обусловлена, но дефект 21-гидроксилазы неполный.

Основными жалобами пациенток с пубертатной формой при обращении к врачу являются нарушения менструального цикла (опсоменорея, олигоменорея) и явления гиперандрогенизации. Это акне, жирная кожа, усиленное оволосение на лице, бедрах, вокруг сосков, по белой линии живота. Однако гирсутизм обычно выражен незначительно.

Избыточное выделение андрогенов начинается после менархе, в связи с чем до периода полового созревания девочки развиваются нормально.

Клинически первые признаки заболевания появляются в период полового созревания или после его завершения. В это время появляется «быстрый скачок роста», поэтому больные в этом возрасте выше своих сверстниц.

Объективно отмечается незначительное увеличение ширины плеч и уменьшение размеров таза. Мускулатура хорошо развита. Тембр голоса нормальный. Обращает внимание уменьшение размеров матки и яичников, гипертрофия клитора. Молочные железы гипопластичны.

Первая менструация наступает своевременно. Характер цикла регулярный, иногда с задержками. По мере нарастания уровня андрогенов снижается уровень эстрогенов, постепенно развивается ановуляция, возникает опсоменорея, аменорея.

Манифестация заболевания, возникающего у взрослых женщин, (постпубертатная форма АГС) как правило, связана со стрессом, началом половой жизни, беременностью, абортами или выкидышами. Нарушенный биосинтез андрогенов у этих пациенток длительное время компенсируется.

Больные репродуктивного возраста предъявляют жалобы на бесплодие, невынашивание беременности, гипоменструальный синдром. Данная патология среди пациенток репродуктивного возраста составляет 28-35%.

В анамнезе у этих больных могут быть недлительные периоды стерильности, антенатальная гибель плода, самопроизвольные выкидыши в конце 1, во 2-3 триместре беременности.

Объективно это женщины нормального или высокого роста, с широкими плечами и узким тазом, отсутствием жира на бедрах и ягодицах. Могут быть акне, жирная кожа, различная степень гирсутизма. Тембр голоса нормальный. Может быть умеренная гипоплазия половых губ и увеличенный клитор.

Таким образом, первые клинические симптомы гиперандрогении появляются после завершения формирования первичных и вторичных половых признаков и развития костного скелета. Симптомы вирилизации проявляются после установления регулярного менструального цикла, беременности, а иногда и после родов.

Диагностика поздней формы АГС.

При обеих формах заболевания отмечается повышение всех фракций андрогенов крови (Т, ДЭА, ДЭА-С, А-на) и 17-КС в моче. Проба с

дексаметазоном приводит к значительному снижению содержания этих гормонов. Функциональные тесты с АКТГ и дексаметазоном позволяют исключить органическую патологию надпочечников.

Гиперандрогения надпочечникового генеза, ее стертые формы (неклассические, стертые формы аденогенитального синдрома) являются ведущим фактором невынашивания у 30% женщин с гиперандрогенией.

ЛЕЧЕНИЕ АГС

Наиболее эффективна терапия врожденной формы заболевания, если она начата до 7-летнего возраста. Применяется гормонозаместительная терапия глюкокортикоидными препаратами под контролем уровня гормонов коры надпочечников.

С их помощью достигается:

- компенсация недостаточности коры надпочечников;
- подавление избыточного уровня андрогенов;
- нормализация гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений.

В настоящее время применяются:

- преднизолон,
- дексаметазон,
- метипред.

Терапия проводится пожизненно. Следует учитывать, что 0,5 мг дексаметазона по активности воздействия на организм равняются 3,5 мг преднизолона.

Оптимальные дозы преднизолона, рекомендуемые при АГС:

- до 5 лет – 5 мг/сут.
- с 6 лет до 12 лет – 5-7,5 мг/сут.
- старше 12 лет – 10-15 мг/сут.

На фоне проводимой терапии отмечается ускорение полового развития по женскому типу. Чем раньше начато лечение, тем быстрее начинается нормализация функционального состояния яичников. Нормализуется менструальная функция и рост молочных желез, стабилизируется рост и тормозятся процессы окостенения, что приводит к формированию женского фенотипа.

Пациентки с поздней формой заболевания подлежат лечению после появления первых клинических симптомов заболевания или при обращении по поводу бесплодия.

В комплекс лечебных мероприятий включаются глюкокортикоидные препараты. Преднизолон назначается в дозе 5 мг в сутки, дексаметазон в дозе 0,25-0,5 мг в сутки под контролем уровня гормонов коры надпочечников (ДГА, ДЭА, 17-КС).

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ ЯИЧНИКОВОГО ГЕНЕЗА.

Классическим проявлением данного типа патологии является синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

В 1845 году Cherean впервые представил морфологию склерокистозных изменений в яичнике. Синдром Штейна-Левенталя был описан в 1935 году и включал в себя такие признаки как ановуляция, гирсутизм, ожирение и поликистозные яичники. В отечественной литературе первое упоминание о данной патологии относится к 1915 году. Термин «СПКЯ» принят ВОЗ в 1984 году.

Частота СПКЯ составляет 3-11% среди женщин репродуктивного возраста, а у женщин с бесплодием достигает 18-20%.

Этиология и патогенез.

В настоящее время считается, что СПКЯ обусловлен эндокринными нарушениями вследствие повышенной секреции гонадотропных гормонов. Центральный генез заболевания подтверждается связью начала

проявлений со стрессом (начало половой жизни, перемена места жительства, физические и психические перегрузки, роды и аборты). Нарушение функции ЦНС может быть результатом инфекции, интоксикации в пре- или пубертатном периоде. Под влиянием этих факторов изменяется секреция гонадотропных гормонов, моноаминов, серотонина и дофамина.

Для больных с СПКЯ характерно увеличение базального уровня ЛГ с выраженным нарушением пульсирующего ритма секреции ЛГ и ФСГ. Одним из диагностических признаков СПКЯ является увеличение индекса ЛГ/ФСГ: более 1,5.

К факторам развития заболевания относят:

- избыточный уровень андрогенов, секретируемых в период адренархе, которые преобразуются в эстрон. В свою очередь эстрон по принципу прямой связи стимулирует продукцию ЛГ, а по обратной – подавляет секрецию ФСГ. ЛГ стимулирует гиперпродукцию андрогенов в яичниках, которые также превращаются в эстрон, стимулирующий выброс ЛГ. Таким образом замыкается «порочный круг» и развивается СПКЯ;
- начало заболевания чаще совпадает с менархе или с ближайшим к нему временем;
- фактор развития СПКЯ – нарушение жирового обмена. Известно, что большая часть превращений андрогенов в эстрогены происходит именно в жировой ткани;
- у каждой второй больной с СПКЯ определяется гиперинсулинемия и инсулинрезистентность. Инсулин является мощным стимулятором синтеза ЛГ и андрогенов яичниками;
- нарушение ферментных систем яичников, обеспечивающих стероидогенез: нормальное превращение андрогенов яичникового генеза в эстрогены;

- другие виды эндокринной патологии: первичный гипотиреоз, АГС.

Несмотря на многообразие этиологических факторов, во всех случаях главным звеном патогенеза СПКЯ являются нарушения регуляции в системе гипоталамус-гипофиз, которые приводят к усиленной секреции ЛГ и увеличению соотношения ЛГ/ФСГ. Гиперсекреция ЛГ вызывает постепенное развитие белочной оболочки мозгового слоя, тека-ткани яичников. Это является причиной усиления синтеза андрогенов яичниками и вирилизации. При повышенном уровне андрогенов начинается преждевременная атрезия фолликулов. Атрезия фолликулов ведет к снижению ФСГ и увеличению ЛГ. При отсутствии овуляции не формируется желтое тело. В результате низкого содержания прогестерона наблюдается усиление импульсной секреции гонадотропного релизинг-гормона. Относительная недостаточность ФСГ ведет к нарушению созревания фолликулов, гипоэстрогении, ановуляции и нарушению менструального цикла вплоть до аменореи.

Нельзя исключить наследственный характер СПКЯ. Описаны случаи возникновения синдрома у сестер, однояйцевых близнецов, матери и дочери. Возможно, заболевание наследуется как по женской, так и по мужской линии.

Классификация СПКЯ.

Выделяют 3 формы заболевания:

- типичная яичниковая форма;
- сочетанная яичниковая и надпочечниковая форма;
- центральная форма.

Патологическая анатомия СПКЯ.

Двустороннее увеличение яичников – наиболее патогномоничный симптом СПКЯ. Белочная оболочка с перламутровым оттенком, утолщена и склерозирована. Через нее просвечивают кистозно-измененные

фолликулы диаметром 0,6-0,8 см и более. Желтые тела не обнаруживаются. Характерная особенность - кистозная атрезия фолликулов с дегенерацией клеток гранулезы. Наблюдается гиперплазия и гипертрофия клеток внутренней теки и ткани коркового слоя яичников. При ультразвуковом исследовании яичник похож на «жемчужное ожерелье».

Клиника СПКЯ.

Типичный симптомокомплекс включает:

- нарушение менструальной функции по гипоменструальному типу (олиго-опсоменорея или аменорея), которые могут чередоваться с метроррагией;
- ановуляторное бесплодие;
- симптомы андрогензависимой дерматии (гирсутизм, акне, себорея, алопеция);
- ожирение у 40-50% больных;
- двустороннее увеличение объема яичников при обнаружении 8 и более подкапсульных фолликулярных кист около 10 мм в диаметре и увеличенной овариальной строме при проведении УЗИ.

Диагностика СПКЯ.

Клиническая картина синдрома гетерогенна. Многие жалобы и симптомы развиваются при гиперандрогении любого генеза.

В связи с этим диагностический поиск должен быть направлен на подтверждение хронической ановуляции и выявление овариальной гиперандрогении. Это основные диагностические критерии СПКЯ.

При гормональном исследовании обнаруживают:

- ЛГ/ФСГ больше 2,5-3;
- уровень Т нормальный или слегка повышен;
- повышен уровень ТГ, ХОЛ;

- ЛПНП на верхней границе нормы или слегка повышены;
- уровень ЛПВП на нижней границе нормы или слегка снижен.

Алгоритм обследования больной с подозрением на СПКЯ:

- анамнез и жалобы больной;
- данные измерения базальной температуры;
- данные гинекологического осмотра;
- данные УЗИ органов малого таза на 20-24 день цикла;
- гормональные обследования:
 - определение в крови на 5-8 день цикла уровня ЛГ, ФСГ, пролактина, Т, ДЭГА-С, 17-оксипрогестерона;
 - определение глюкозы и инсулина натощак или тест толерантности к глюкозе;
- оценка косвенных показателей ИР (рост, вес, ОТ/ОБ);
- определение показателей липидного обмена (холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП);
- обзорная краниография (МРТ);
- консультация невропатолога, окулиста.

Лечение СПКЯ.

В основе подхода к патогенетическому лечению СПКЯ лежит принцип восстановления нарушенной функции яичников, то есть устранение ановуляции. Это приводит к снижению гиперандрогении и восстановлению фолликулогенеза.

Исходя из современной концепции о роли ИР и ГИ в патогенезе СПКЯ, также при наличии избыточного ИМТ первостепенная задача терапии – снижение веса с помощью рационального питания и физической нагрузки. Рекомендуется консультация диетолога и назначение низкокалорийной диеты (1500-2200 ккал/сут.). Возможно применение препаратов, способствующих снижению ИМТ, например мередиа

(сIBUTрамин) по 10-15 мг/сут на 3 месяца или ксеникал по 120 мг по 3 капсулы в сутки, не менее 6 месяцев.

Снижение веса ведет к уменьшению ИР и ГИ. Это способствует снижению уровня эстрогена и снижению чувствительности гипофиза к гонадолиберину. Уменьшение веса на 6-8 кг уже может привести к восстановлению ритма менструаций. Для устранения ИР и ГИ применяются препараты, такие как метформин (сиофор) и пиоглитазон. Метформин назначается по 500 мг 3 раза в сутки на 3-6 мес. Эффективность лечения достигает 87%.

Для устранения гирсутизма, акне используют оральные контрацептивы с антиандрогеном андрокуром. При использовании этих препаратов достигается нормализация соотношения ЛГ/ФСГ. Препаратом выбора при СПКЯ является Диане-35 за счет уникальной комбинации этинилэстрадиола (0,035 мг) с самым сильным антиандрогеном - ципротерона ацетатом (2мг). Диане-35 принимают по 1 драже в сутки непрерывно в течение 21 дня с 7-дневным перерывом. Длительность лечения не менее 9 месяцев. В результате такой терапии снижается соотношение ЛГ/ФСГ, уровень Т, уменьшается объем яичников и количество кистозно-измененных фолликулов. На отмене препарата за счет отраженного феномена могут самостоятельно восстановиться регулярные менструации.

Подобный эффект наблюдается при применении препарата Ярина. Этот препарат способствует также снижению массы тела пациенток. Возможно применение таких КОК как Белара, Три-Мерси.

В качестве антиандрогенной терапии используется также верошпирон (спиронолактон) по 150-200 мг/сут., однако лечение не должно быть длительным.

В случае сохранения ановуляторного бесплодия дополнительно проводится стимуляция овуляции различными методами.

Препаратом выбора при этом является кломифен-цитрат (кlostилбегит, клоמיד). Этот препарат устраняет сенсисбилизацию гипофиза эстроном к гонадолиберину и нормализует соотношение ЛГ/ФСГ, а значит способствует восстановлению овуляции. Кломифен применяется по стандартной схеме с 5 по 9 день спонтанного или индуцированного цикла по 50- 150 мг/сут. При достижении овуляции (по данным УЗИ и базальной температуры) лечение следует прекратить и контролировать сохранность овуляторных циклов. При сохранении ановуляции лечение проводят 3, максимум 6 циклов. Цель лечения- восстановление овуляции, поэтому терапию следует проводить и незамужним. Эффективность восстановления овуляции при лечении кломифеном от 40 до 85%, беременность наступает в половине случаев.

При СПКЯ в качестве корригирующей терапии возможно применение гестагенных препаратов, лишенных андрогенных свойств: дюфастон, утрожестан, особенно при гиперпластических процессах эндометрия, что при СПКЯ наблюдается нередко.

Дюфастон назначается по 10 мг 2 раза в сутки с 16 по 25 день цикла в течение 3-6 месяцев. Утрожестан – по 100 мг 3 раза в сутки с 14 или 16-го по 25 день цикла в течение 3-6 месяцев.

При неэффективности консервативного лечения проводится оперативное лечение. Исторически первым методом лечения СПКЯ был оперативный – клиновидная резекция обоих яичников при лапаротомии. Эффективность восстановления овуляторной функции яичников при такой операции достигала 90-95 %, восстановления фертильности 70-75%. Более низкие показатели фертильности объясняются послеоперационным спаечным процессом и развитием трубно-перитонеального бесплодия. В настоящее время с развитием новых современных технологий оперативное лечение СПКЯ проводится лапароскопическим доступом. Проводится классическая клиновидная резекция яичников либо

электрокаутеризация яичников, либо вапоризация лазером. Новые технологии значительно сократили риск послеоперационных спаек. Эффективность лапароскопических методик не уступает классическому оперативному лечению.

ЯТРОГЕННАЯ ФОРМА ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Эта форма обусловлена приемом медикаментозных средств, обладающих андрогенными свойствами (анаболические стероиды, андрогены, допинговые препараты, гестагены - производные С19 стероидов: норэтистерон, линестренол, антигонадотропные препараты – даназол).

Препараты, усиливающие рост волос, называются трихошенами. К ним относятся некоторые противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин), глюкокортикоиды (природные и синтетические), транквилизаторы и седативные средства, противоэпилептические препараты (финлепсин), циклоспорины, интерферон и другие.

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА.

При смешанном генезе гиперандрогении клиническая картина варьируется в зависимости от преобладания нарушений метаболизма гормонов в яичниках или надпочечниках.

Для пациенток со смешанной формой гиперандрогении характерен высокий инфекционный индекс, стрессовые ситуации в жизни, травмы черепа. У таких женщин более выражены нарушения менструальной функции, нередко наблюдается галакторея. На ЭЭГ отмечаются изменения в диэнцефальной зоне, на рентгенограммах черепа имеются признаки повышенного внутричерепного давления.

Характерными гормональными критериями являются выраженное повышение уровня ДЭА (дегидроэпиандростерон) в крови и умеренная транзиторная гиперпролактинемия. Секреция 17 α -ГОП и экскреция 17-КС с мочой незначительно превышают физиологические показатели. Применение пробы с дексаметазоном и хорионическим гонадотропином позволяет выявить смешанный характер гиперандрогении, а именно: тенденцию к росту уровня 17-КС, достоверное увеличение содержания Т и 17 α -ГОП после стимуляции хорионическим гонадотропином на фоне приема дексаметазона.

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ.

Известно, что беременность и роды могут проявить скрытую дисфункцию органов и систем. В этих условиях проявляется имеющаяся ферментативная неполноценность, которая способна повлечь за собой ряд гестационных осложнений. Частота патологии беременности при гиперандрогении по данным различных авторов составляет от 21 до 48%.

Характерной особенностью анамнеза больных с гиперандрогенией является спонтанное прерывание более 2/3 всех беременностей в первом триместре (67,8%), половина из них - до 8 недель беременности. Второй пик увеличения частоты самопроизвольных выкидышей бывает в 13-20 недель, вероятно, за счет истмико-цервикальной недостаточности. В эти сроки у женщин с гиперандрогенией прерывается каждая третья беременность. Часто встречается такое осложнение, как неразвивающаяся беременность (10,5%).

Подготовка к беременности пациенток с надпочечниковой формой гиперандрогении.

При установлении диагноза стертой формы АГС назначается дексаметазон в дозе от 0,125 мг до 0,5 мг под контролем за уровнем 17-КС

в моче и ДЭА (дегидроэпиандростерона) в крови. Одновременно с назначением дексаметазона целесообразна метаболическая терапия с фолиевой кислотой. В отсутствие наступления беременности в течение 3 мес рекомендуется на фоне приема дексаметазона проведение индукции овуляции клостилбегитом.

Подготовка к беременности пациенток с яичниковой формой гиперандрогении.

Подготовка пациенток с данной патологией к беременности заключается по существу в лечении у них бесплодия, что осуществляется в несколько этапов. Так, при наличии метаболического синдрома и СПКЯ терапию следует начинать с мероприятий по снижению массы тела и преодолению инсулинорезистентности (метформин 1000—1500 мг/сутки).

Из средств, оказывающих антиандрогенное действие, целесообразно назначить Диане-35, а также прогестины без андрогенной активности (дезогестрел, гестодин). Учитывая смешанный характер гиперандрогении, на следующем этапе назначают дексаметазон по 0,5 мг в течение 3 месяцев.

В отсутствие беременности решается вопрос об индукции овуляции клостилбегитом. При повышенном уровне пролактина в схему индукции овуляции включается парлодел с 10-го по 14-й день цикла в дозе 2,5 мг 2 раза в день.

Если беременность не наступила, вопрос решается индивидуально в пользу или назначения прямых индукторов овуляции, или хирургического вмешательства на яичниках, или ЭКО.

Подготовка к беременности пациенток со смешанной формой гиперандрогении.

Подготовка к беременности у женщин со смешанным генезом гиперандрогении начинается со снижения массы тела, нормализации липидного, углеводного обмена, применения диеты, разгрузочных дней,

ЛФК, седативных средств (перитол, дифенин, рудотель). На время этого этапа подготовки к беременности целесообразно назначать оральные контрацептивы типа Диане-35, проводить лечение гирсутизма. При нормальном уровне глюкозы, инсулина, липидов целесообразно назначение гестагенов во вторую фазу цикла на фоне приема 0,5 мг дексаметазона, затем — стимуляция овуляции клостилбегитом. При повышенном уровне пролактина в схему стимуляции овуляции включают парлодел с 10 по 14 день цикла в дозе 2,5 мг 2 раза в день. При отсутствии эффекта от терапии, если беременность не наступила, аналогичная терапия проводится не более 3-х циклов.

При подготовке к беременности вне зависимости от формы гиперандрогении рекомендуется назначение комплексов метаболической терапии. Это необходимо в связи с тем, что глюкокортикоиды даже в малых дозах обладают иммуносупрессивным действием, а большинство пациенток с привычным невынашиванием вне зависимости от его генеза являются вирусоносителями. Для профилактики обострения вирусной инфекции на фоне приема дексаметазона целесообразно использовать комплексы метаболической терапии, которые, снимая тканевую гипоксию, препятствуют репликации вирусов.

Курс метаболической терапии:

I комплекс — 5—6 дней с 8—9 дня цикла по 13—14 день:

- кокарбоксилаза 100 мг 1 раз в/м или бенфотиамин 0,01 — 3 раза;
- рибофлавин мононуклеатид 1,0 в/м 1 раз в день;
- пантетанат кальция 0,1—3 раза;
- липоевая кислота 0,25 — 3 раза;
- витамин Е 1 капсула (0,1) — 3 раза.

II комплекс — с 15 по 22 день цикла:

- рибоксин 0,2 — 3 раза в день;
- пиридоксальфосфат (пиридоксин) 0,005 — 3 раза;

- фолиевая кислота 0,001 — 3 раза;
- фитин 0,25 — 3 раза;
- оротат калия 0,5 — 3 раза до еды;
- витамин Е 1 кап (0,1) — 3 раза.

Несмотря на то, что в комплекс метаболической терапии входит много витаминов, заменять эти комплексы поливитаминами не однозначно, так как комплексы рассчитаны на восстановление цикла Кребса, а затем нормализацию окислительно-восстановительных процессов в клетках. При приеме поливитаминов такой последовательности нет. Рекомендуется прием поливитаминов между комплексами метаболической терапии.

Тактика ведения беременности при надпочечниковой форме гиперандрогении.

Еще недавно в нашей стране была принята следующая тактика ведения беременных с АГС. Учитывая врожденный характер стертой формы АГС (адреногенитальный синдром), лечение дексаметазоном в индивидуально подобранной дозе, которая, как правило, не превышает 0,5 мг, проводили в течение всей беременности. Считалось, что даже при снижении уровня 17-КС в моче прием дексаметазона прекращать не следует, нужно лишь снизить его дозу и особое внимание следует уделять беременной в сроках 13, 24 и 28 нед, когда в эндокринных органах плода начинается активная продукция гормонов, что может сопровождаться повышенной экскрецией андрогенов.

На 3—4-й день после родов дозу постепенно снижали и прекращали прием дексаметазона на 7—8-й день после родов. Назначение препаратов прогестеронового ряда при гиперандрогении надпочечникового генеза считалось нецелесообразным, так как у пациенток, как правило, наблюдается гиперандрогенемия.

Однако на конгрессе в Барселоне (2007г.) был достигнут консенсус по поводу нецелесообразности приема десаметазона

беременной, поскольку терапия дексаметазоном не влияет на исход беременности. С позиций доказательной медицины должна применяться следующая тактика ведения женщины с ВГКН: верификация ВГКН на этапе прегравидарной подготовки, продолжение терапии дексаметазоном беременных с ВГКН, пренатальная диагностика пола плода и наличия у него мутации гена. В случае женского пола и наличии мутации методом выбора считается применение до конца беременности дексаметазона, который, в отличие от преднизолона, проникает через плацентарный барьер. Это предупреждает вирилизацию половых органов девочки внутриутробно. Во всех остальных случаях дексаметазон не показан.

У 2/3 беременных с АГС имеет место истмико-цервикальная недостаточность, которая в ряде случаев корректируется хирургическим путем. В процессе гестации необходимы контроль за состоянием плода, профилактика плацентарной недостаточности (ПН). Учитывая, что пациентки с АГС могут передать АГС плоду, необходима пренатальная диагностика, консультация генетика.

В 17—18 недели беременности проводят исследование крови матери для определения 17α -ГОП. При повышенном уровне гормона в крови определяют концентрацию его в амниотической жидкости. Если содержание 17α -ГОП в амниотической жидкости повышено, диагностируют АГС у плода. К сожалению, по уровню 17α -ГОП невозможно определить степень тяжести АГС (легкая или сольтеряющая тяжелая форма).

Вопрос о сохранении беременности в данной ситуации решают родители.

Тактика ведения беременности при яичниковой и смешанной формах гиперандрогении.

С установления факта беременности следует определять в динамике в крови концентрацию ХГ (хорионический гонадотропин), E_2

(эстрадиол), П (прогестерон), ДЭА (де-гидроэпиандростерон), в моче — 17-КС для подбора гормональной терапии.

Ранее считалось, что лечение дексаметазоном необходимо проводить с момента установления беременности для уменьшения сочетанного действия андрогенов на развитие эмбриона. Было принято мнение, что гиперандрогения в значительно большей степени нарушает его состояние, чем та доза глюкокортикоидов, которая рекомендуется для применения (0,5 мг). Назначение его проводилось под контролем за уровнем 17-КС в моче.

При яичниковой форме гиперандрогении лечение дексаметазоном прекращали в 16—18 недель беременности, при смешанной форме продолжали до 35-36 недели. Однако считалось, что при наличии симптомов угрозы прерывания беременности терапия глюкокортикоидами должна быть продолжена. В настоящее время общепринято мнение, что назначение дексаметазона нецелесообразно.

При сниженном уровне ХГ назначается введение поддерживающих доз ХГ. При нормальном содержании П лечение гестагенами не показано. При сниженных уровнях П и при относительной гиперэстрогемии ($E_2/P > 1,5$) показано назначение гестагенов. Гестагенные препараты назначаются на сроках до 16 недель беременности: микронизированный натуральный прогестерон (дюфастон, утрожестан) по 200 мг/сут. в 2 приема или дигидропрогестерон в дозе 20 мг/сут.

Препаратом выбора для гестагенной поддержки при беременности на фоне гиперандрогении является утрожестан (фирма "Fic Medical").

Утрожестан представляет собой натуральный микронизированный (т.е. в микрогранулах) прогестерон, выпускающийся в виде капсул для перорального и интравагинального применения. При

интравагинальном введении препарата абсорбция микронизированного прогестерона происходит быстро, и высокий уровень прогестерона в плазме наблюдается уже через 1 ч. после введения капсулы.

Обычная доза утрожестана составляет 200—300 мг/сут, при этом может быть использован любой из двух путей введения препарата. Для купирования симптомов угрозы прерывания беременности более эффективным является сочетание интравагинального введения утрожестана с приемом его внутрь. При привычном невынашивании беременности препарат может назначаться до 20 нед беременности.

У пациенток с сочетанной формой гиперандрогении нередко отмечается истмико-цервикальная недостаточность, требующая хирургической коррекции. С первых недель беременности необходима профилактика плацентарной недостаточности и возможной активации бактериально-вирусной инфекции.

УЧЕБНЫЕ СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

ЗАДАЧА 1

У женщины 25 лет родилась доношенная девочка массой 3500г.

Мать правильного телосложения, развита по женскому типу, нормального питания. Считает себя здоровой. Мужу 27 лет, здоров. Периода бесплодия в семье не было. Беременность первая.

При сборе анамнеза удалось выявить, что тетя пациентки имеет явные признаки гиперандрогении: низкий рост, гиперстеническое телосложение, гирсутизм, страдает бесплодием.

Беременность у пациентки протекала на фоне плацентарной недостаточности, по поводу чего лечилась амбулаторно.

При осмотре ребенка неонатолог обратил внимание на особенности строения половых органов: увеличение клитора в виде пениса, наличие уrogenитального синуса, углубление преддверия влагалища, высокую промежность с недоразвитием больших и малых половых губ.

ВОПРОСЫ:

1. ПОСТАВЬТЕ ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ДИАГНОЗ.
2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ.
3. КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ НАЗНАЧЕНО, ЕГО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ.
4. В КОНСУЛЬТАЦИИ КАКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ НУЖДАЕТСЯ РЕБЕНОК?

РЕШЕНИЕ

При решении задачи обращаем внимание на явные признаки аномалии развития половых органов новорожденной девочки: признаки маскулинизации. Таким образом, патология является врожденной. Указанные признаки типичны для гиперандрогении, обусловленной нарушением функции коры надпочечников, а именно, классической (врожденной) формы АГС.

Так как АГС является наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, родители ребенка не имеют признаков заболевания, но являются носителями измененных генов. Однако признаком наследственной предрасположенности к АГС является указание на наличие в семье низкорослой женщины с нарушением полового развития и бесплодием.

АГС связан с врожденным дефектом ферментных систем, участвующих в синтезе стероидов корой надпочечников. У подавляющего

большинства больных определяется дефицит 21-гидроксилазы. При полном блоке фермента ребенок нежизнеспособен. Частичный блок приводит к избыточному образованию 17-гидроксипрогестерона и метаболитов с андрогенным действием. Накопление 17-ГОП по механизму обратной связи вызывает повышение секреции АКТГ. Это приводит к гиперплазии коры надпочечников, а значит, снова активации в ней синтеза андрогенов. На этом фоне развивается АГС.

Терапия врожденной формы АГС наиболее эффективна, если она начата до 7-летнего возраста. Девочке должна быть назначена гормонозаместительная терапия глюкокортикоидами под контролем уровня гормонов коры надпочечников. С помощью такой терапии достигается компенсация недостаточности коры надпочечников, подавляется избыточный уровень андрогенов, нормализуется функция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Терапия проводится пожизненно.

В настоящее время применяется преднизолон, дексаметазон, метипред. Оптимальная доза преднизолона детям до 5 лет — 5 мг/сут. Чем раньше начато лечение, тем быстрее начинается нормализация функционального состояния яичников, формируется женский фенотип.

Ребенок нуждается в консультации эндокринолога, детского хирурга, а по мере роста может потребоваться лечение у психолога и косметолога.

ЗАДАЧА 2

К гинекологу обратилась девочка 16,5 лет с жалобами на нерегулярные менструации с момента менархе, наступившее в 15 лет.

Из анамнеза: в детстве росла и развивалась в соответствии с возрастом. Перенесла детские инфекции, простудные заболевания, болеет редко. Занимается в секции карате с 10-летнего возраста. С 14 лет отмечает задержку роста, заметила появление волос на верхней губе,

белой линии живота, внутренней поверхности бедер. Кожа стала жирной, пористой.

Месячные с 15 лет, нерегулярные, с задержкой до 2-3 нед., по 2-3 дня, скудные. Половой жизнью не живет. Объективно: состояние удовлетворительное.

Рост 154 см, вес 50 кг. Сложение гиперстеническое, плечи широкие, короткая шея, конечности, пальцы. Тембр голоса нормальный. Походка размашистая. Мускулатура хорошо развита. Волосы, кожа жирные, множественные акне на лице и спине. Молочные железы гипопластичны. По системам без особенностей.

Живот мягкий, безболезненный во всех отделах.

Гинекологический осмотр: наружные половые органы гипопластичны. Рост волос избыточный по белой линии живота, внутренней поверхности бедер, волосы жесткие. Virgo. При ректоабдоминальном осмотре выявлено, что матка и придатки меньше нормальных размеров.

ВОПРОСЫ:

1. ПОСТАВЬТЕ ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ДИАГНОЗ.
2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ.
3. ПРОВЕДИТЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. С КАКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПРЕЖДЕ ВСЕГО ЭТО СЛЕДУЕТ ДЕЛАТЬ?
4. КАКИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОДТВЕРДЯТ ВАШЕ ПРЕДПОЛОЖЕНИЕ?
5. НАЗНАЧЬТЕ ЛЕЧЕНИЕ.

РЕШЕНИЕ

При решении задачи обращаем внимание на жалобы девочки на нерегулярные менструации, олигоменорею, позднее менархе. Данные признаки могут возникать при различных причинах нарушения менструального цикла. Однако при сборе анамнеза удастся выяснить, что

еще до наступления менархе появились признаки, характерные для гиперандрогении: рост волос на лице, животе, бедрах, жирная и пористая кожа, акне. Достаточно типичен и вид спорта, которым занимается девочка. При объективном осмотре выявляются другие особенности: небольшой рост, отсутствие ожирения, гиперстенический тип телосложения при нормальном тембре голоса. Влияние андрогенов однако, выражено не столь явно, как это бывает при классической форме заболевания: некоторое укорочение конечностей, хорошо развитая мускулатура, широкие плечи, гипоплазия молочных желез и внутренних половых органов. Однако развиты половые органы по женскому типу, данных об увеличении клитора и больших половых губ нет. Все эти признаки позволяют заподозрить у девочки пубертатную форму АГС.

АГС — врожденная гиперплазия коры надпочечников, связанная с врожденным дефицитом С21-гидроксилазы, увеличенной секрецией АКТГ и усиленным синтезом андрогенов в надпочечниках. Врожденная (классическая) форма АГС обычно диагностируется сразу после рождения ребенка и характеризуется чрезвычайно выраженной вирилизацией (ложный женский гермафродитизм). Мы, очевидно, имеем дело с поздней, а именно, пубертатной формой АГС, о чем говорит раннее и быстрое оволосение по мужскому типу, характер менструальной функции, «спортивный» тип телосложения, гипертрихоз, акне, гипоплазия молочных желез. АГС не сопровождается повышением массы тела, в отличие от других эндокринных нарушений с гипертрихозом.

Основная роль в диагностике и дифференциальной диагностике АГС принадлежит гормональным исследованиям. Для этого можно провести дексаметазоновую пробу: снижение уровня ДГЭА и ДГЭА-С в крови после приема препаратов, тормозящих выделение АКТГ, указывает на надпочечниковое происхождение андрогенов. При проведении УЗИ обнаруживается ановуляция. По тестам функциональной диагностики это

подтверждается. Имеется андрогенный тип влагалищного мазка. Дифференциальный диагноз обычно проводится с яичниковой формой гиперандрогении и опухолью коры надпочечников.

С целью коррекции нарушений гормональной функции коры надпочечников используют глюкокортикоидные препараты — дексаметазон, преднизолон. Доза препаратов подбирается индивидуально, под контролем гормонов коры надпочечников.

ЗАДАЧА 3.

Больная С., 27 лет, обратилась к гинекологу с жалобами на бесплодие. В браке 5 лет, контрацепцию не использует. Муж обследован, нарушений фертильности нет.

Росла и развивалась соответственно возрасту. Перенесла краснуху, ветряную оспу, ОРЗ. Операций не было. Менструации с 13 лет, в пубертатном периоде страдала ювенильными кровотечениями, применялся гормональный стаз. С 15 лет стала замечать рост волос на верхней губе, «баки», жесткие волосы на голеньях и внутренней поверхности бедер, на белой линии живота, сосках. С этого же периода стала нарастать масса тела. Месячные с 13 лет, в последние 5 лет нерегулярные, с задержками до 10 дней, по 2-3 дня, необильные. Беременностей не было.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение питание избыточное, распределение подкожно-жировой клетчатки равномерное. Рост 165 см, вес 90 кг. Кожа чистая. Имеется рост волос на лице, шее, сосках, передней брюшной стенке, нижних конечностях. Молочные железы развиты правильно, при пальпации определяются диффузные уплотнения

в обеих молочных железах. Отделяемого из сосков нет. По органам без особенностей.

Живот правильной формы, мягкий, безболезненный.

Гинекологический осмотр: наружные половые органы развиты правильно. Влагалище нерожавшей. Шейка матки конической формы, наружный зев сомкнут. Матка обычных размеров, подвижна, безболезненна. Придатки с обеих сторон увеличены, подвижны, безболезненны. Своды свободны.

Выделения слизистые, умеренные.

ВОПРОСЫ:

1. ПОСТАВЬТЕ ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ДИАГНОЗ. КАКИЕ ПРИЗНАКИ ПОЗВОЛЯЮТ ВАМ ЭТО СДЕЛАТЬ?
2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ.
3. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ УСТАНОВКИ ОКОНЧАТЕЛЬНОГО ДИАГНОЗА.
4. СОСТАВЬТЕ ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ.

РЕШЕНИЕ

При решении задачи обращаем внимание на жалобы женщины на первичное бесплодие в течение 5 лет, отсутствие нарушений фертильности у мужа. Такие признаки, как рост жестких волос на лице, шее, ареолах, передней брюшной стенке, нижних конечностях, нарушение менструальной функции позволяют заподозрить гиперандрогению. Своевременное менархе, появление признаков гиперандрогении после менархе, постепенное нарастание ожирения, распределение жира по женскому типу, нормальное развитие молочных желез, мастопатия, двустороннее увеличение яичников при бимануальном исследовании больше характерны для яичниковой формы гиперандрогении, то есть для СПКЯ.

В настоящее время развитие СПКЯ связывают с нарушением выработки гонадотропных гормонов гипофиза. Начало заболевания часто связано со стрессом (тяжелое заболевание, нервная нагрузка, начало половой жизни и т. д.). Увеличивается базальный уровень ЛГ и пульсирующий ритм выработки ФСГ и ЛГ. Соотношение ЛГ/ФСГ становится более 1,5. Это приводит к гиперплазии тека-клеток и стромы яичников, которые продуцируют избыточное количество андрогенов. Гиперандрогения препятствует созреванию фолликулов, приводит к ановуляции и еще больше подавляет секрецию ФСГ.

Для окончательной диагностики и дифференциальной диагностики происхождения гиперандрогении следует провести комплекс обследований. Одним из основных методов диагностики СПКЯ является УЗИ органов малого таза. Патогномонично двустороннее увеличение яичников, гиперплазия стромы, наличие более 10 атретичных фолликулов, расположенных под утолщенной капсулой в виде «ожерелья».

К гормональным критериям СПКЯ относят соотношение ЛГ/ФСГ более 1,5 (2,5-3). Уровни ДГЭА и ДГЭА-С нормальные. Обязательным этапом является диагностика гиперинсулинемии и инсулинрезистентности, о чем могут свидетельствовать ИМТ более 25 и дислипидемия. Возможно проведение лапароскопии, при которой будут обнаружены увеличенные с двух сторон яичники с утолщенной белесой капсулой. Во время операции можно взять биопсию тканей яичника.

Целью лечения нашей пациентки является восстановление репродуктивной функции. Для этого могут использоваться консервативные и оперативные методы. Первым этапом лечения является нормализация массы тела, что способствует снижению уровня инсулина и андрогенов и восстановлению регулярных менструаций. Далее приступают к стимуляции овуляции с помощью кломифена по 100 мг с 5 по 9 день цикла. При отсутствии эффекта от такого лечения используется хирургический метод:

проводится клиновидная резекция, термокаутеризация либо термовапоризация яичников лапароскопическим доступом. Хирургическое лечение наиболее эффективно.

КОНТРОЛЬНЫЕ СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

ЗАДАЧА 1

К детскому гинекологу участковым педиатром направлена девочка 7 лет с жалобами на опережающее половое развитие.

Родилась в срок от 1 беременности, с массой 3200г. При выписке из родильного дома рекомендаций дано не было. До трехлетнего возраста росла и развивалась без особенностей. С 3 лет начался быстрый рост ребенка (стала значительно выше сверстников), нарастание мускулатуры, с 5 лет появился рост волос на лобке. Менструации отсутствуют.

Объективно: рост 150 см, длинное туловище с относительно короткими конечностями. Плечи широкие, мускулатура повышено развита. Голова крупная, черты лица грубоваты. Кожа и волосы жирные. Молочные железы не развиты.

Гинекологический осмотр: на лобке и по белой линии живота единичные жесткие волосы. Большие и малые половые губы гипопластичны. Клитор увеличен в размерах. Промежность высокая. При ректоабдоминальном осмотре обнаружена гипоплазия внутренних половых органов.

ВОПРОСЫ

1. ПОСТАВЬТЕ ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ДИАГНОЗ.
2. ОСОБЕННОСТИ СБОРА АНАМНЕЗА ПРИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ.
3. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА .

4. СОСТАВЬТЕ ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ.

ЗАДАЧА 2

К гинекологу обратилась женщина 29 лет с жалобами на нарушение менструального цикла и бесплодие.

Росла и развивалась без особенностей. Менархе в 14 лет, менструации установились сразу, регулярные, безболезненные, по 4 дня, через 28 дней. С 20 лет, после начала половой жизни в браке, месячные стали более скудными, появились задержки до 1,5 недель. Было 3 беременности, закончившиеся самопроизвольными выкидышами в 1 триместре, после чего в течение 4 лет беременность не наступает. Муж обследован, здоров.

Объективно: спортивного телосложения, умеренного питания. Тембр голоса нормальный. Кожа жирная, имеются акне. Обращает на себя внимание рост волос по белой линии живота и над верхней губой. Молочные железы достаточно развиты.

Гинекологический осмотр: наружные половые органы развиты правильно. Умеренно выражен рост волос по мужскому типу на обке и белой линии живота. При бимануальном осмотре патологии не выявлено.

ВОПРОСЫ

1. ПОСТАВЬТЕ ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ДИАГНОЗ. КАКИЕ ПРИЗНАКИ ПОЗВОЛЯЮТ ЭТО СДЕЛАТЬ?
2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ.
3. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПОСТАНОВКИ ОКОНЧАТЕЛЬНОГО ДИАГНОЗА.
4. СОСТАВЬТЕ ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ.

ЗАДАЧА 3

К гинекологу обратилась девушка 20 лет с жалобами на отсутствие менструаций, избыточное оволосение.

Росла и развивалась соответственно возрасту. Менархе в 12 лет. С этого возраста стала замечать появление роста волос на подбородке, верхней губе, по белой линии живота, внутренней поверхности бедер. Постепенно нарастала масса тела. Менструальный цикл имел неустойчивый характер, а в течение последних 6 месяцев месячные отсутствуют.

Объективно: телосложение по женскому типу, масса тела избыточна (рост 162 см, масса 94 кг), распределение жировой ткани равномерное. Кожа чистая, имеется умеренно выраженный рост волос на подбородке, верхней губе, висках, ареолах, белой линии живота, внутренней поверхности бедер. Тембр голоса нормальный. Молочные железы обычно развиты.

Гинекологический осмотр: наружные половые органы развиты правильно. Рост волос на лобке и белой линии живота по мужскому типу. Virgo. При ректоабдоминальном осмотре обнаружено, что матка обычных размеров, подвижна, безболезненна. Имеется значительное двустороннее увеличение придатков матки, пальпация безболезненна.

ВОПРОСЫ

1. ПОСТАВЬТЕ ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ДИАГНОЗ. КАКИЕ ПРИЗНАКИ ПОЗВОЛЯЮТ ЭТО СДЕЛАТЬ?
2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ.
3. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПОСТАНОВКИ ОКОНЧАТЕЛЬНОГО ДИАГНОЗА.
4. СОСТАВЬТЕ ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ

1. Проба с дексаметазоном: дексаметазон назначают на 5 – 7 день цикла в дозе 0,5 мг каждые 6 часов на протяжении 3-х суток. За 3-е суток до пробы и на 2 – 3 сутки после введения дексаметазона определяют суточную экскрецию 17 КС. Снижение уровней 17КС, 17-ОП и ДЭА-С на 80—90% означает, что источник андрогенов — надпочечники.

2. Проба с АКТГ: вводится синактен-депо (1 мл/1 мг) с определением 17-ОН-прогестерона, кортизола ДЭА-С и тестостерона исходно и через 24 часа. Неадекватное увеличение содержания кортизола, ДЭА-С и 17ОП указывает на скрытую, неклассическую форму аденогенитального синдрома.

3. Для уточнения генеза гиперандрогении целесообразно провести комбинированную функциональную пробу с дексаметазоном и ХГ. Проба основана на непосредственной стимуляции ХГ функции яичников, продуцирующих андрогены, при одновременном воздействии дексаметазона на гипофизарно-адреналоаловую систему. Дексаметазон назначают по 0,5 мг 4 раза в день в течение 3-х дней с 6 дня менструального цикла. Затем в последующие 3 дня одновременно с приемом дексаметазона в той же дозе вводят внутримышечно ХГ в дозе 1500—3000 МЕ. Определение содержания андрогенов проводят на 5-й день цикла (фон), 8-й день после применения дексаметазона и 11-й день цикла после введения ХГ. При яичниковой форме гиперандрогении отмечается повышение уровней андрогенов после введения ХГ.

СПИСОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1.

Глюкокортикоиды:

Преднизолон,
дексаметазон,
метипред.

Оптимальные дозы преднизолона, рекомендуемые при АГС:

- до 5 лет – 5 мг/сут.
- с 6 лет до 12 лет – 5-7,5 мг/с
- старше 12 лет – 10-15 мг/сут.

0,5 мг дексаметазона по активности воздействия на организм равняются 3,5мг преднизолона.

При установлении диагноза надпочечниковой гиперандрогении подготовка к беременности заключается в назначении дексаметазона в дозе от 0,125 мг до 0,5 мг под контролем 17КС в моче или 17ОП и ДЭА-С в крови.

2. Препараты для снижения массы тела

мередиа (сIBUTРАМИН) по 10-15 мг/сут. на 3 месяца

ксеникал по 120 мг по 3 капсулы в сутки, не менее 6 месяцев.

3.

Препараты,

применяемые для устранения ИР и ГИ

метформин (сиофор): назначается по 500 мг 3 раза в сутки на 3-6 мес. Эффективность лечения достигает 87%.

пиоглитазон.

4. Комбинированные оральные контрацептивы

Диане-35. Препаратом выбора при СПКЯ является Диане-35 за счет уникальной комбинации этинилэстрадиола (0,035 мг) с самым сильным антиандрогеном - ципротерона ацетатом (2мг). Диане-35 принимают по 1

драже в сутки непрерывно в течение 21 дня с 7-дневным перерывом. Длительность лечения не менее 9 месяцев.

Жанин

Ярина

5. Препараты, обладающие антиандрогенным действием
верошпирон (спиронолактон) по 150-200 мг/сут., однако лечение не должно быть длительным.

6. Препараты для стимуляции овуляции
кломифен-цитрат (кломистилбегит, клоמיד)

Кломифен применяется по стандартной схеме с 5 по 9 день спонтанного или индуцированного цикла по 50- 150 мг/сут. При достижении овуляции (по данным УЗИ и базальной температуры) лечение следует прекратить и контролировать сохранность овуляторных циклов. При сохранении ановуляции лечение проводят 3, максимум 6 циклов. Цель лечения- восстановление овуляции, поэтому терапию следует проводить и незамужним. Эффективность восстановления овуляции при лечении кломифеном от 40 до 85%, беременность наступает в половине случаев.

ХГ, гонадотропин (профази, хорагона, прегнила) в дозе 7500—10000 МЕ при достижении фолликула размером не менее 18 мм. Овуляция обычно наблюдается через 36 – 48 часов.

7. Препараты, применяемые при гиперпролактинемии
парлодел с 10 по 14 день цикла в дозе 2,5 мг 2 раза в день

8. Гестагены:

дюфастон,

утрожестан

Особенно показаны при гиперпластических процессах эндометрия, что при СПКЯ наблюдается нередко.

Дюфастон назначается по 10 мг 2 раза в сутки с 16 по 25 день цикла в течение 3-6 месяцев. Утрожестан – по 100 мг 3 раза в сутки с 14 или 16-го по 25 день цикла в течение 3-6 месяцев.

Подготовка к беременности при яичниковой форме Г начинается с назначения гестагенов во II фазу цикла. В связи с тем, что Дюфастон и Утрожестан не подавляют собственную овуляцию, их использование предпочтительнее, чем других гестагенов.

Дюфастон назначают в дозе 10 мг 2 раза в день. Утрожестан применяется по 100 мг 2 раза в день с 16 дня цикла в течение 10 дней, 2—3 цикла подряд под контролем графиков базальной температуры. Затем назначается дексаметазон в дозе 0,5 мг до нормализации уровня 17 КС. В следующем цикле (если не наступила беременность) проводится стимуляция овуляции клостилбегитом в дозе 50 мг с 5 по 9 день цикла. В следующем цикле, если не наступила беременность, дозу можно увеличить до 100 мг и повторить стимуляцию еще 2 цикла. При этом во II фазу цикла вновь назначаются производные прогестерона.

9. Курс метаболической терапии:

I комплекс — 5—6 дней с 8—9 дня цикла по 13—14 день:

- кокарбоксилаза 100 мг 1 раз в/м или бенфотиамин 0,01 — 3 раза;
- рибофлавин мононуклеатид 1,0 в/м 1 раз в день;
- пантетанат кальция 0,1—3 раза;
- Липоевая кислота 0,25 — 3 раза;
- Витамин Е 1 капсула (0,1) — 3 раза.

II комплекс — с 15 по 22 день цикла:

- рибоксин 0,2 — 3 раза в день;
- пиридоксальфосфат (пиридоксин) 0,005 — 3 раза;
- фолиевая кислота 0,001 — 3 раза;
- фитин 0,25 — 3 раза;

- оротат калия 0,5 — 3 раза до еды;
- витамин Е 1 кап (0,1) — 3 раза.

ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ

1. Гинекология. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. Учебник для вузов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005, стр.106-120.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 1200 с.

2. Доброхотова Ю.Э., Джобавва Э.М., Гагимова З.Э., Герасимович М.Ю. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога.- М.: ГЭОТАР-Медиа.- 2009.

3. Саидова Р.А., Макацария А.Д. Избранные лекции по гинекологии.- М.: Триада-Х.- 2005.

4. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология.- М.: МЕДпресс-информ.- 2006.

5. Синдром гиперандрогении у женщин (методическое пособие для врачей).- М.-2006.

Составители

Киселева Ольга Юрьевна
Керимкулова Надежда Вячеславовна
Лялина Елена Александровна
Карнеев Алексей Алексеевич
Никифорова Надежда Владимировна

Гиперандрогения

Редактор С.Г. Малыгина

Подписано в печать г. Формат 60 x 84 1/16
Печ. л 2,2. Усл п.л. 2,0. Тираж 50 экз.

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия
Росздрава»
153462, г. Иваново, Шереметьевский просп., 8.

**ОРИЕНТИРОВОЧНАЯ ОСНОВА ДЕЙСТВИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ
ГИПЕРАНДРОГЕНИИ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО
ЗВЕНА (ОПОРНЫЕ ПРИЗНАКИ)**

ПРИЗНАК	АГС	СПКЯ
АНАМНЕЗ 1)Снижение репродуктивной функции и гирсутный с-м у родственников по материнской и отцовской линии 2)Менархе 3)Появление гипертрихоза 4)Нерегулярные месячные	есть поздно с периода менархе с периода менархе	нет N прогрессирует постепенно прогрессирует постепенно
ОСМОТР 1)Телосложение 2)Жирность кожи, волос, акне 3)Ожирение 4)Вирильные черты морфотипа	спортивное, по мужскому типу есть нет типичны	по женскому типу не типично типично, распределение жира равномерное нет
ГОРМОНАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ 1)Ановуляция 2)Недостаточность лютеиновой фазы	есть есть	есть нет

3)Тип влагалищных мазков	андрогенный	нет
4)Содержание 17КС в моче	повышено	N
5)Содержание ДЭГА в крови	повышено	N
6)Дексаметазоновая проба	положительная	отрицательная
7)Содержание Т в крови	повышено	повышено (свободная фракция)
8)Соотношение ЛГ/ФСГ	N	повышено
9) ИР и ГИ	нет	типично
УЗИ	свидетельствует об ановуляции: фолликулы различной зрелости, не достигающие преовуляционных размеров	четкие критерии: 1)увеличение объема яичника; 2)гиперплазия стромы 3)более 10 атретических фолликулов по периферии 4) утолщенная капсула яичников

