

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им.проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой госпитальной терапии
и иммунологии с курсом ПО,
д.ф.н., профессор Демко И.В.

Реферат

СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У ЖЕНЩИН

Выполнила: ординатор 2 года обучения 12 группы
Кафедры госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО,
Даньшина Ксения Александровна
Проверила: КМН, доцент
Осетрова Наталья Борисовна.

Красноярск, 2022

Содержание:

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.

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.

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 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 (С 19 стероиды). По своей химической структуре все стероидные гормоны — производные циклопентанпергидрофенантрена, состоящего из трёх циклогексановых и одного циклопентанового кольца. К ним относят дегидроэпиандростерон и его сульфат, андростендион 17 -дегидротестостерон. Основные андрогены женского организма это дигидроэпиандростендионсульфат(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, хилусных 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 (ДГЭАС), который практически полностью секретируется в надпочечниках, и дегидроэпиандростерон (ДГЭА), 90% которого образуется в надпочечниках. Они являются слабыми андрогенами, но в тканях организма, особенно в жировой, они конвертируется 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.

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, поясничнокрестцовая 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.

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 аутосомнорецессивным 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 корой 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;
- сольтерную;
- 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 адреногенитального 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, однойцевых 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 патогномичный 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. Рекомендуются 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, клоmid). 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 истмикоцервикальной 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;
- оратак 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 17 α -ГОП. При повышенном уровне гормона в крови определяют концентрацию его в амниотической жидкости. Если содержание 17 α -ГОП в амниотической жидкости повышено, диагностируют АГС у плода. К сожалению, по уровню 17 α -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), Е2 (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 ($E2/P > 1,5$) 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.

Используемая литература:

1. Гинекология. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. Учебник для вузов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, стр.106-120.
2. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 1200 с.
3. Доброхотова Ю.Э., Джобавя Э.М., Гагимова З.Э., Герасимович М.Ю. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога.- М.: ГЭОТАР-Медиа.- 2019.
4. Саидова Р.А., Макацария А.Д. Избранные лекции по гинекологии.- М.: Триада-Х.- 2015.
5. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология.- М.: МЕДпресс-информ.- 2018.
6. Синдром гиперандрогении у женщин (методическое пособие для врачей).- М.-2016.

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия к.м.н. доцента кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Осетровой Натальи Борисовны на реферат ординатора второго года обучения специальности «Эндокринология» Даньшиной Ксении Александровны по теме: «Синдром гиперандрогении у женщин».

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочётов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный /отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная /отрицательная
Комментарии рецензента:

Дата: 30.04.22

Подпись рецензента:

Подпись ординатора: