

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Белорусская медицинская академия
последипломного образования
Родильный дом №2 г. Минска

**СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ:
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД
К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ**

Учебно - методическое пособие

Минск БелМАПО
2016

УДК 616.453-008.61(075.9)

ББК 54.15_я73

С 38

Рекомендуется в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 9 от 20.12. 2016

Авторы:

Якутовская С.Л. к.м.н., доцент каф. акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО.

Марковская Т.В. к.м.н., доцент каф. акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО.

Михеева Н.Г. к.м.н., зав. отд. УЗ «Городской клинический родильный дом №2»

Васильев С.Л. заместитель главного врача по медицинской части УЗ «Городской клинический родильный дом №2».

Дражина О.Г. к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО

Рецензенты:

Барановская Е. И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии БГМУ
ГУ РНПЦ «Мать и дитя»

С 38

Синдром гиперандрогении: междисциплинарный подход к решению проблемы: учеб.- метод. пособие /С.Л. Якутовская, Т.В. Марковская, Н.Г. Михеева, С.А. Васильев, О.Г. Дражина – Минск, БелМАПО, 2016 – 25с.

ISBN 978-985-584-113-6

Пособие посвящено современным подходам к патогенезу, диагностике и лечению синдрома гиперандрогении. Рассмотрены дерматологические проблемы, ассоциированные с гиперандрогенией. Представлены методы лечения гиперандрогении в ее различных проявлениях и при различных состояниях.

Учебно-методическое пособие предназначено для акушеров гинекологов, эндокринологов, врачей общей практики.

УДК 616.453-008.61(075.9)

ББК 54.15_я73

ISBN 978-985-584-113-6

© Якутовская С.Л., [и др.], 2016

© Оформление БелМАПО, 2016

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- А – андростендион
- АКТГ – адренкортикотропный гормон
- ГА – гиперандрогения
- ГСД- гидроксистероиддегидрогеназа
- ГКС - глюкокортикостероиды
- ГнРГ – гонадотропин-релизинг-гормон
- ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды
- ДГЭА- дигидроэпиандростерон
- ДГЭА-С –дигидроэпиандростерона сульфат
- ИМТ – индекс массы тела
- КОК – комбинированные оральные контрацептивы
- КЦ - кломифенцитрат
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- СД – сахарный диабет
- СПКЯ – синдром поликистозных яичников
- Т - тестостерон
- ТМОЖ – терапевтическая модификация образа жизни
- ТТГ- тиреотропный гормон

ВВЕДЕНИЕ

Гиперандрогения (ГА) - одна из наиболее частых причин нарушений репродуктивной и менструальной функции у женщин репродуктивного возраста. Кроме того, ГА это не только медицинская, но и социальная проблема, так как кроме нарушений менструальной функции приводит и к различным косметическим дефектам (избыточной жирности кожи и волос, себорее, развитию акне), резистентных к обычному противовоспалительному лечению. Помимо косметических проблем, ГА приводит и к развитию психоэмоциональных реакций, снижающих качество жизни женщин, а также к психосоциальным проблемам, связанным с ограничениями в выборе профессии и трудоустройстве.

Термином гиперандрогения обозначают повышенный уровень мужских половых гормонов в крови женщины.

БИОСИНТЕЗ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Исходным соединением для биосинтеза андрогенов, как и для всех стероидных гормонов является **холестерин**. 20% последнего поступает с пищей, а 80% синтезирует сам организм — в клетках печени, почек, кишечника, надпочечников, половых желёз. Эти клетки либо синтезируют холестерин *de novo* из ацетилкоэнзима А, либо извлекают его из циркулирующих в крови липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Превращение холестерина в стероидные гормоны происходит в основном в **яичниках и надпочечниках**, а также в периферических тканях преимущественно в **жировой** и мышечной). Основной андроген надпочечников – дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С); яичников – тестостерон (Т) и андростнедион (А).

Кроме того, дополнительно синтез происходит в клетках головного мозга, печени и кожи. Этот процесс **полностью зависит от работы** нескольких групп ферментов, локализованных в митохондриях и гладком эндоплазматическом ретикулуме: системы **цитохрома Р450, гидроксистероиддегидрогеназ (ГСД) и редуктаз**.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Основные причины появления гирсутизма и других симптомов вирилизации

Яичниковая форма гиперандрогении:

-СПКЯ

-Андроген-продуцирующие опухоли (гранулезоклеточная, андробластомы, опухоли состоящие из клеток Сертоли и Лейдига, дисгерминомы, тератомы)

Надпочечниковая форма гиперандрогении:

- ВДКН

- вирилизующие опухоли надпочечников

Идиопатический гирсутизм

Гиперандрогения на фоне других состояний:

- гиперкортицизм (синдром Иценко-Кушинга)
- акромегалия
- гиперпролактинемия
- инсулинорезистентность (HAIR-AN-синдром)

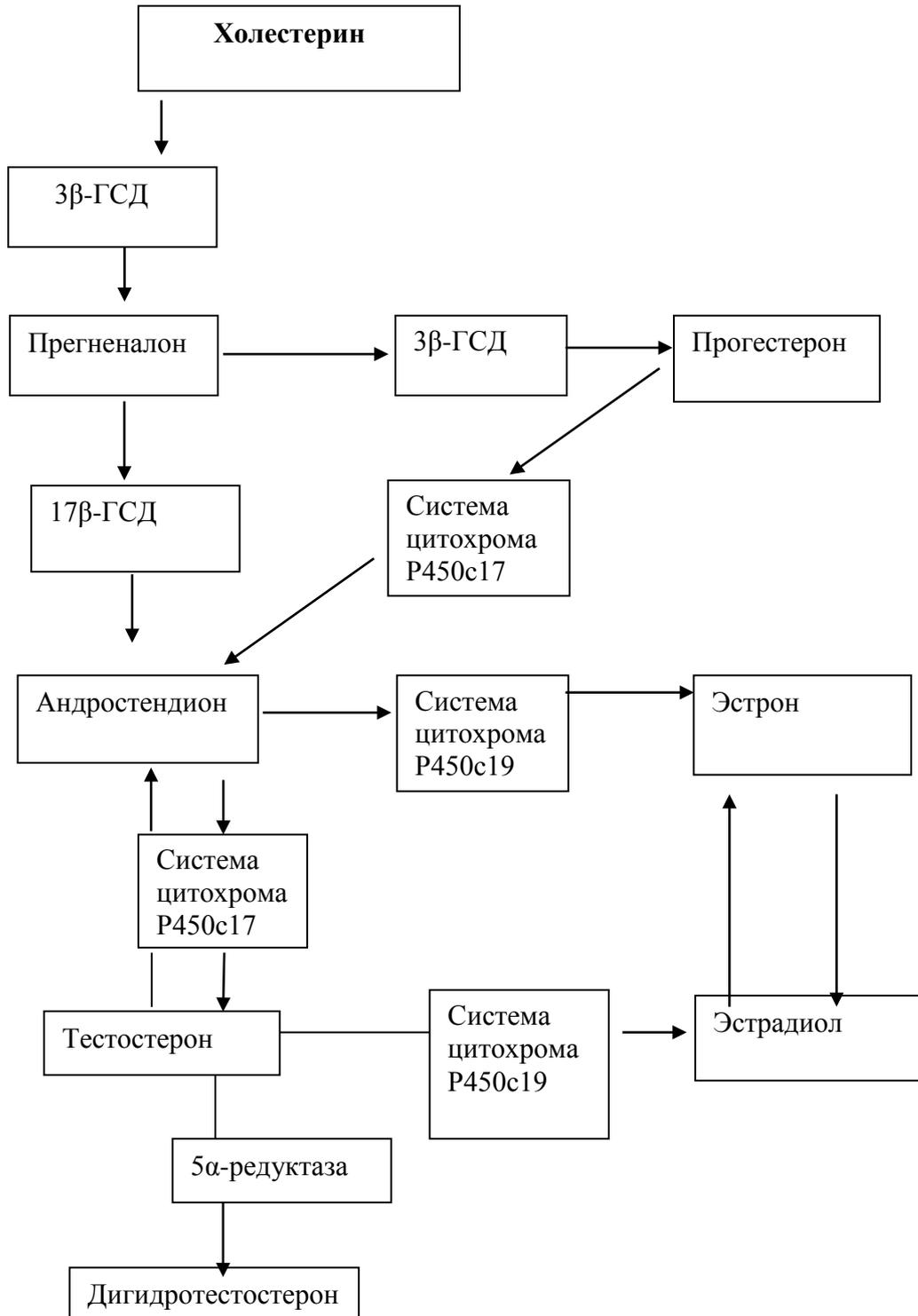


Рис.1. Стероидогенез

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Нарушение биосинтеза, транспорта и метаболизма андрогенов обуславливает большое многообразие клинических проявлений, характеризующих гиперпродукцию андрогенов.

С клинической точки зрения андрогенные влияния у женщин можно разделить на три группы.

ГИПЕРАНДРОГЕННАЯ ДЕРМОПАТИЯ

Гиперандрогенная дермопатия – термин объединяющий изменения, возникающие со стороны кожи и её придатков (жирная себорея, акне, гирсутизм, андрогенная алопеция).

К повышенной активности андрогенов наиболее чувствительны сальные железы. Кожа при этом приобретает эстетически неприятный «жирный» блеск. Избыточная секреция кожного сала (себума) приводит к закупорке сального и волосяного фолликулов, что в сочетании с избыточной кератинизацией заканчивается формированием **пробки-комедона**, её колонизацией *Propionibacterium acnes*, воспалениями и развитием **акне** («угря»).

Избыточное действие андрогенных гормонов изменяет естественный цикл **волосяных фолликулов**, сокращая фазу покоя и удлиняя фазу их роста: пушковые волосы превращаются в жёсткие, длинные и ярко пигментированные терминальные. При этом в процесс вовлекаются главным образом гормонозависимые волосяные фолликулы, расположенные на лобке и внутренней поверхности бёдер, в подмышечных впадинах, на животе, груди и лице. На волосяные фолликулы височных и затылочной областей андрогены оказывают обратное влияние. Под их влиянием происходит укорочение фазы покоя, что сопровождается удлинением фазы инволюции и постепенным исчезновением волос вплоть до образования залысин и формируется **андрогензависимая алопеция**.

Гипертрихоз — повышенный рост пушковых волос повсеместно, особенно на руках и ногах. Это состояние не связано с избытком андрогенов.

Гирсутизм — чрезмерный рост стержневых волос по мужскому типу в андрогензависимых зонах.

Косметические дефекты, возникающие на фоне ГА, являются причиной глубоких психологических переживаний, зачастую значительно снижающих качество жизни молодых женщин в эмоциональном и социальном аспектах.

ВЛИЯНИЕ НА ВТОРИЧНЫЕ ПОЛОВЫЕ ПРИЗНАКИ

Вирилизация наружных половых органов (клиторомегалия), атрофия молочных желёз, изменение хрящей гортани (ларингомегалия) с характерным огрублением голоса — барифонией.

ВЛИЯНИЕ НА ТРЕТИЧНЫЕ ПОЛОВЫЕ ПРИЗНАКИ

Развитие андроидного морфотипа с маскулинизацией скелета и абдоминальным ожирением.

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

При обследовании пациенток с гиперандрогенией необходимо:

- 1) определить степень, источник гиперпродукции андрогенов;
- 2) исключить или подтвердить опухолевую причину этого состояния;
- 3) оценить выраженность влияния на репродуктивную функцию.

Анамнез.

Проводится:

- диагностика и коррекция метаболических нарушений: нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа;
- оценка наличия факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы в том числе: дислипидемии, атеросклероза, артериальной гипертензии;
- определение наличия наследственной отягощённости;
- оценка менструального цикла: возраст наступления менархе, регулярность и длительность менструаций в настоящее время;
- изучение репродуктивного анамнеза;
- выявление изменений в эмоциональной сфере: снижение настроения, агрессивность.
- уточнение возраста появления дерматопатии — акне, себореи, гирсутизма, алопеции.

Общий осмотр, инструментальное обследование.

Оцениваются:

- показатели роста, массы тела, ИМТ,
- окружность талии и бёдер;
- тембр голоса;
- наличие ворсинчато-бородавчатых разрастаний, гиперпигментации кожи подмышечных впадин и других крупных складок (чёрный акантоз или *acanthosis nigricans*);
- выраженность и локализацию гирсутизма;
- проявления дерматопатии;
- строение наружных половых органов;
- наличие галактореи;
- объёмные образования в брюшной полости.

Оценить степень выраженности гирсутизма позволяет шкала Ферримана–Голлвея (Ferriman—Gallwey hirsutism score). С ее помощью определяют выраженность роста волос по четырёхбалльной шкале на девяти

участках тела. Для женщин европеоидной и негроидной рас гирсутизмом считают сумму баллов 8 и более, у представительниц Юго-Восточной Азии - 3 и более.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Определение уровня гормонов в сыворотке или плазме крови выполняют на 3-5-й день менструального цикла.

Исследуют уровни следующих гормонов.

Тестостерон общий и свободный.

При наличии гиперандрогении и нормальном показателе уровня общего тестостерона следует определить свободный тестостерон. Для ожирения характерны его высокие показатели за счёт уменьшения ГСПС, нередко на фоне гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

ДГЭА-сульфат.

Повышение ДГЭА-сульфата свидетельствует о надпочечниковом генезе гиперандрогении. При значительном увеличении уровня ДГЭА-сульфата следует исключить опухоль надпочечника.

17-ОН-прогестерон.

Повышенный уровень 17-ОН-прогестерона свидетельствует о адреналовой гиперандрогении вследствие дефицита 21-гидроксилазы (поздняя или неклассическая форма ВДКН).

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).

Лютеинизирующий гормон (ЛГ).

По увеличенному содержанию ЛГ в плазме крови, сниженной концентрации ФСГ, соотношению ЛГ/ФСГ $> 2,5$ можно предположить яичниковый генез гиперандрогении.

Пролактин. Определение уровня этого гормона позволяет проводить дифференциальную диагностику гиперандрогении яичникового происхождения с новообразованиями гипофиза.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Лечение направлено на проявления ГА – акне, гирсутизм, алопецию, менструальную дисфункцию, бесплодие и ассоциированные метаболические нарушения, определяется видом патологии, локализацией процесса степенью тяжести, возрастом.

Метод терапевтического воздействия выбирают в зависимости от причины (источника) повышенной секреции андрогенов. Концентрации андрогенов контролируют каждые 3–4 месяца в течение года. Эффект от проводимого лечения оценивают не ранее чем через 6 месяцев от его начала.

Подавление синтеза андрогенов в надпочечниках. Подавление синтеза андрогенов основано на применении глюкокортикоидов, ингибирующих АКТГ-зависимую гиперпродукцию андрогенов надпочечниками и одновременно замещающих дефицит стероидов, секреция которых снижена в результате аномального функционирования 21-гидроксилазы.

2. Блокада периферических влияний андрогенов на уровне волосяного и сального фолликулов (лечение андрогензависимых дермопатий).

Ципротерона ацетат.

Является производным 17-ОН-прогестерона, т.е. прогестагеном, обладает антигонадотропным действием, снижает ЛГ-индуцированный синтез андрогенов в яичниках и блокирует рецепторы андрогенов. Применяется по 50-100 мг с 5 по 15 день цикла, в дальнейшем доза препарата уменьшается до 12-20 мг в день.

Спиронолактон - антагонист альдостерона, обладает антиандрогенным действием. Блокирует периферические рецепторы к тестостерону и дигидротестостерону, снижает активность цитохрома P450, уменьшая продукцию андрогенов в яичниках и надпочечниках. Назначается по 100-200 мг в день.

Флутамид – нестероидный антиандроген. Конкурентно блокирует андрогенные рецепторы клеток тканей-мишеней и препятствует связыванию с ними андрогенов. Эффективность лечения гиперандрогении данным препаратом высокая (выраженный клинический эффект через 3 месяца), однако, на фоне терапии иногда развивается фатальное поражение печени, поэтому использование его в практике лечения андрогенных дермопатий не получило широкого распространения. Применяется с осторожностью в тяжелых случаях гиперандрогении по 250 мг в сутки в течение 6 месяцев. Поскольку флутамид не обладает контрацептивным действием его можно сочетать с комбинированными оральными контрацептивами.

Финастерид. Специфический ингибитор 5 α -редуктазы. Для лечения идиопатического гирсутизма и угревой сыпи у женщин препарат применяют по в дозе 5 мг/сут. В этой дозе препарат не оказывает влияния на содержание ЛГ, Т, А, однако значительно снижает концентрацию ДГТ, независимо от природы ГА, ингибируя 5 α -редуктазу 2-го типа. При приеме данного препарата необходимо избегать беременности, так как он может вызывать аномалии развития наружных половых органов у плода мужского пола.

Глицирризиновая кислота. Биологически активное действующее вещество из корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*). Глицирризиновая кислота снижает сывороточные концентрации тестостерона и ДГЭА-сульфата, предположительно за счёт угнетения

гидроксистероиддегидрогеназ. Безопасная с точки зрения токсичности суточная доза составляет 0,015–0,229 мг/сутки.

Ингибирование синтеза андрогенов в яичниках за счет подавления гипофизарной секреции гонадотропинов, в том числе и ЛГ.

Для этого используют Агонисты ГнРГ и комбинированные оральные контрацептивы. Агонисты ГнРГ (гозерелин ацетат, трипторелин, лейпрорелин ацетат) эффективны для лечения гирсутизма, особенно у пациенток, с высоким уровнем ЛГ. Они полностью блокируют гонадотропную функцию гипофиза, в том числе и ЛГ-зависимый синтез андрогенов в клетках теки яичников. Препараты этой группы, как правило, используют у пациенток со стромальным гипертекозом тяжёлого течения, сопутствующими гинекологическими заболеваниями (миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия) или при недостаточной эффективности альтернативных методов лечения. Лекарственные средства данной группы следует вводить 1 раз в месяц подкожно или внутримышечно на 2–4-й день менструального цикла. Курс терапии не должен превышать 6 мес.

Комбинированные оральные контрацептивы, гестагенный компонент которых, обладает антиандрогенным действием (ципротерона ацетат, дроспиренон, диногест, хлормандиона ацетат) также подавляют ЛГ-зависимый синтез андрогенов в яичниках, блокируют рецепторы андрогенов в органах мишенях, в том числе и на уровне волосяного фолликула (прямой лечебный эффект). Кроме того, этинилэстрадиол, входящий в состав КОК, способен повышать уровень ГСПС, что приводит к снижению уровня циркулирующих андрогенов в крови. На фоне приема КОК происходит снижение секреции сальных желез, что ведет к уменьшению выраженности себореи и вульгарных угрей.

Медикаментозное лечение гирсутизма необходимо сочетать с различными методами удаления волос:

- депиляция - удаление волос, не затрагивающее волосяную луковицу
- эпиляция - удаление волос вместе с волосяной луковицей.

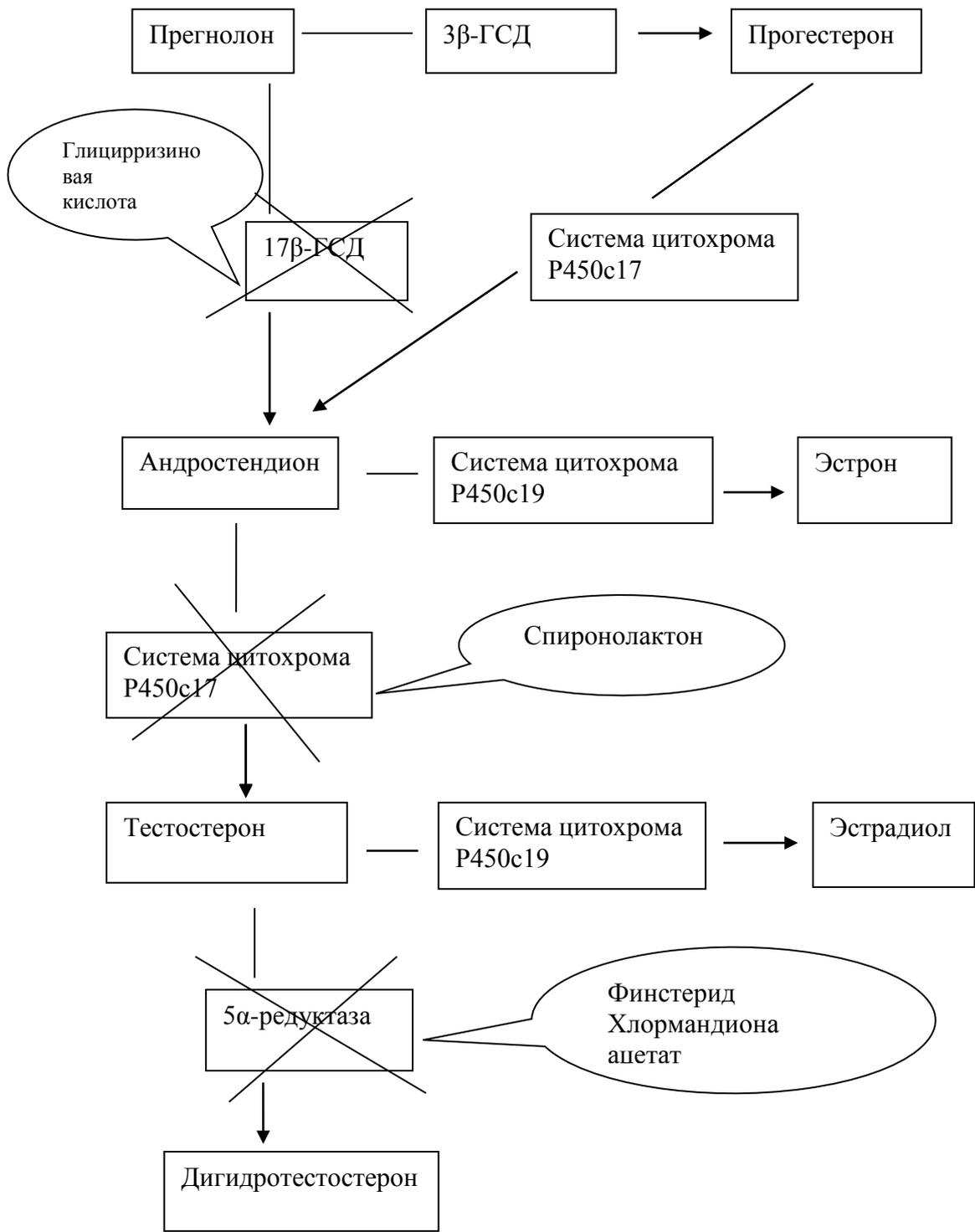
Наиболее целесообразно применять современные методы эпиляции (фото- и лазерную эпиляцию).

При лазерной эпиляции происходит воздействие на волосяные луковицы (фолликулы). Лазерный луч проникает на определенно заданную глубину кожи до уровня фолликула и вызывает разрушение луковицы. Фотоэпиляция происходит за счет кратковременных (импульсных) вспышек света. Свет поглощается волосяными луковицами, что приводит к их нагреванию, в результате чего прекращается активность луковицы, дающей рост волосу.

Лечение вульгарных угрей включает в себя сочетание антиандрогенов с местным лечением (ретиноиды в форме наружных препаратов, местные антибиотики, бензоила пероксид, азелаиновая кислота). При наличии

вульгарных угрей тяжелого течения с образованием гнояников и устойчивых к обычным методам терапии применяются системные ретиноиды - изотретиноин.

Рис.2 Точки приложения антиандрогенной терапии



СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Инсулиноинрезистентность и гиперинсулинемия.

Первое сообщение о сочетании гиперандрогении и инсулиноинрезистентности при СПКЯ появилось в 1980 г. и привело к развитию гипотезы о том, что ожирение и гиперинсулинемия играют основную роль в патогенезе СПКЯ у пациенток с инсулиноинрезистентностью. Однако гиперинсулинемия имеет место и у пациенток с нормальной массой тела и СПКЯ. Частота инсулиноинрезистентности составляет 35–60%. Патогенетические механизмы инсулиноинрезистентности до конца не известны, многофакторны и у подавляющего большинства пациенток с СПКЯ обусловлены не дефектом инсулинового рецептора, а нарушениями на рецепторном и пострецепторном уровне трансдукции инсулинового сигнала в клетку. Определённая роль в периферической инсулиноинрезистентности принадлежит гиперандрогении, так как андрогены изменяют структуру мышечной ткани в сторону преобладания мышечных волокон II типа, менее чувствительных к инсулину. Сопутствующее ожирение усугубляет имеющиеся нарушения чувствительности к инсулину.

Овариальные факторы.

Последние исследования объясняют гиперпродукцию андрогенов генетически обусловленным нарушением регуляции цитохрома P450c17 — ключевого фермента в синтезе андрогенов в яичниках и надпочечниках. У 50% пациенток с СПКЯ отмечают надпочечниковую гиперандрогению. Считается, что у пациенток нормальной массой тела имеется генетически обусловленное нарушение регуляции цитохрома P450c17, что приводит к повышенной продукции надпочечниковых и яичниковых андрогенов. У женщин с ожирением активация андрогенной функции надпочечников обусловлена избыточной продукцией кортиколиберина и, соответственно, АКТГ, что приводит к увеличению синтеза не только ДГЭАС, но и кортизола.

Фолиевая кислота

Рядом исследований доказана связь нарушений фолатного цикла и СПКЯ. Установлено, что у молодых женщин с СПКЯ в плазме крови имеется дефицит фолиевой кислоты различной степени выраженности. Так у 40% больных с нормальной массой тела и у 56,7% с избыточной массой тела и ожирением отмечен уровень фолиевой кислоты ниже референтных значений нормы.

Дефект главного фермента фолатного цикла метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) — приводит к развитию гипергомоцистеинемии, а это в свою очередь увеличивает риск СПКЯ. У пациенток с СПКЯ гетерозиготный полиморфизм гена выявляется в 3,9 раза чаще, а гомозиготный — в 4,4 раза чаще по сравнению с общей популяцией.

Таким образом, дефицит фолиевой кислоты в сыворотке крови является риском развития гипергомоцистеинемии, приводит к нарушению развития

фолликула и созреванию яйцеклетки, нарушению овариального резерва и препятствует наступлению беременности у пациенток с СПКЯ.

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СПКЯ

Критерии (ASRM/ESHRE), разработаны в 2003 году Консенсусом европейских экспертов в Роттердаме.

- Олиго- и/или аменорея, ановуляция;
- Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении;
- Поликистозные яичники по данным УЗИ.

Клинические варианты СПКЯ

Тип А: гиперандрогения + хроническая ановуляция + поликистозные яичники

Тип В : гиперандрогения + хроническая ановуляция

Тип С: гиперандрогения + поликистозные яичники

Тип D: хроническая ановуляция + поликистозные яичники

NB! Полным считают диагноз СПКЯ только при указании его клинического варианта, который определяет индивидуального лечения пациенток (Критерии Национального здоровья США (NIH, 2012)).

Диагностика олигоановуляции

Критерии овуляторной дисфункции:

- длительность менструального цикла менее 21 дня;
- длительность менструального цикла более 35 дней;

Нарушения менструального цикла встречаются у 75-85% пациенток с СПКЯ.

При сохраненном менструальном цикле проводится определение прогестерона на 20-24 дни и при снижении его уровня ниже 3-4 мг/мл цикл считается ановуляторным. О наличии хронической ановуляторной дисфункции свидетельствует отсутствии овуляции в 2-х циклах из 3-х.

Ультразвуковые критерии поликистозных яичников

Согласно критериям диагностики (ASRM/ESHRE), разработанным в 2003 году

1. ПКЯ должны иметь хотя бы один из следующих признаков: либо 12 фолликулов и более, имеющих диаметр 2–9 мм, либо увеличение овариального объема ($>10 \text{ см}^3$). При наличии доминантного

фолликула (>10 мм) или желтого тела УЗ- исследование необходимо повторить во время следующего менструального цикла.

2. Субъективное впечатление о ПКЯ не должно заменять настоящую дефиницию. Нельзя пропускать описание распределения фолликулов, так же как повышения эхогенности стромы и/или объема.

3. Только тот яичник, который удовлетворяет настоящему определению или отвечает хотя бы одному из перечисленных выше критериев, определяется как ПКЯ. При наличии доминантного фолликула (>10 мм) или желтого тела УЗ-исследование необходимо повторить во время следующего менструального цикла.

1. Данные критерии не применимы к женщинам, принимающим пероральные контрацептивные препараты в связи с тем, что размер яичников уменьшается даже при возможном сохранении «поликистозного» вида.
2. При обследовании пациенток с СПКЯ необходимо отдавать предпочтение трансвагинальному доступу, особенно у тучных пациенток.
3. Регулярно менструирующие женщины должны обследоваться в раннюю фолликулярную фазу (3–5-й день цикла), а женщины с опсо-аменореей – в случайный день или на 3–5-й день после начала прогестаген-индуцированного кровотечения.
4. Подсчет фолликулов должен проводиться как в продольном, поперечном, так и в переднезаднем сечениях яичников. Размер фолликулов должен выражаться как средний диаметр, измеренный в трех срезах.

NB! При использовании высокочастотных датчиков (более 8 МГц) предлагается использовать критерии AE-PCOS Society, предусматривающие наличие 25 фолликулов (и более) размерами 2–10 мм в яичнике и/или объём яичника более 10 см³.

Определение овариального объёма более надёжно в диагностическом плане, чем число фолликулов.

Исключение заболеваний, имеющих сходные клинические проявления:

- заболевания щитовидной железы (определение уровня ТТГ);
- гиперпролактинемия (определение уровня пролактина);
- неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (определение уровня 17-ОН прогестерона).

Нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, метаболический синдром

1. Всем пациенткам с установленным диагнозом СПКЯ необходимо определять содержание глюкозы в крови натощак.
2. В качестве скринингового теста на инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа используют **двухчасовой тест (с 75 г сухой глюкозы)**. При верифицированном СПКЯ, тест повторяют раз в 1–2 года.
3. При невозможности проведения теста с 75 г глюкозы - определяют концентрацию гликозилированного гемоглобина.

Непрямая оценка инсулинорезистентности: Индекс НОМА-IR

(Homeostasis model assessment of insulin resistance) — гомеостатический индекс инсулинорезистентности. Представляет собой дополнительный метод оценки у пациентов с метаболическим синдромом и в норме не превышает 2,86.

Рассчитывается по формуле: **уровень глюкозы натощак (ммоль/л) × уровень инсулина натощак (мЕд/л) / 22,5.**

Клинические маркеры инсулинорезистентности: негроидный акантоз (бурая гиперпигментация с гиперкератозом и папилломатозом в области кожных складок и в местах трения).

Индекс массы тела:

ИМТ (кг/м²) = масса тела (кг) / рост² (м)

ИМТ от 25 до 29, 9кг/м² – избыточная масса тела

ИМТ ≥ 30 кг/м² – ожирение

Метаболический синдром у женщин диагностируется при наличии 3-х из 5-ти (IDF, 2009).

1. Окружность талии 80 см и более.
2. Триглицериды (ТГ) 1,7 ммоль/л и выше (150 мг/дл и выше) или в норме, но на фоне медикаментозного лечения.
3. Липопротеины высокой плотности (ХС-ЛПВП) менее 1,3 ммоль/л (менее 50 мг/дл).
4. Систолическое АД 130 мм рт.ст. и более или диастолическое 85 мм рт.ст. и более — или норма на фоне лечения.
5. Глюкоза плазмы натощак 5,6 ммоль/л и выше (100 мг/дл и выше).

ЛЕЧЕНИЕ СПКЯ

Ребаунд-феномен

Для лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ рекомендуются комбинированные эстроген - гестагенные препараты. При приеме этих препаратов в течение 3-6 месяцев у пациенток снижаются до нормальных значений уровни андрогенов и ЛГ, уменьшаются размеры яичников, наблюдаются регулярные менструальноподобные кровотечения. Однако восстановление овуляции и наступление беременности отмечается не более

чем в 10% случаев. Рассчитывать на эффект лечения можно только у молодых женщин (20-25 лет), ранее не получавших других терапевтических средств, имеющих нормальную массу тела, умеренно повышенные уровни тестостерона и ЛГ, поликистозные яичники.

Таким образом, данные препараты целесообразнее использовать с целью коррекции нарушения менструального цикла, гирсутизма и акне, а так же с целью контрацепции, женщинам с СПКЯ не заинтересованным в беременности.

С учетом данных об этиопатогенезе СПКЯ препаратами выбора будут являться комбинированные гормональные средства, содержащие **30/20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в сочетании с активной формой фолатов (левомефолат кальция)**. Такая комбинация гормонов надежно подавляет активность гонадотропинов, оказывает выраженное влияние на проявления андрогензависимой дермопатии.

NB! *Противопоказания к приему КОК данной группе женщин определяются на основании критериев, изложенных в руководстве по приемлемости контрацептивов.*

Коррекция метаболических нарушений

1. Терапевтическая модификация образа жизни (ТМОЖ): адекватная физическая нагрузка, рациональное питание (низкокалорийная диета 1500-2000 ккал/сут., с ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов); ТМОЖ способствует восстановлению ритма менструации, однако ановуляция и недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла могут сохраняться.
2. Препараты селективно угнетающие желудочно-кишечные липазы – **орлистат** по 120 мг с каждым основным приемом пищи не менее 6 месяцев;
3. При наличии СД 2 типа или отсутствии эффекта от ТМОЖ у пациенток с нарушением толерантности к глюкозе рекомендуется назначение **метформина** в дозе 1500-2000 мг в течение 3-6 месяцев.

Стимуляция функции яичников у женщин с СПКЯ (лечение бесплодия)

Цель лечения: восстановление овуляторных менструальных циклов, достижение беременности.

Стимуляции овуляции должно предшествовать лечение ожирения!

В качестве препарата первой линии для лечения бесплодия у пациенток с ПКЯ используется **кломифенцитрат (КЦ)**.

КЦ относится к классу селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, является синтетическим антиэстрогеном и сочетает в себе два

противоположных действия: выраженное - антиэстрогенное и слабое – эстрогенное.

Критерии инсулинорезистентности:

Возраст > 30 лет;

ИМТ > 25кг/м²;

Увеличение объема яичников (> 10см³);

Уровень ЛГ > 15 МЕ/л;

Уровень эстрадиола < 150 пмоль/л

Индукция овуляции с помощью кломифенцитрата



Индукция овуляции с помощью кломифенцитрата и эстрогенами



- КЦ назначают с 3 по 7 или с 5 по 9 день менструального цикла в дозе 50-100-150 мг при достаточной эстрогенной насыщенности (уровень эстрадиола не менее 150 пмоль/л).
- При эхографическом мониторинге ответа первое УЗИ проводят через два дня после окончания приема препарата (9-11 день), далее каждые 1-2 дня до достижения фолликулом диаметра 18-20 мм.
- При достижении фолликулом размера 14-15 мм, что соответствует примерно 9 дню цикла и эндометрии толщиной не более 6 мм (антиэстрогенный эффект кломифенцитрата) возможно применение эстрогенов (эстрадиола валеарат 4 мг).
- При достижении лидирующим фолликулом диаметра 18-20 мм назначают овуляторную дозу ХГЧ 10000 МЕ или рекомбинантного ХГЧ 6500 МЕ
- Через 36-48 часов от момента введения триггера овуляции супругам рекомендуют коитус.
- Диагностику беременности проводят на 14-16 день подъема базальной температуры с помощью определения уровня β -ХГЧ в крови.

- Допускается до 4 курсов лечения с использованием КЦ.
- При отсутствии зрелых фолликулов и достаточного уровня эстрадиола через 5-6 дней после отмены КЦ овуляторную дозу ХГЧ не вводят, назначают гестагены для МПР.

Наряду с КЦ в качестве терапии первой линии для индукции овуляции при СПКЯ рекомендуется применение ингибиторов ароматазы.

Применение летрозола в целях индукции овуляции происходит обычно в двух режимах:

- по 2,5 или 5 мг/сут летрозола, который принимается на 3-7-й день менструального цикла (МЦ);
- в однократной дозе 20 мг на 3-й день МЦ.

Стимуляция овуляции гонадотропинами (проводится при неэффективности КЦ)

Препаратом выбора для лечения ановуляторного бесплодия у пациенток с СПКЯ является рекомбинантный ФСГ (рФСГ)

- Введение гонадотропинов начинается со 2-3-го дня МЦ по 50-100 МЕ/л в течение 5-6 сут.
- Если диаметр фолликула при введении ФСГ достигает не менее 10 мм и их число не превышает 4, а концентрация эстрадиола в сыворотке составляет не менее 150 пмоль/мл, то дозу ФСГ следует оставлять неизменной до достижения фолликулом размера 18-20 мм.
- В условиях отсутствия стандартной динамики роста фолликула на 5-6-й день стартовая доза ФСГ ежедневно повышается на 50 МЕ на протяжении как минимум одной недели до значительного повышения концентрации эстрадиола ($\geq 500-1500$ пмоль/мл) и УЗИ-признаков созревания фолликулов.
- При достижении фолликулом диаметра 18-20 мм назначают овуляторную дозу ХГЧ 10000 МЕ или рекомбинантного ХГЧ 6500 МЕ.
- Через 36-48 часов от момента введения триггера овуляции супругам рекомендуют коитус.
- После подтверждения овуляции поводят поддержку лютеиновой фазы цикла аналогами натурального прогестерона.

В настоящее время у пациенток с СПКЯ применяются щадящие протоколы стимуляции низкими дозами гонадотропинов, которые позволяют вызвать рост одного фолликула и добиться моноовуляции, снизить риск развития СГЯ и многоплодия (**Step-up режим**).

ФСГ назначается в дозе 37,5-50 МЕ в день. При отсутствии роста фолликулов через неделю стимуляции доза ФСГ увеличивается на 50%. При адекватном росте фолликулов дозировка ФСГ остается прежней.

Продолжительность лечения гонадотропинами не должна превышать 6 овуляторных циклов.

Показания к лапароскопии у пациенток с СПКЯ:

- 1) Кломифенрезистентность у пациенток с СПКЯ;
- 2) Гиперсекреция ЛГ;
- 3) Необходимость лапароскопической операции у пациенток с СПКЯ (эндометриоз и др.);
- 4) Невозможность мониторинга при использовании гонадотропинов.

Применяются: монополярная электро- и лазерная коагуляция, лазерная вапоризация, дреллинг яичников. Предлагается использовать от 4 до 10 проколов, так как большее число проколов ассоциировано с преждевременной яичниковой недостаточностью. Если через 12 недель после лапароскопии овуляция отсутствует, рекомендуется использование кломифенцитрата, гонадотропинов.

Показаниями для ВРТ у пациенток с СПКЯ и бесплодием являются: неэффективность ТОМЖ, стимуляции овуляции, лапароскопии другая сопутствующая патология (трубно-перитонеальный фактор бесплодия, эндометриоз, мужской фактор бесплодия).

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Одной из причин гиперандрогении и репродуктивной патологии является врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН). Это группа наследуемых по аутосомно-рецессивному признаку заболеваний, обусловленных генетическими дефектами ферментов стероидогенеза или транспортных белков и проявляющихся нарушением синтеза кортикостероидов, повышением синтеза АКТГ, гиперплазией коры надпочечников и усилением синтеза надпочечниковых гормонов. Во взрослом возрасте, как правило, проявляется поздняя либо неклассическая форма ВДКН. Большинство случаев ВДКН обусловлено недостаточностью 21-гидроксилазы. Заболевание вызвано мутациями в гене CYP21A2, кодирующем фермент 21-гидроксилазу.

Диагностика

Основной маркер ВДКН, вызванной дефицитом 21-гидроксилазы, это предшественник кортизола – 17-ОН.

Нормальные значения 17-ОН по фазам менструального цикла: в фолликулярной фазе – 3- 6 нмоль/л); в период овуляции – 3 – 7,5 нмоль/л; в лютеиновой фазе – 3 – 15 нмоль/л.

При значении 17-ОН менее 6 нмоль/л диагноз может быть исключен, более 33 нмоль/л - диагноз подтвержден. Промежуточные значения 17-ОН от 6 до 33 нмоль/ не позволяют, как исключить, так и достоверно верифицировать ВДКН. Такая ситуация

наиболее характерна для неклассических вариантов ВДКН.

С целью установления дефицита фермента 21-гидроксилазы (неклассическая форма ВДКН) при наличии уровня 17-ОН выше 6.05 нмоль/л в повторных исследованиях, полученных в раннюю фолликулиновую фазу, используют **стимуляционный тест с АКТГ**.

Тест: После забора проб крови утром натощак для определения 17-ОН и кортизола внутривенно вводится 0,25 мг АКТГ короткого действия (козинтропин) и на 60-й мин после введения повторяется забор крови. Повышение уровня 17-ОН и кортизола – критерии ВДКН. Для неклассической ВДКН стимулированный уровень 17-ОН достигает 49,5 – 330 нмоль/л.

Возможно проведение 24-часовой пробы с АКТГ (синактен-депо). После определения базального уровня 17-ОН внутримышечно вводится 1 мг синактен-депо и через 24 часа повторно определяются 17-ОН. При концентрации 17-ОН менее 30 нмоль/л диагноз ВДКН исключается. Для этой формы ВДКН так же характерно повышение в 2 – 3 раза ДЭГА-С и андростендиона, однако уровни этих гормонов не являются диагностически значимыми.

Абсолютным подтверждением диагноза неклассической ВДКН является генетическое исследование с выявлением мутаций в гене СУР21.

Уровень 17-ОН не рекомендуется исследовать во время беременности, так как его значения существенно превышают показатели небеременных женщин.

I триместр – 5,2 – 28,5 нмоль/л; II-триместр - 5,3 – 28,5 нмоль/л; III – триместр – 15,5 – 84 нмоль/л. Повышение значений 17-ОН во время беременности связано с активностью желтого тела и перекрестным определением прогестерона, а в более поздние сроки - с продукцией 17-ОН плацентой.

Перевод единиц нг/мл x 3,03 == > нмоль/л

NB! Назначение глюкокортикоидов при выявлении повышения 17-ОН во время беременности не имеет смысла. Использование дексаметазона, проникающего через плаценту, может оказать негативное влияние на развитие плода и не имеет доказательной базы по положительному влиянию на пролонгирование и исход беременности.

Лечение.

Основной метод лечения классической ВДКН – пожизненная супрессивная терапия глюкокортикостероидами. При неклассической ВДКН ГКС- терапию назначают при выраженной гиперандрогении и бесплодии. Предпочтение следует отдавать пролонгированным формам ГКС – дексаметазону. Дозы ГКС подбираются индивидуально под контролем уровня 17-ОН в сыворотке крови.

В период беременности женщины, получающие лечение по поводу любой формы ВДКН должны принимать только ГКС, которые не проникают через плацентарный барьер (гидрокортизон, преднизалон).

Дексаметазон используется только для терапии пренатально пораженного плода после генетического тестирования.

Пренатальная диагностика основана на биопсии хориона, при этом определяют кариотип плода, типизируют гены HLA, CYP21B, C4A, C4B. Если диагностика проводится в более поздние сроки методом амниоцентеза, то в околоплодных водах определяют 17-ОП, андростерон, тестостерон, 21-дезоксикортизол, типизируют гены HLA, CYP21B, C4A и C4B по клеткам амниона. И только при наличии у плода женского пола ВГКН продолжают терапию ГКС (дексаметазон), необходимыми для предотвращения вирилизации девочки, до завершения беременности.

ПРИЛОЖЕНИЕ

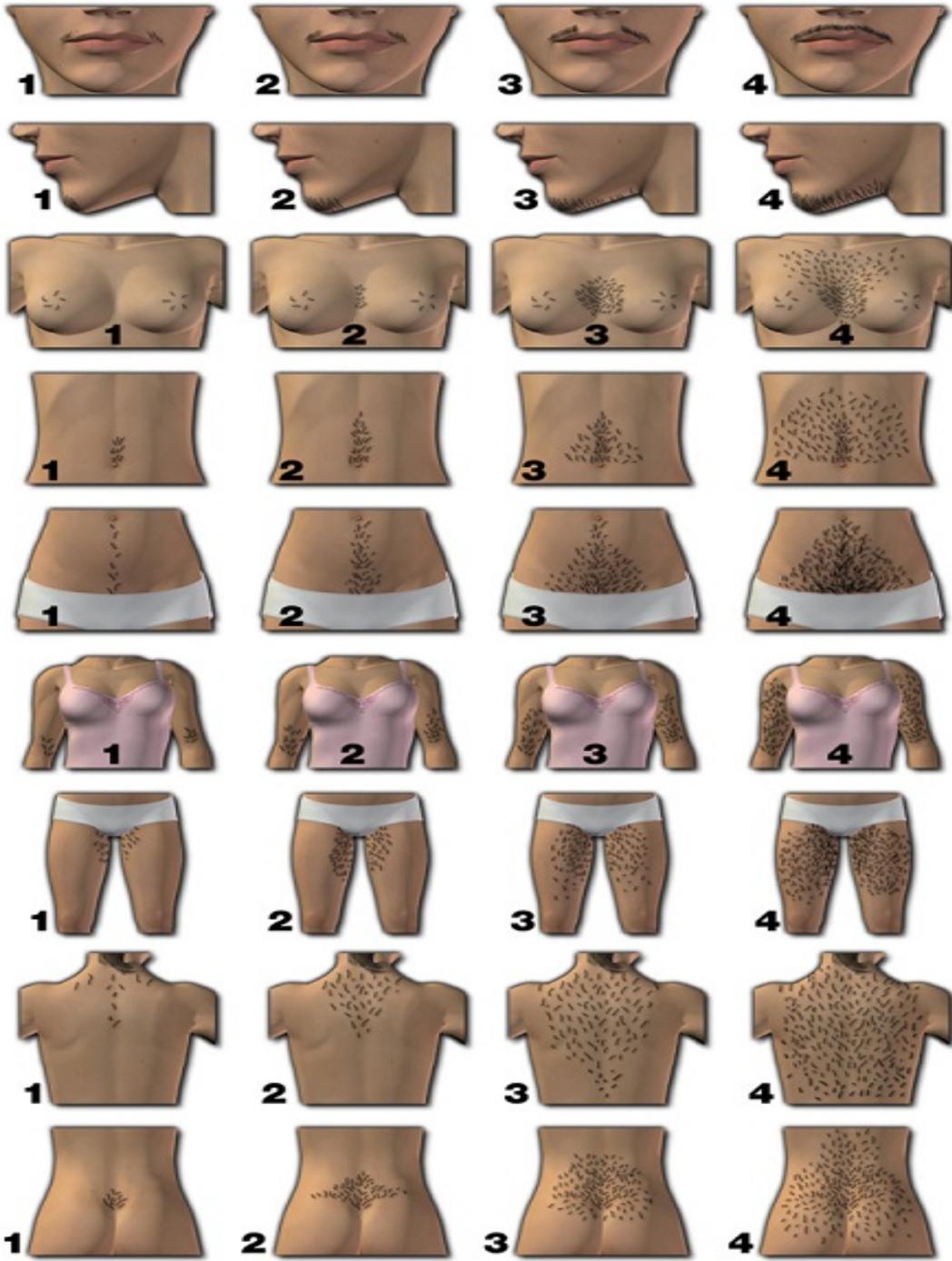
Область тела	баллы	Степень оволосения
1. Верхняя губа	1 2 3 4	Единичные волоски по наружному краю. Маленькие усики по наружному краю. Усы, занимающие половину наружной области. Усы, распространяющиеся по средней линии.
2. Подбородок	1 2 3 4	Единичные рассеянные волосы. Рассеянные волосы, но рост их более обильный. Сплошное оволосение незначительное. Сплошное оволосение обильное.
3. Грудь	1 2 3 4	Волосы вокруг соска. Волосы вокруг соска и по средней линии груди. Дугообразное оволосение 3/4 груди. Сплошное оволосение.
4. Верхняя половина спины	1 2 3 4	Отдельные рассеянные волосы. Волосы в значительном количестве, но они по-прежнему рассеянные. Сплошное оволосение незначительное. Сплошное оволосение обильное.
5. Нижняя половина спины	1 2 3 4	Сакральный пучок. Сакральный пучок и некоторое оволосение на латеральной поверхности. Оволосение 3/4 нижней половины спины. Сплошное оволосение.
6. Верхняя половина живота	1 2 3 4	Отдельные волоски по белой линии Оволосение более обильное, но по-прежнему только по белой линии. Оволосение 1/2 верхней половины живота. Сплошное оволосение верхней части живота.
7. Нижняя половина живота	1 2 3 4	Отдельные волоски по белой линии. Полоски волос по белой линии. Широкая полоска волос по белой линии. Рост волос в виде треугольника.
8. Плечо	1 2 3 4	Рассеянные волосы, покрывающие не более 1/4 поверхности плеча. Более обильное оволосение, но не полное. Сплошное оволосение незначительное. Сплошное оволосение обильное.
9. Бедро	1 и 2 3 и 4	Незначительное сплошное оволосение тыльной поверхности. Обильное сплошное оволосение тыльной поверхности.

Определение степени оволосения в каждой из 9 областей тела по шкале Ферримана–Голлвея

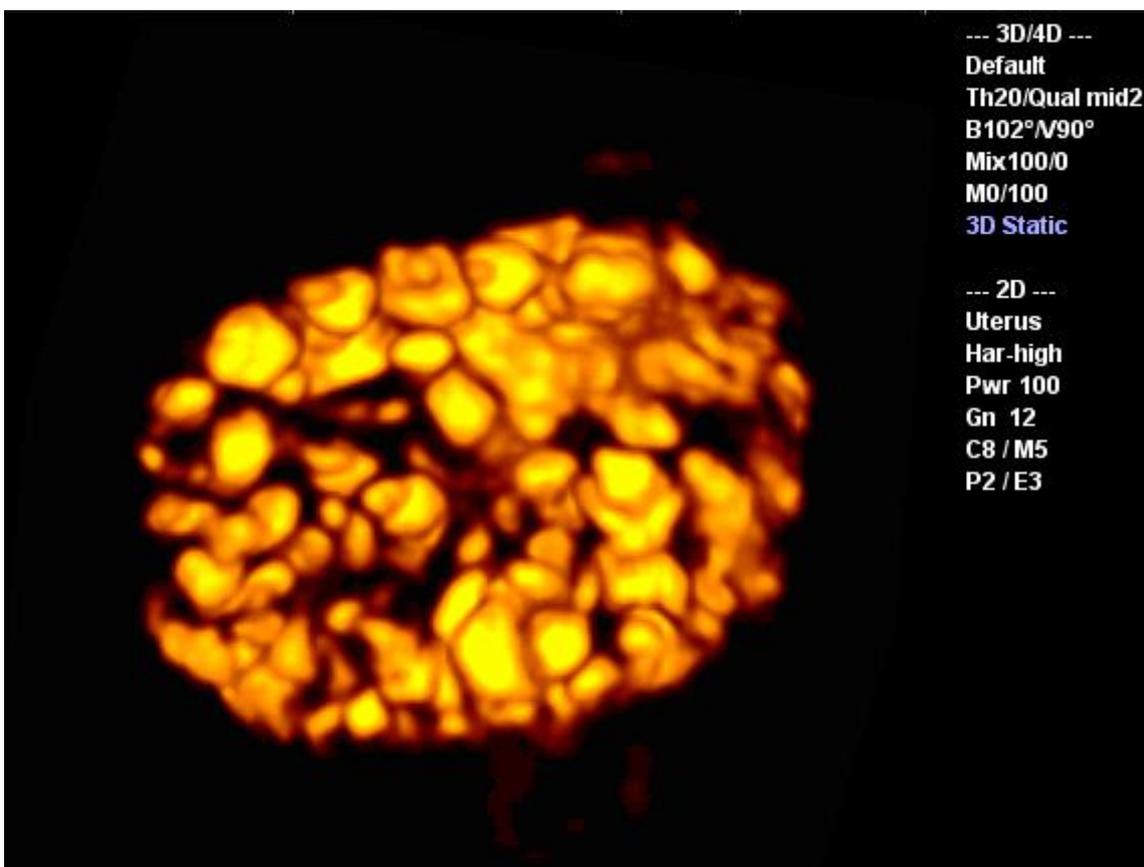
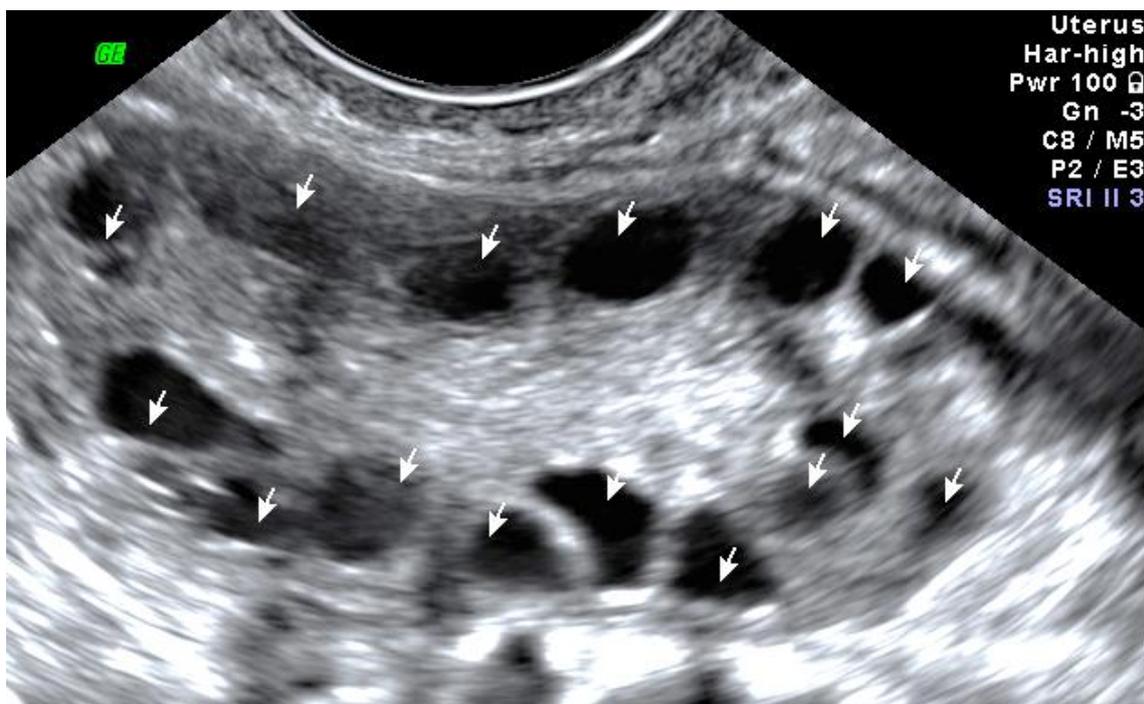
8-15 баллов – легкая

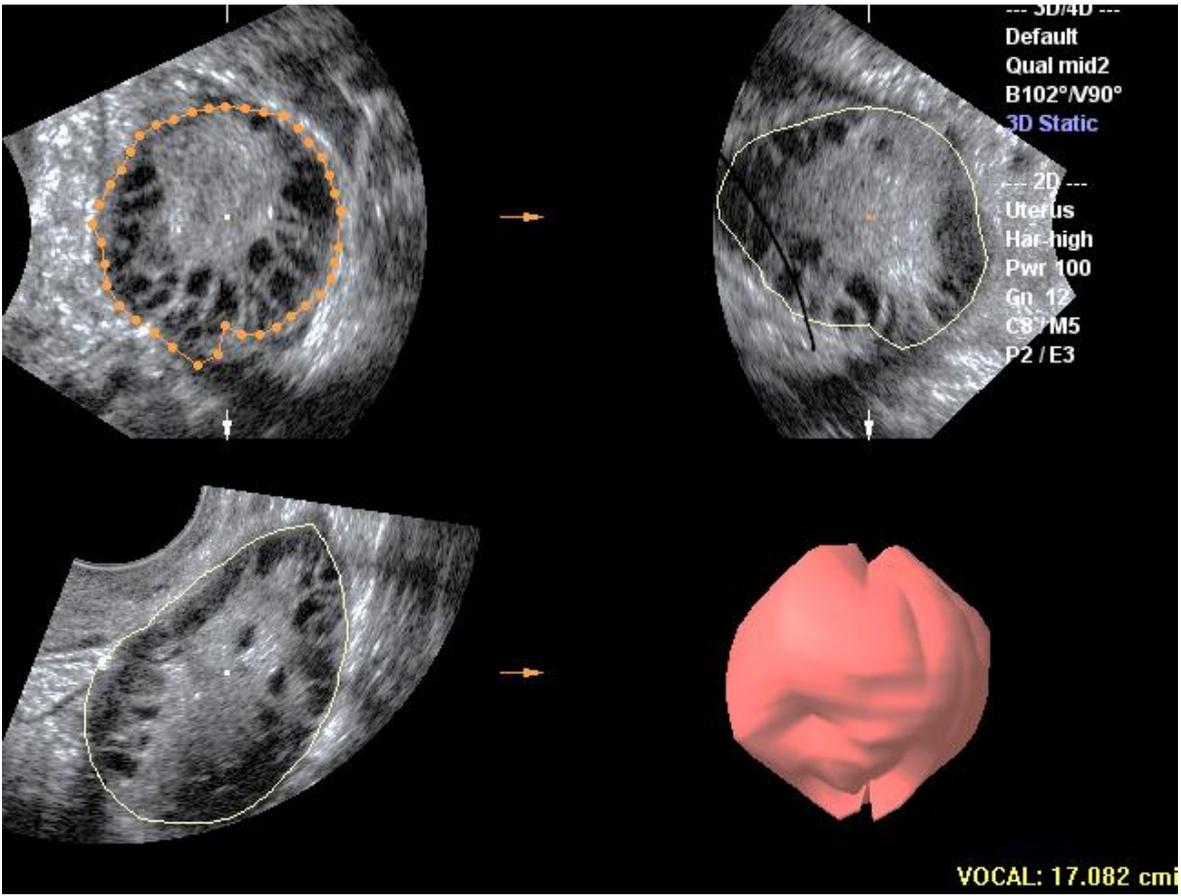
16-25 – умеренная

26-36 - тяжелая



Поликистозные яичники (УЗИ-признаки)





Учебное издание

Якутовская Светлана Леонидовна
Марковская Татьяна Владимировна
Михеева Наталья Григорьевна
Васильев Сергей Алексеевич
Дражина Оксана Георгиевна

**СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск С.Л. Якутовская

Подписано в печать 20. 12. 2016. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,63. Уч.- изд. л. 1,13. Тираж 50 экз. Заказ 292.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

