



Гиперандроген ИЯ

ВОРОНЦОВА АННА ВАЛЕРЬЕВНА, К.М.Н., ДОЦЕНТ
КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ГОУ ВПО
УГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ

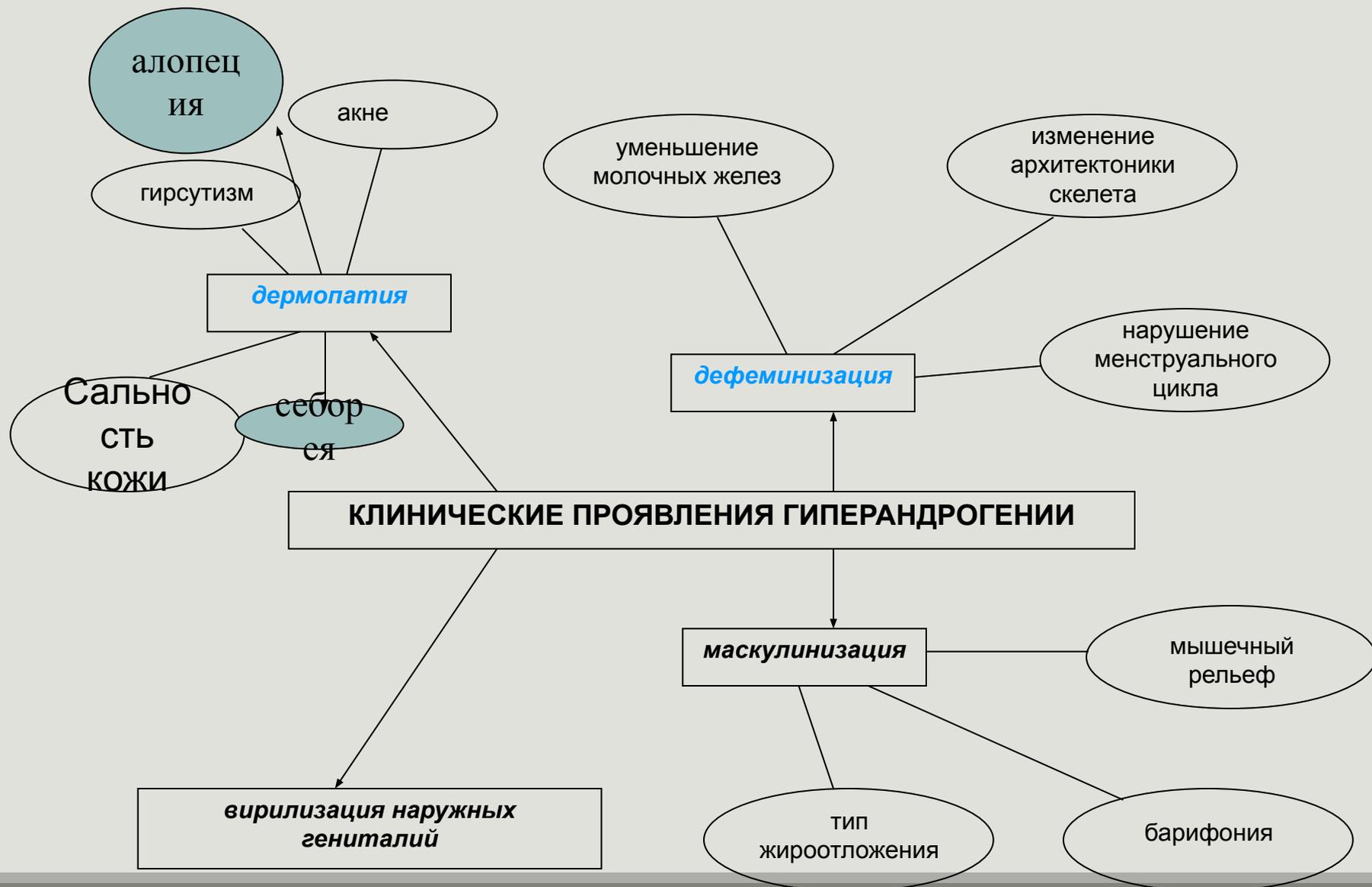
ГИПЕРАНДРОГЕН

- патологическое состояние, обусловленное изменением секреции и метаболизма андрогенов в организме женщины или повышенной чувствительностью тканей к нормальному уровню андрогенов



Магдалена Вентурра.
Хосе Рибера, 1631

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У ЖЕНЩИН



СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

Гипертрихоз: независимое от андрогенов общее или локальное увеличение роста волос на разных участках тела («много волос», греч.)

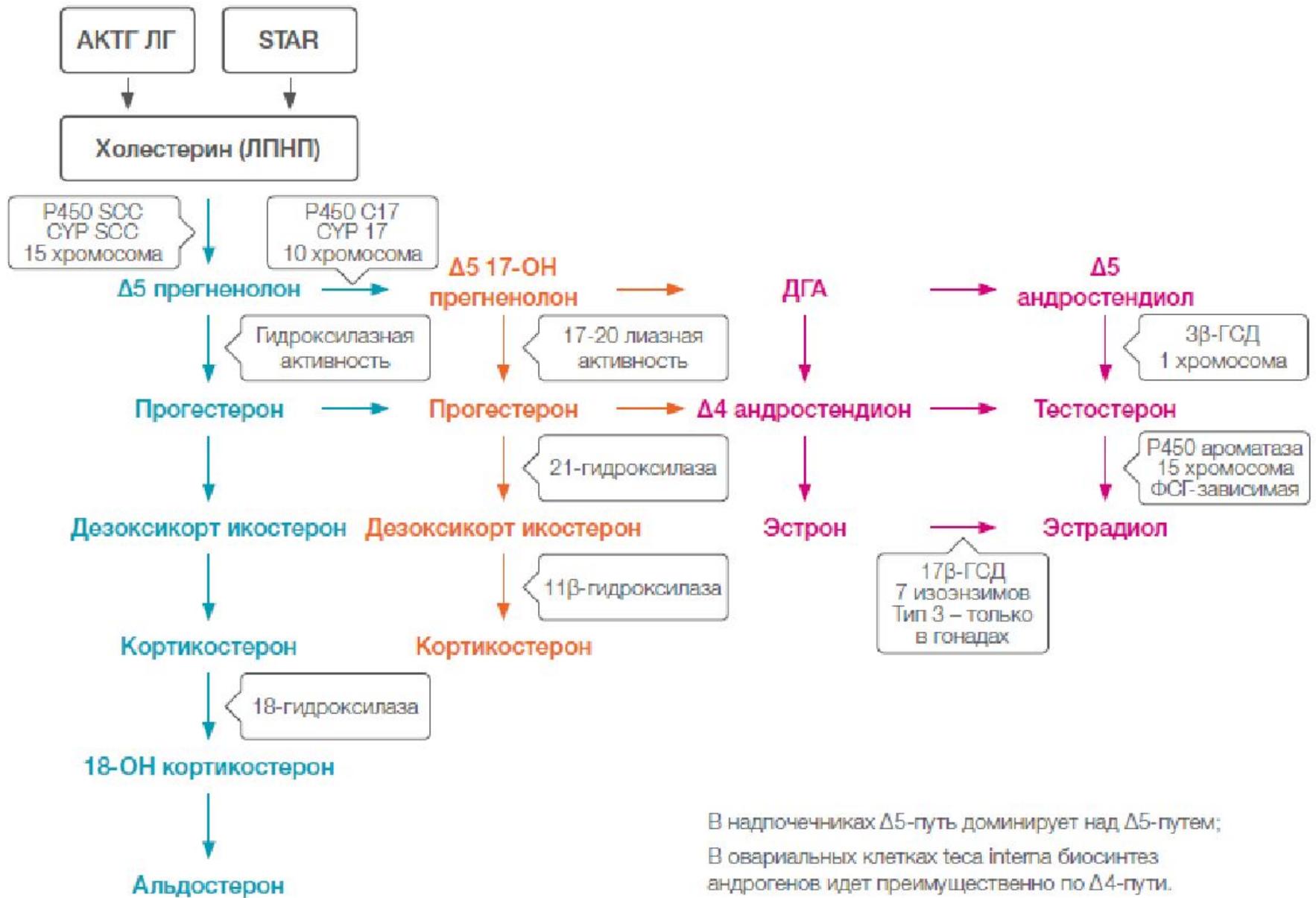
Вирилизация: дифференцировка женских наружных гениталий и телосложения по мужскому типу: клитор, фигура, тембр голоса и др. («мужской», лат.)



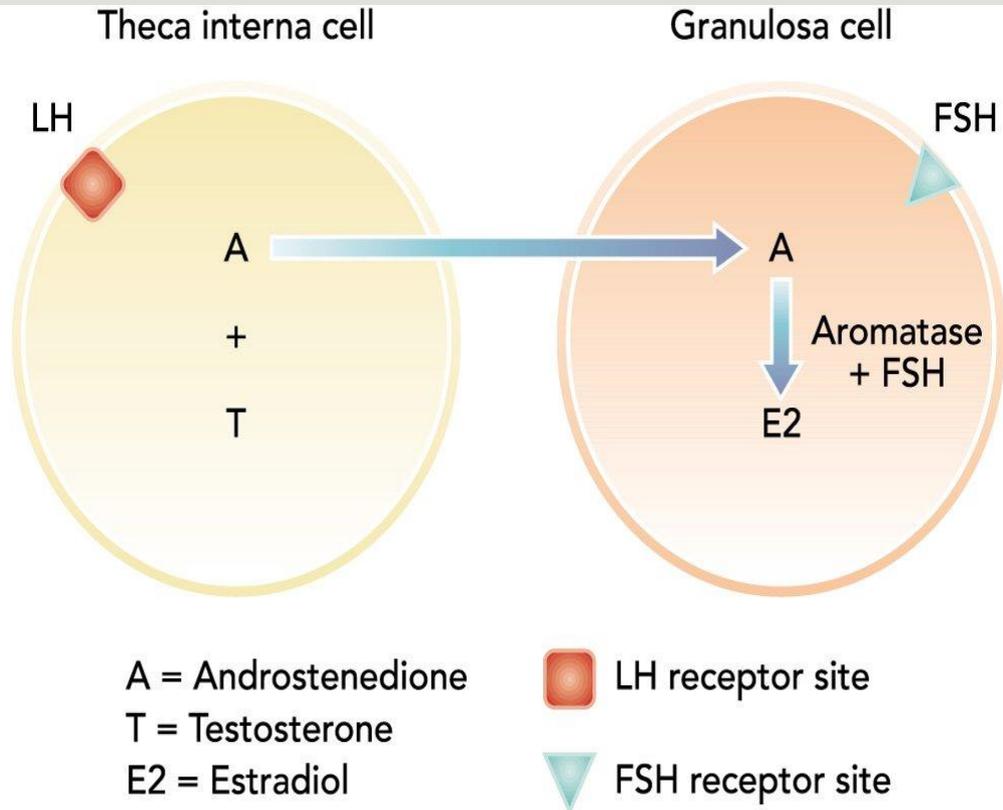
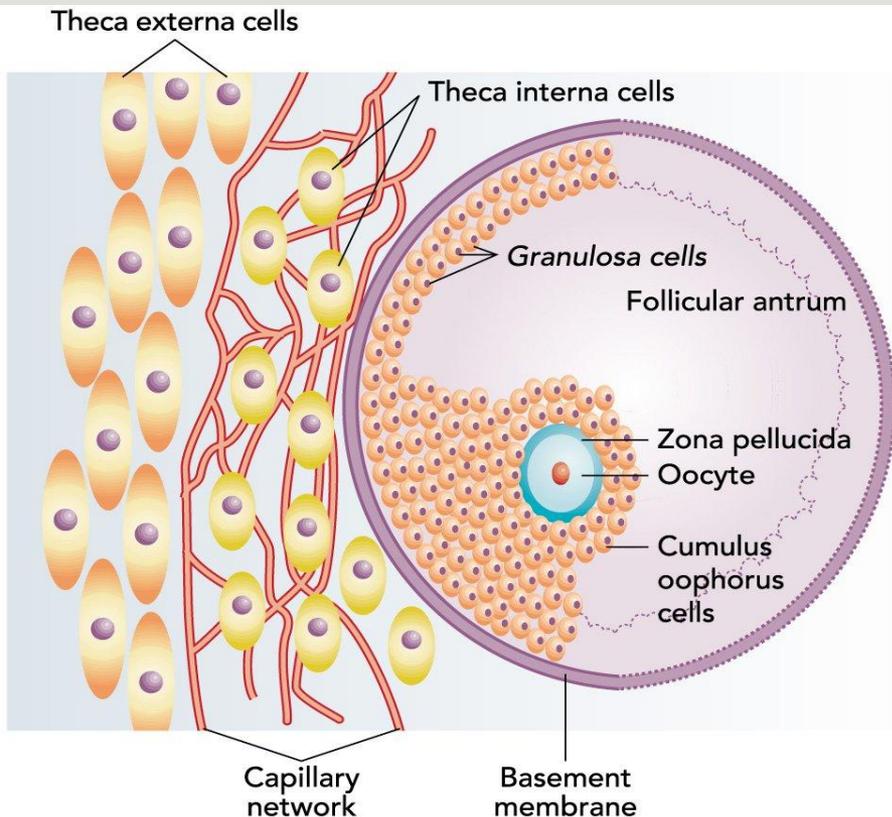
Гирсутизм: увеличение роста и трансформация волос в плотные, густые на лице, других участках тела («волосатый, косматый», лат.)

Эквивалент гирсутизма

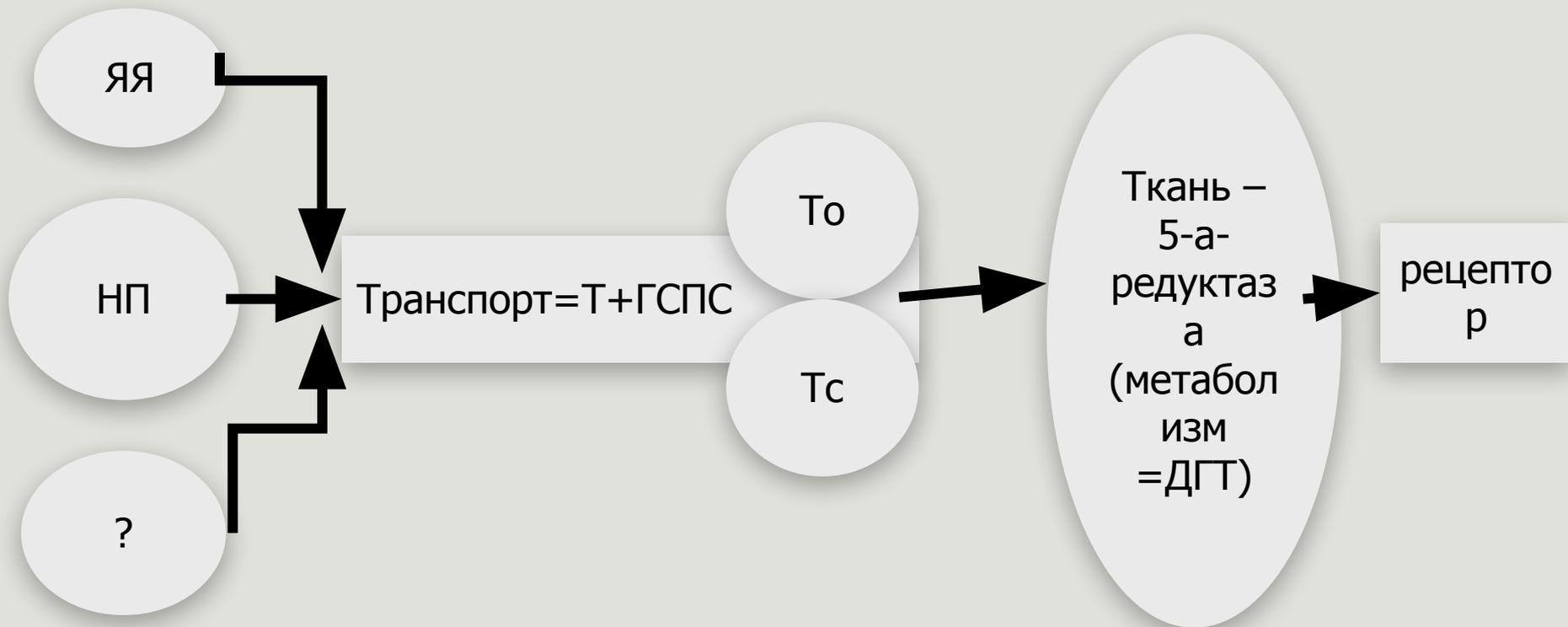
- феномен инвертированного появления вторичных половых признаков: т.е. вначале появление пубархе (андрогензависимые признаки), а затем телархе (эстрогензависимые признаки).
- синдром изолированного пубархе (ИП) не является признаком физиологического созревания – это самый ранний признак патологической андрогенизации женского организма в детском возрасте.
- впоследствии может привести к первичному бесплодию, увеличить риск онкозаболеваемости в более старшем возрасте.



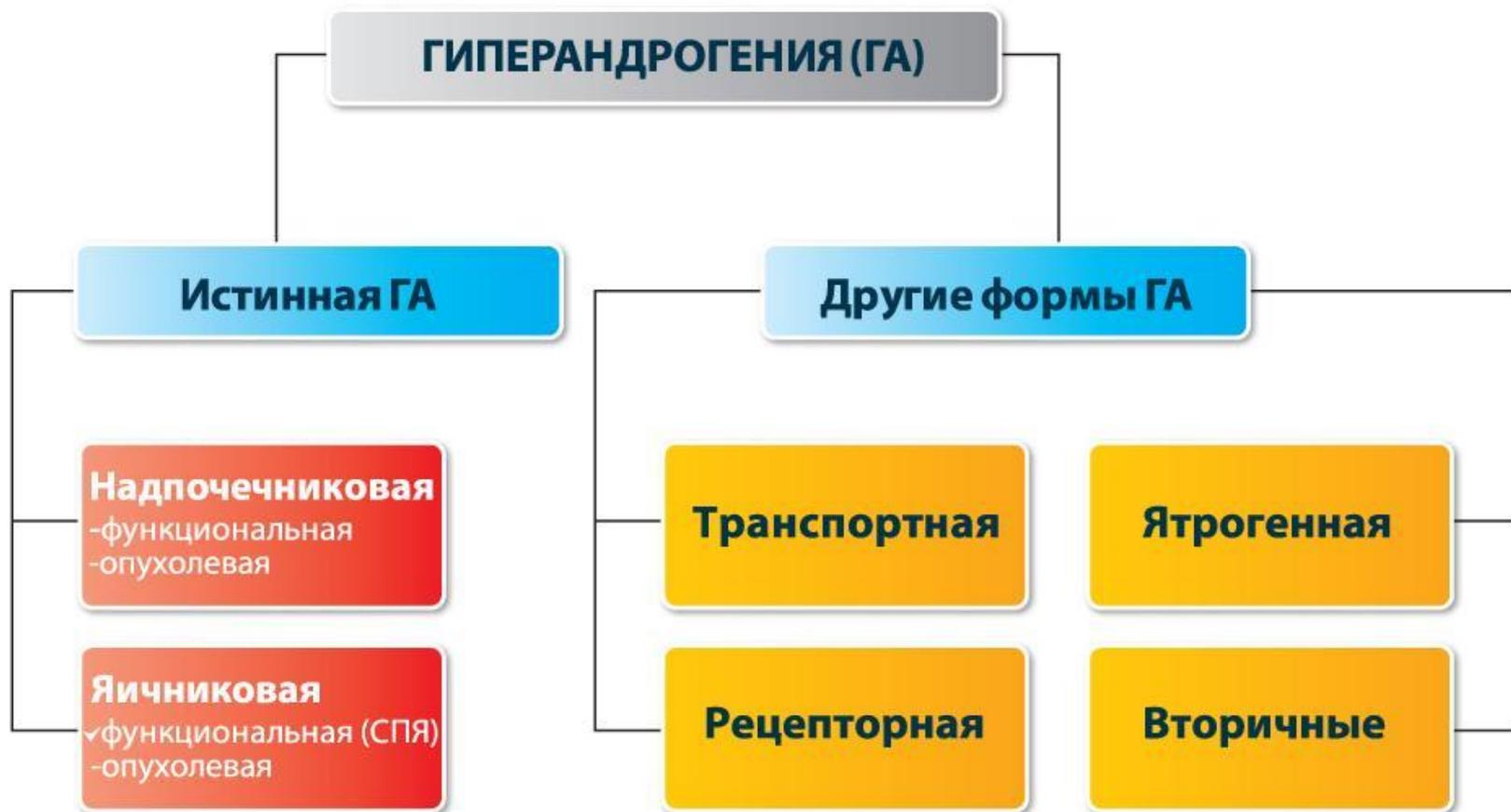
Двухклеточная теория синтеза эстрогенов



Возможные причины гиперандрогении



Патогенетические формы гиперандрогении



Варианты надпочечниковой гиперандрогении

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Избыточная
секреция АКТГ
гипофизом

Андрогенпродуцирующая
опухоль надпочечника

P450_{11β}
Гипертензивная форма

3β-ГСД
Сольтеряющая форма

P450 c21
Вирильная форма

Классическая форма

Мягкая форма

Гетерозиготное
носительство
мутаций

группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, патогенетической основой которых является ферментативный дефект на различных уровнях биосинтеза стероидов, приводящий к дефициту кортизола

Статистика

Средняя частота классической 21-гидроксилазной недостаточности колеблется от 1:5000 до 1:20000 в популяции.

В отдельных этнических группах распространенность дефицита 21-гидроксилазы значительно выше: так, у эскимосов она составляет 1:490 новорожденных.

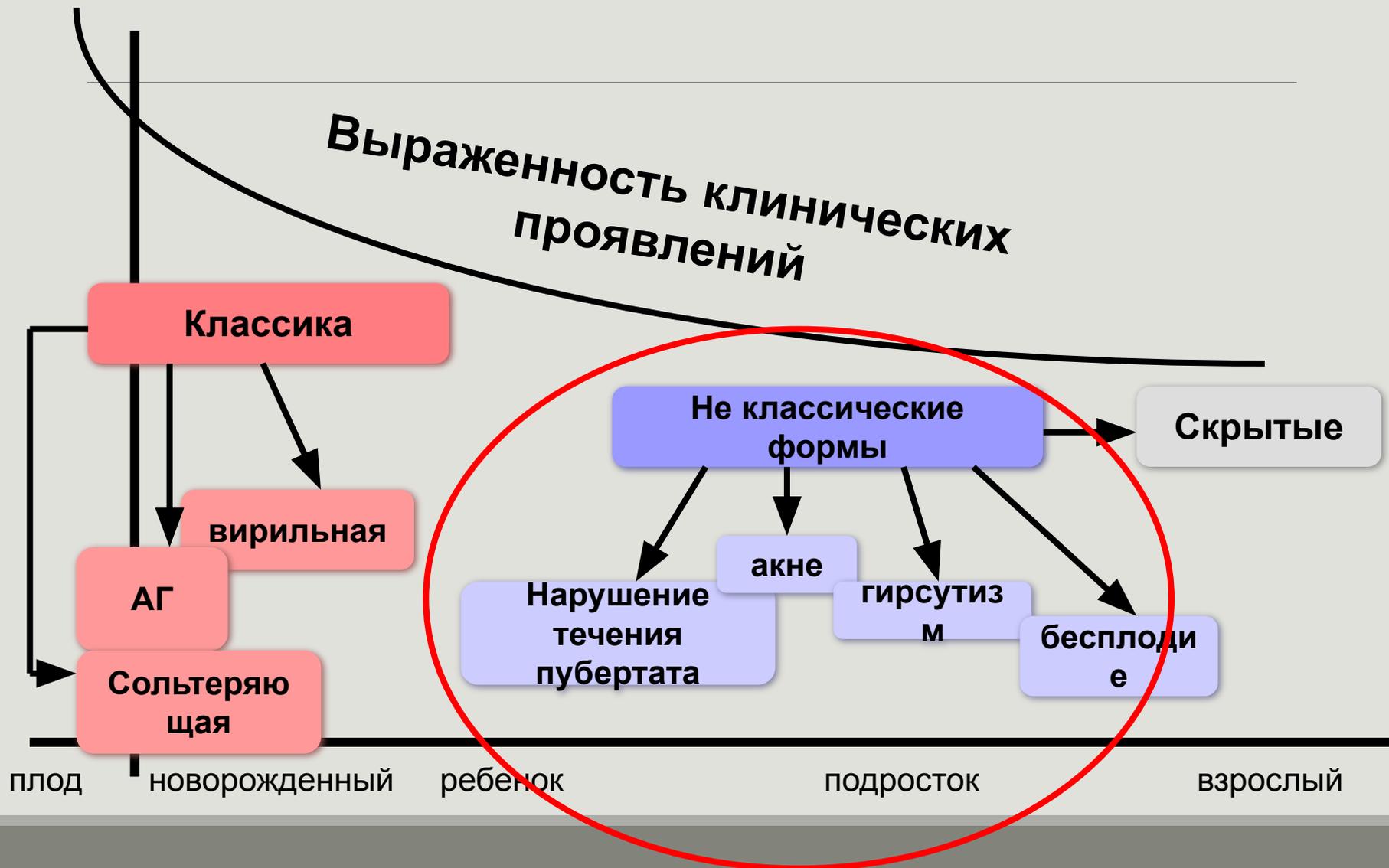
Неклассическая форма недостаточности 21-гидроксилазы (НК-ВДКН) считается наиболее часто встречающейся наследуемой по аутосомно-рецессивному типу болезнью человека, ее частота в популяции составляет 1:100.

Частота гетерозиготного носительства аутосомно-рецессивного дефекта 21-гидроксилазы весьма значительна — от 1:35 до 1:76, а у эскимосов является практически сплошной

«Общемировая» частота классических форм ВДКН признана равной **1 : 14 199** новорожденных.

[Штолке Х., 1970].

Клинические формы дефицита 21 ОН-ase



НК-ВДКН

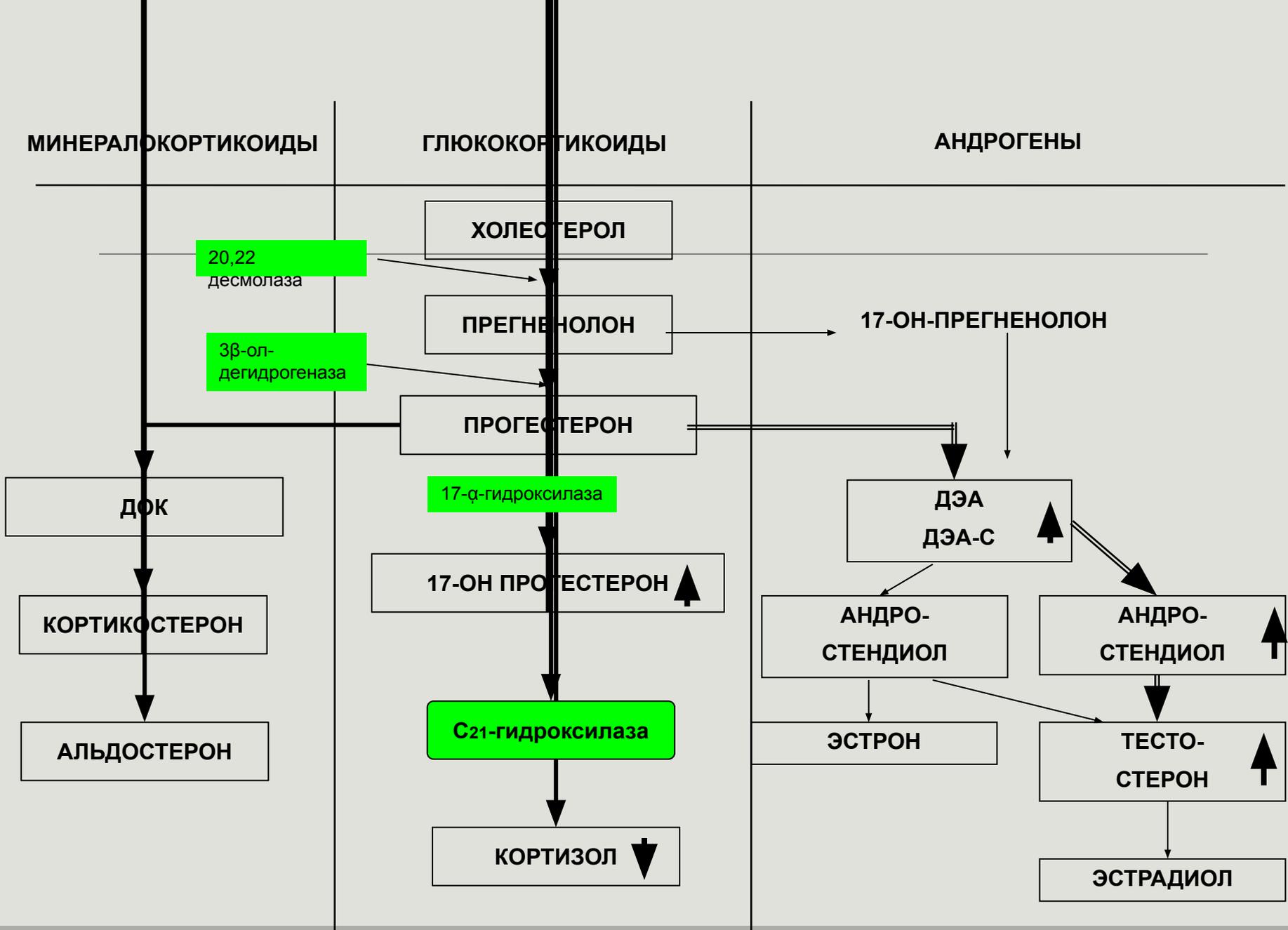
При **НК-ВДКН** дебют заболевания связан с началом пубертата в период усиления гормональной функции коры надпочечников (в период адренархе).

К **поздним причинам** реализации ферментной недостаточности у взрослых женщин (постпубертатная форма) относятся поражения гипоталамо-гипофизарной системы, травмы головы, тяжелые инфекции с выраженной интоксикацией, беременность и роды, нейрообменно-эндокринный синдром (**НОЭС** - нарушение гормональной функции надпочечников и яичников на фоне дизэнцефальной симптоматики и

Роль андрогенов во внутриутробном развитии

- ГА вызывает подавление роста желез и секреторной активности эндометрия.
- Паракринные факторы имплантации при избытке андрогенов могут изменять свои свойства. Повышенная концентрация мужских гормонов вызывает значительное подавление выработки интегринов — молекул адгезии.
- ГА существенно увеличивает продукцию простагландинов (ПГ) — ПГF2 α , ПГЕ2 — на участке имплантации, что вызывает дисбаланс в системе ПГ и нарушает процесс инвазии в период имплантации.





Основные диагностические критерии ВГКН

Половой хроматин - (+) положительный

Кариотин 46 XX

Тип оволосения – мужской

Наружные гениталии - бисексуальные (различная степень маскулинизации)

Гонады – яичники

Внутренние гениталии - матка, трубы, влагалище

Характер менструальной функции - первичная аменорея

17-ОН прогестерон повышен

Костный возраст - опережает календарный

Диагностика ВДКН

Единицы измерения 17-ОНР: 1 нг/мл=100 нг/дл
=3,03нмоль/л.

базальные значения 17-ОНР < 2 нг/мл позволяют
исключить дефицит 21-гидроксилазы;

от 2-5 – пограничный для диагностики,

более 5 нг/мл — диагноз вероятен («диагностический
уровень»).

При двукратном определении базального содержания 17-
ОН ПРГ в пределах «серой зоны» (6-15 нмоль/л)
проводят тест с АКТГ в I фазу цикла.

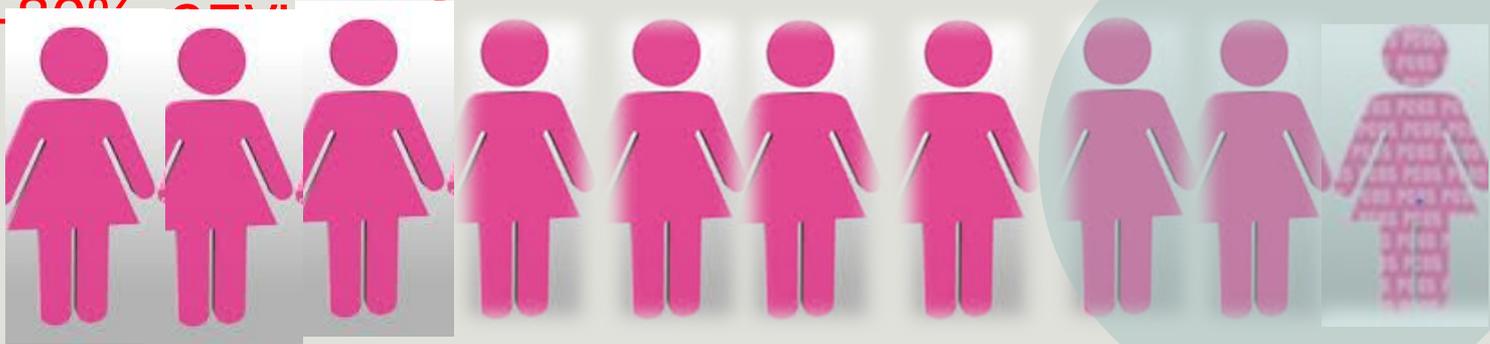
**Тест экскреции 17-КС с мочей малоинформативен и
не может быть критерием диагностики ГАГ (Нац.
руководство).**

РАСТРОСТРАНЕННОСТЬ СПЯ

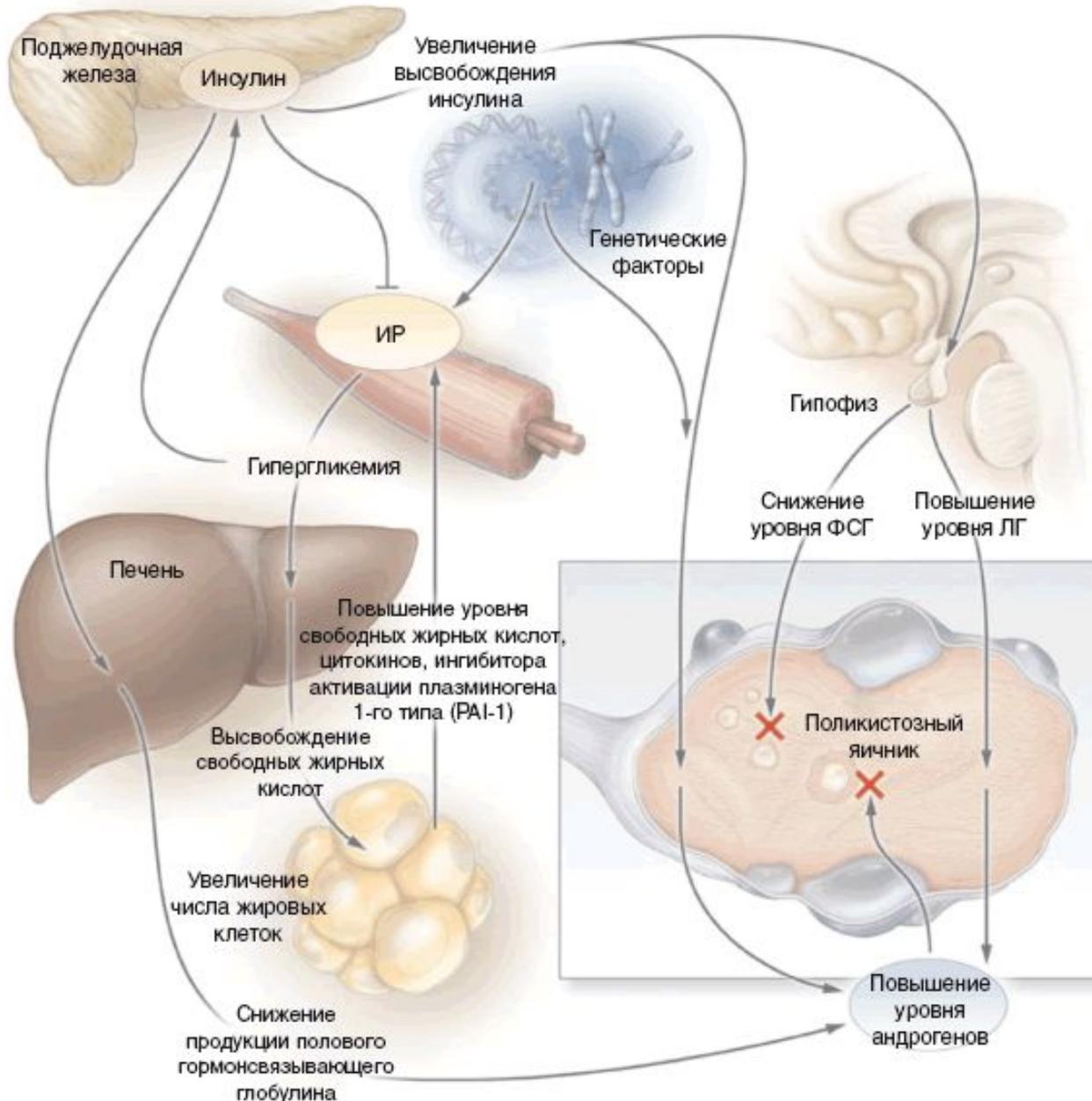
СПЯ – наиболее частая эндокринная патология у женщин¹

По разным данным СПЯ встречается в популяции от 10% (*National Institute of Health*)¹ до 16,6% (*Rotterdam Criteria*)²

У пациенток с СПЯ гиперандрогения встречается в 70–80% случаев³



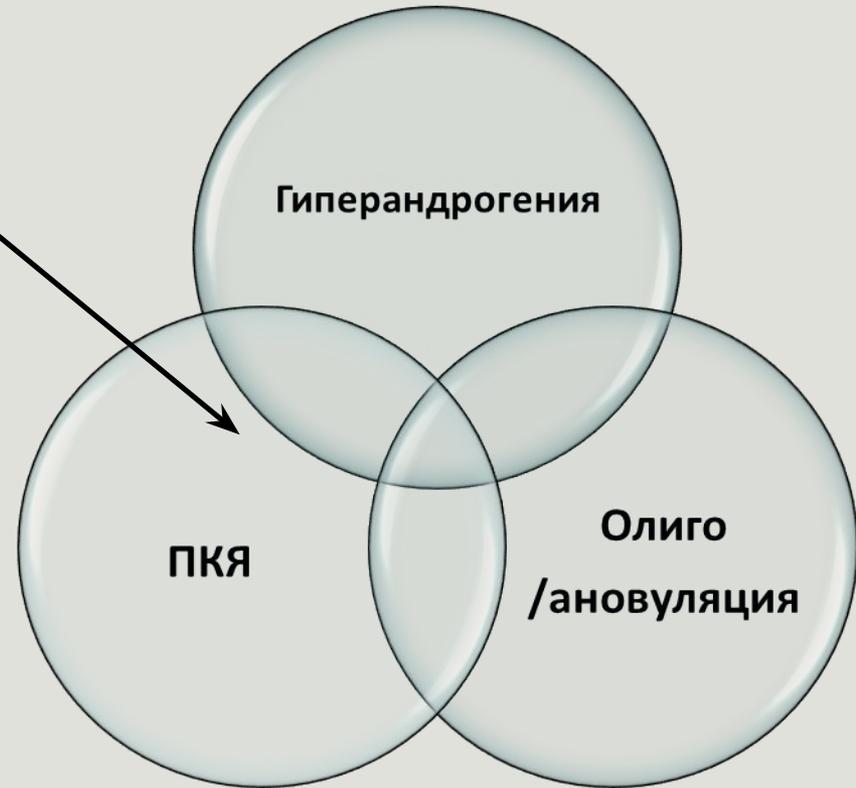
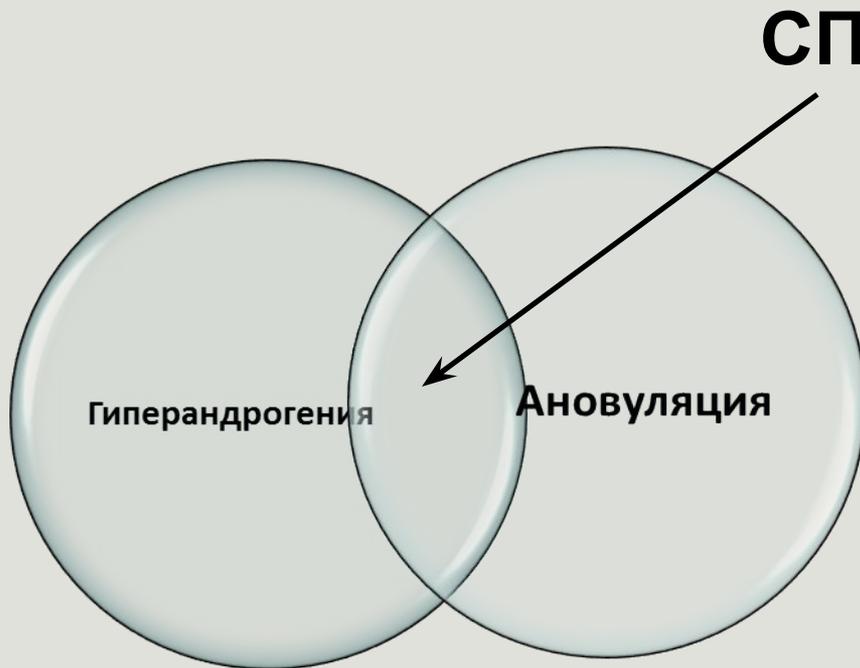
¹Fauser B., Tarlatzis B., Rebar R. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97:28–38; ²Lauritsen MP et al. The prevalence of polycystic ovary in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2014 Apr;29(4):791–801; ³Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347–363.



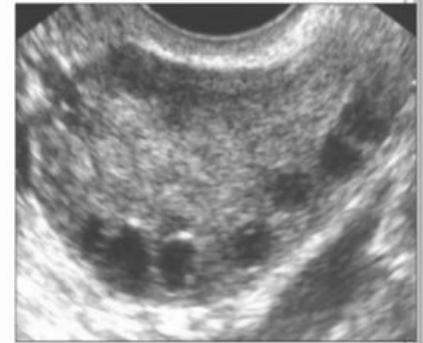
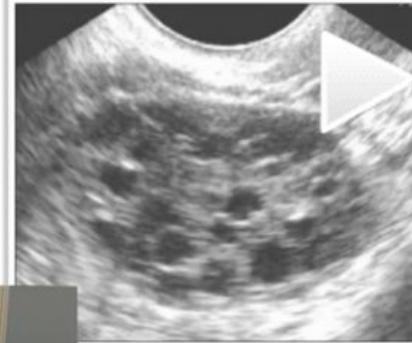
Критерии СПЯ: от 1999г. к 2003г.

NIH Consensus 1999

Rotterdam Consensus, 2003



Поликистозные яичники



УЗ признаки СПКЯ

Классические

- Двустороннее увеличение яичников.
- Отсутствие доминантного фолликула.
- Множество мелких кист, расположенных по периферии («симптом ожерелья»).
- Гиперэхогенность стромы.
- Толстая капсула яичников.

Роттердамские

- Увеличение объема яичника\яичников более 10 см^3 .
- Более 12 фолликулов диаметром 2-9 мм.

При условии, что исследование проведено в раннюю фолликулярную стадию.
Изменения могут наблюдаться только в одном яичнике.

Гиперпродукция андрогенов надпочечниками



Усиление периферической конверсии андрогенов в эстрогены



Увеличение синтеза РГ-ЛГ

Сенсибилизация
гипофиза к РГ-ЛГ

Повышение частоты и
амплитуды секреции РГ-ЛГ



Повышение ЛГ снижение ФСГ



Гиперпродукция андрогенов
текальными клетками

Уменьшение ароматизации
андрогенов в эстрогены



Кистозная атрезия фолликулов

РАЗЛИЧАЮТ 4 ФЕНОТИПА СПКЯ

Признаки согласно кодам ICD-9-CM	Фенотип А ^a (классический согласно критериям NIH)	Фенотип В ^b	Фенотип С ^c	Фенотип D ^d
Клиническая гиперандрогения (гирсутизм, акне, алопеция)	Наличие	Наличие	Отсутствие	Наличие
Нарушение менструального цикла или ановуляция или то и другое	Наличие	Отсутствие	Наличие	Наличие
Поликистозные яичники	Отсутствие	Наличие	Наличие	Наличие

^a Женщины с клинической гиперандрогенией + менструальной/овуляторной дисфункцией или обоими нарушениями; ^b Женщины с гиперандрогенией + поликистозными яичниками; ^c Женщины с менструальной/овуляторной дисфункцией или с обоими нарушениями + поликистозные яичники; ^d Женщины с клинической гиперандрогенией + менструальной/овуляторной дисфункцией или обоими нарушениями + поликистозные яичники

ICD-9-CM, International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification; NIH, National Institutes of Health.

2013
год

Глобальная классификация – новое понимание проблемы

- «Метаболически здоровый СПЯ» (metabolically healthy polycystic ovary syndrome (MH-PCOS) - **превалируют репродуктивные нарушения**
- «Метаболически нездоровый СПЯ» (metabolically unhealthy PCOS (MU-PCOS) – **превалируют метаболические нарушения, во многом связанные с наличием**

Amato MC, Guarnotta V, Forti D, et al. Metabolically healthy polycystic ovary syndrome (MH-PCOS) and metabolically unhealthy polycystic ovary syndrome (MU-PCOS): a comparative analysis of four simple methods useful for metabolic assessment. *Hum Reprod* 2013;

28(7):1919-28

гиперандрогении

Гиперинсулинемия и СПКЯ

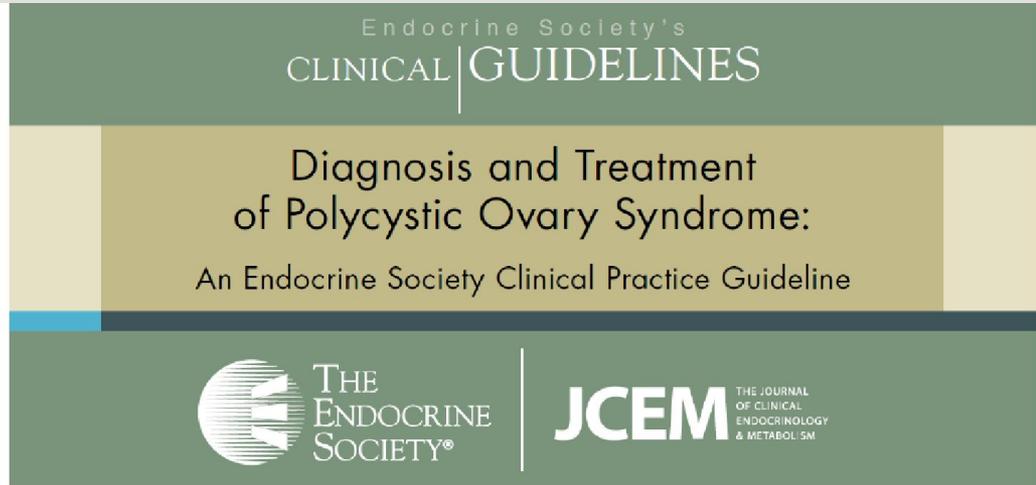


Порочный круг



ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ





1.0 Диагностика СПКЯ

Диагностика у взрослых

1.1 Мы предлагаем, чтобы диагноз СПКЯ ставился при наличии двух из следующих трех критериев: гиперандрогения, дисфункция яичников или поликистозные яичники (ПКЯ) при условии исключения любых других расстройств, которые могут имитировать клинические признаки СПКЯ. Эти нарушения у всех женщин включают: заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемию, неклассическую форму врожденной дисфункции коры надпочечников (НК-ВДКН), связанную в основном с дефицитом 21-гидроксилазы, определяемым с помощью измерения в сыворотке 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП). У отдельных пациенток с аменореей и более тяжелым фенотипом мы предлагаем проводить углубленное обследование для исключения других причин (2, ⊕⊕⊕○).

Определение андрогенов

Современные методы гормонального иммуноанализа *общего и свободного Т* не обеспечивают достаточной точности

Проблемы эндокринологии, 2008, Т.54, №5

Международной ассоциацией эндокринологов в 2007г заявлено о недопустимости использования прямых методов иммуноанализа для определения Т у женщин и детей. Идеальным считается метод *тандем-масс-спектрометрии*.

Определяется процентное содержание свободного Т = $T_{общ} \text{ (нмоль/л)} \times 100 / СССГ \text{ (нмоль/л)}$

Нормальными значениями являются 0,8-11%.

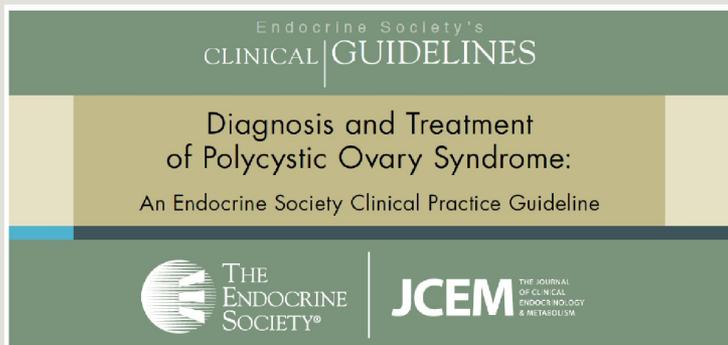
Диагностика гиперандрогении

Биохимическая гиперандрогения

- Исследование общего Тестостерона, СССГ, и ДГА-С.
- Подсчет Т биодоступного (свободного) по формуле.
- Утренняя концентрация 17-ОН прогестерона сыворотки крови проводится с целью исключения НК-ВДКН.
- **Необходимо исследование ТТГ и ПРЛ**
- При наличии клинической картины- тесты, исключающие гиперкортицизм и акромегалию
- ДГТ – не исследуют (короткий период жизни)

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА

1. Анамнез и жалобы больной.
2. Данные гинекологического осмотра (гирсутное число, шкала Ферримана – Голлвея)
3. Данные фолликулометрии.
4. Гормональные исследования: ЛГ, ФСГ, ПРЛ, тестостерона, эстрадиола, ДГЭА-с, 17- оксипрогестерона, ГСПГ (на 3–5й день цикла), ТТГ.
5. Определение уровня глюкозы в плазме венозной крови и ИРИ натощак и/или проведение ОГТТ (75 г сухой глюкозы) при повышении гликемии натощак. Оценка относительной ИР.
6. Определение показателей липидного обмена: холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП.
7. По показаниям: консультация невропатолога, окулиста, психотерапевта.



Ассоциированны е с СПЯ состояния

Рак эндометрия

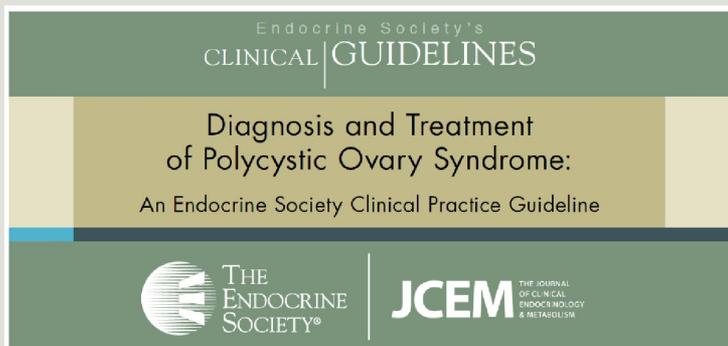
2.6 Женщины с СПКЯ имеют многие факторы риска рака эндометрия, включая ожирение, гиперинсулинемию, диабет и аномальные маточные кровотечения. Однако мы не предлагаем проводить рутинный скрининг толщины эндометрия с помощью УЗИ у женщин с СПКЯ (2|⊕⊕⊕○)

Ожирение

2.7 Ожирение, особенно абдоминальное, связано с гиперандрогенией и повышением метаболического риска. Поэтому мы рекомендуем проводить оценку ожирения, величины ИМТ и окружности талии у подростков и взрослых женщин с СПКЯ (1|⊕⊕⊕○).

Депрессия

2.8 Мы предлагаем проводить скрининг женщин и подростков с СПКЯ на наличие депрессии и тревожных расстройств путем сбора анамнеза и при их выявлении направлять пациенток к специалисту и/или назначать соответствующее лечение (2|⊕⊕⊕○).



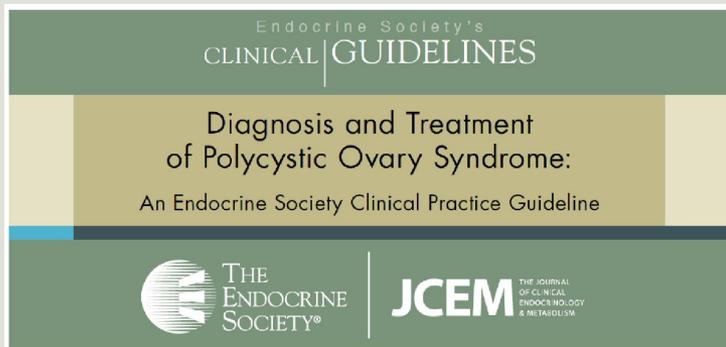
Ассоциированны е с СПЯ состояния

Нарушение дыхания во сне/ синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)

2.9 Мы предлагаем проводить скрининг подростков и взрослых женщин с СПКЯ и с избыточным весом/ожирением на наличие нарушений дыхания во сне; в случае их выявления, следует поставить точный диагноз с помощью полисомнографии. При диагностировании СОАС пациентка должна быть направлена к специалисту для назначения соответствующего лечения (2₁⊕⊕⊕○).

Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит

2.10 Мы предлагаем не забывать о возможном наличии неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита, но не рекомендуем проводить рутинный скрининг для их выявления (2₁⊕⊕⊕○).



Ассоциированны е с СПЯ состояния

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа)

2.11 Мы рекомендуем использовать оральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ) (измерение уровня глюкозы натощак и затем через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы per os) для выявления нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа у подростков и у взрослых женщин с СПКЯ из-за высокого риска таких нарушений (1|⊕⊕⊕○). Оценку HbA_{1c} (прим. перевод. гликированный (гликозилированный) гемоглобин – биохимический показатель крови, отражающий среднее содержание сахара в крови за длительный период (до трёх месяцев), в отличие от измерения уровня глюкозы натощак, которое дает представление об ее уровне в крови только на момент исследования) следует рассматривать у тех пациенток, у которых по каким-то причинам невозможно провести ОГТТ (2|⊕⊕○○). Такой скрининг рекомендуется повторять каждые 3–5 лет или чаще при наличии центрального ожирения, постоянной прибавки веса и/или симптомов развивающегося диабета (2|⊕⊕○○).

Сердечно-сосудистый риск

2.12 Мы рекомендуем проводить скрининг факторов сердечно-сосудистого риска у подростков и у взрослых пациенток с СПКЯ: семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, курение, НТГ/СД 2 типа, гипертензия, дислипидемия, СОАС и ожирение (особенно абдоминальная форма) (1|⊕⊕○○).

Тактика лечения пациенток с СПЯ

- ✓ организация здорового образа жизни
- ✓ снижение избыточной массы тела
- ✓ снижение уровня андрогенов
- ✓ защита от эффектов гиперэстрогении



СПЯ – синдром поликистозных яичников

Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ ASRMSponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertility and Sterility 2012;97(1),28-38.

Рекомендации эндокринологического общества по лечению СПКЯ (2013 г)

1-я линия терапии при избыточном весе и ожирении - снижение массы тела, направленное на коррекцию метаболического статуса, регуляцию ритма менструаций и восстановление фертильности.

Предлагается модификация образа жизни за счет комбинации увеличения физической активности (2++) и низкокалорийной диеты (2++).

Предлагается не использовать метформин в качестве терапии 1-й линии при ожирении, кожных манифестациях, профилактики гестационных осложнений (2++).

Рекомендуется назначать метформин при НТГ, отсутствии эффекта от модификации образа жизни, при СД 2 типа (1+++).

Предлагается рассматривать метформин как 2-ю линию терапии при нарушениях менструального цикла, отсутствии эффекта от или непереносимости КОК, с целью профилактики синдрома гиперстимуляции в программах ВРТ (2+++).

АНТИАНДРОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ КОК

Прямое антиандрогенное действие гестагенов (конкурентная блокада рецепторов)

Уменьшение активности 5^α-редуктазы под действием гестагенов

Уменьшение синтеза тестостерона в яичниках (антигонадотропный эффект) гестеганов

Уменьшение андрогензависимых симптомов

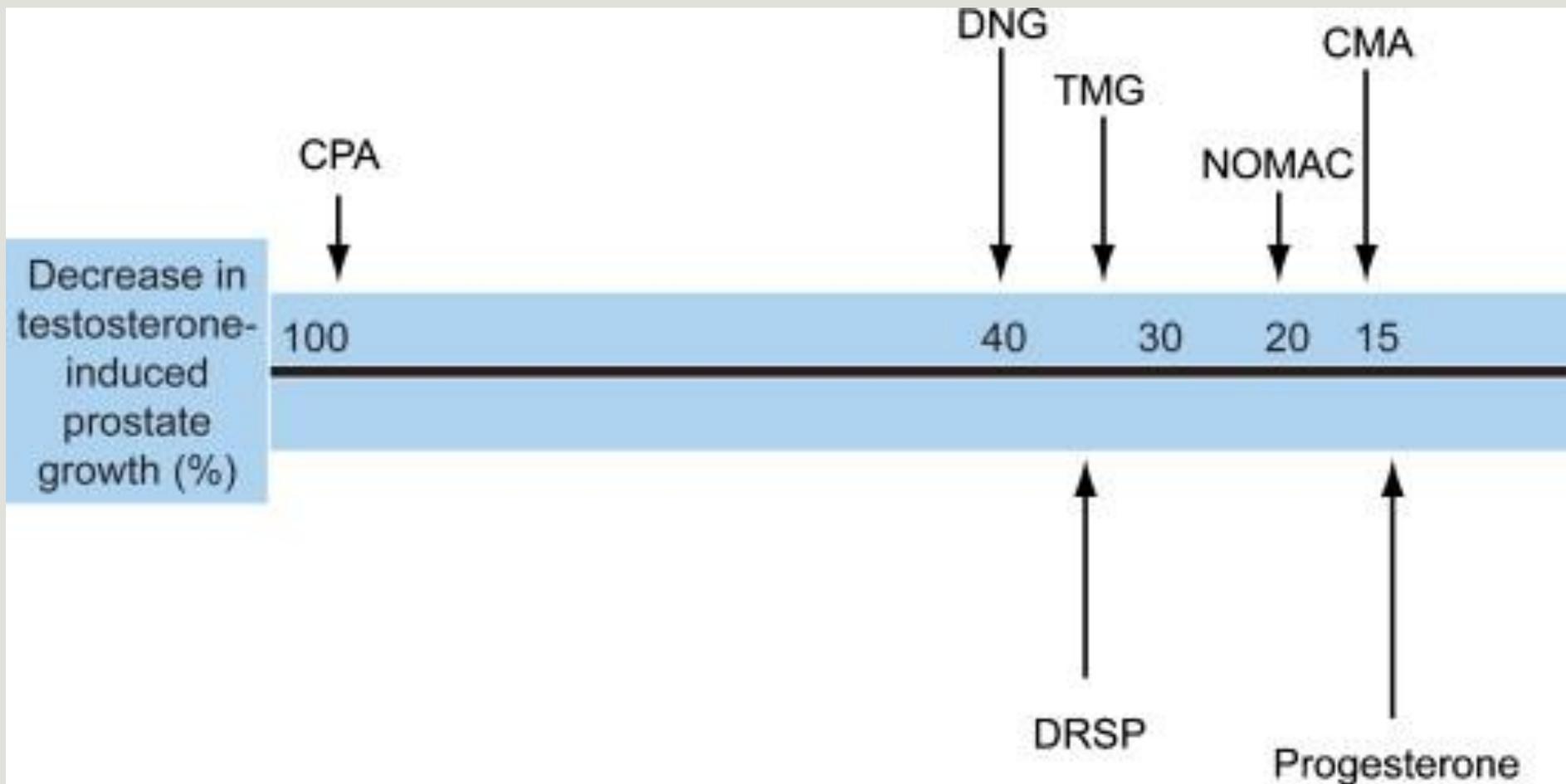
гестагены

Антиандрогенный эффект этинилэстрадиола (влияние на синтез ГСПС)

Как комбинированные оральные контрацептивы (КОК) снижают уровень андрогенов в крови?

- Снижают овариальную продукцию андрогенов, за счет подавления ЛГ;
- Увеличивают продукцию глобулина, связывающего половые стероиды, печенью за счет входящего этинилэстрадиола;
- Снижают продукцию андрогенов надпочечниками;
- Препятствуют связыванию андрогенов с рецепторами.

АНТИАНДРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОГЕСТАГЕНОВ



Преимущества дроспиренона в терапии СПЯ

- **прямой антиандрогенный эффект**, блокада рецепторов к тестостерону в органах-мишенях. Клинический эффект обусловлен несколькими взаимодополняющими механизмами.
- **метаболическая нейтральность**. Дроспиренон не нарушает углеводный и липидный обмен, что чрезвычайно важно для женщин с СПЯ.
- способность препятствовать задержке жидкости вследствие **антиминералокортикоидного эффекта**. Благодаря этому препараты с дроспиреноном хорошо переносятся, и не вызывает увеличения веса, что то особенно важно при длительном применении, которое необходимо у женщин с СПЯ.

СПЯ и Гипергомоцистеинемия

- ✓ У пациенток с СПЯ уровень гомоцистеина выше, чем у пациенток без этого заболевания.⁵
- ✓ При СПЯ уровень гомоцистеина повышен, особенно у женщин с избыточной массой тела.¹
- ✓ Гипергомоцистеинемия ассоциирована с гиперинсулинемией, которая, в свою очередь, часто встречается при СПЯ.²
- ✓ Наиболее тяжелые случаи обусловлены гомозиготными дефектами в генах, отвечающих за метаболизм гомоцистеина.³
- ✓ **Фолаты играют ключевую роль в обмене гомоцистеина.⁴**
- ✓ **Действие фолиевой кислоты на уровень гомоцистеина имеет прямой дозозависимый эффект.⁶**



СПЯ - синдром поликистозных яичников

1. Maleedhu P. Status of Homocysteine in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Feb, Vol-8(2):31-33
2. Priyanka M., VijayaBhaskar M., SharMa S.S.B., Praveen K kodumuri, Vasundhara D. Status of Homocysteine in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Feb, Vol-8(2):31-33
3. Brustolin S., Giugliani R., Félix T.M. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2010; 43: 1-7
4. Lu NC et al. Effect of vitamin B12 and folate on biosynthesis of methionine from homocysteine in the nematode *Caenorhabditis briggsae* //Proc Soc Exp Biol Med. 1976 Apr;151(4):701-6.
5. Toulis KA, et.all. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2011 Nov-Dec;17(6):741-60.
6. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. Am J Clin Nutr. 2005 Oct;82(4):806-12.

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) – независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний



Мета-анализ : результаты

Снижение уровня гомоцистеина на 25% приводит к

- ✓ снижению риска ИБС на 11%
- ✓ снижению риска инсульта на 19%



Комбинированные оральные контрацептивы, фортифицированные Метафолином*



Состав:

- этинилэстрадиол (ЭЭ) 20 мкг
- дроспиренон 3 мг
- левомефолат кальция (Метафолин®) 451 мкг
- применяется в режиме 24/4
- 24 активные таблетки с Метафолином
- 4 таблетки только Метафолин



Состав:

- этинилэстрадиол (ЭЭ) 30 мкг
- дроспиренон 3 мг
- левомефолат кальция (Метафолин®) 451 мкг

применяется в режиме 21+7

***Теперь в упаковке 28 таблеток!
21 активная таблетка с метафолином
7- только с метафолином***

Андрогенная дермопатия

Шкала Ферримана-Голвея

(локализация оволосения в 11 областях тела и степень

выраженности в баллах от 0 до 4 в каждой области)

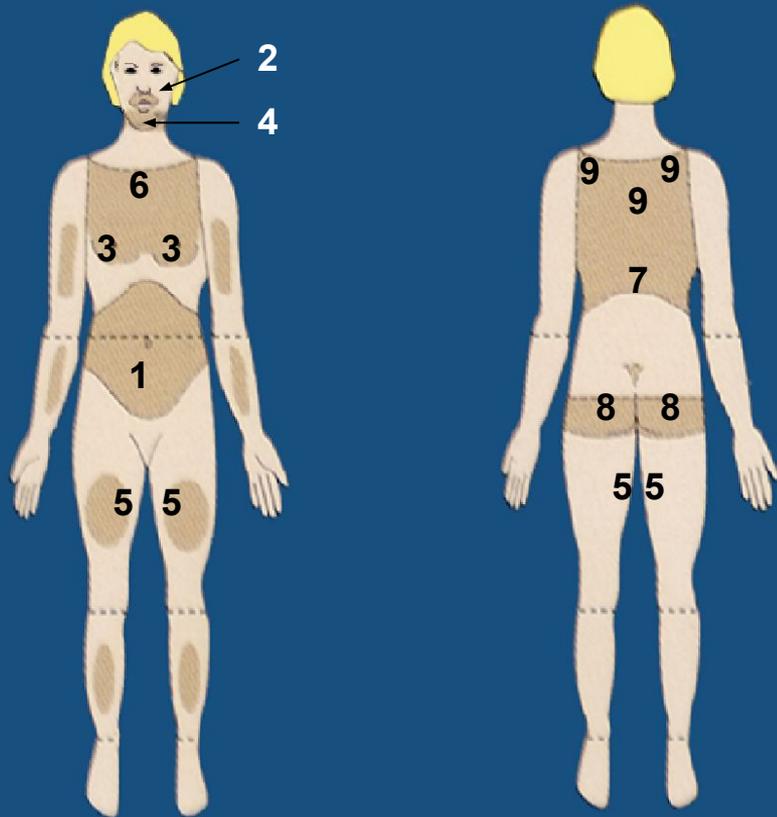
Сумма баллов во всех областях (гирсутное число) до 7

считается нормой, от 8 до 12 – пограничной, более 12 – избыточной для женщин славянок



Гирсутизм. Зоны оволосения у женщин

Оценка гирсутизма по Baron, 1974



Степень I - легкая

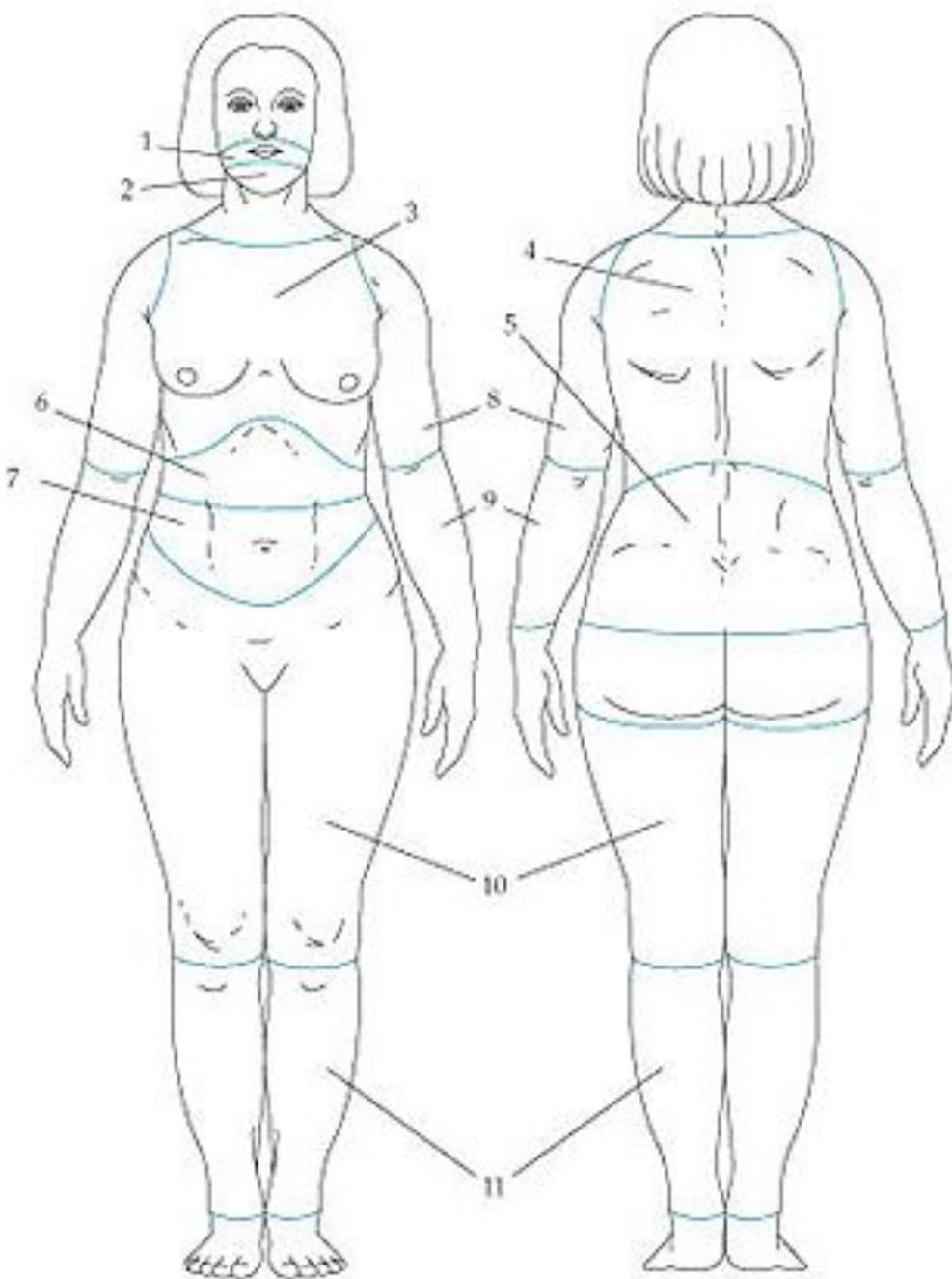
- 1 белая линия живота
- (2) над верхней губой
- (3) околососковая зона

Степень II - средняя

- 1, 2, 3 +
- 4 подбородок
- 5 внутренняя поверхность бедер

Степень III - тяжелая

- 1, 2, 3, 4, 5 +
- 6 грудь
- 7 спина вдоль позвоночника
- 8 ягодицы
- 9 лопатки



Site	Grade	Definition
1. Upper Lip	1	Few hairs at outer margin
	2	Small mustache at outer margin
	3	Mustache extending halfway from outer margin
	4	Mustache extending to midline
2. Chin	1	Few scattered hairs
	2	Scattered hairs with small concentrations
3. Chest	3 and 4	Complete cover, light and heavy
	1	Circumareolar hairs
	2	With midline hair in addition
	3	Fusion of these areas, with three-quarters cover
4. Upper Back	4	Complete cover
	1	Few scattered hairs
	2	Rather more, still scattered
	3 and 4	Complete cover, light and heavy
5. Lower Back	1	Sacral tuft of hair
	2	With some lateral extension
	3	Three-quarters cover
	4	Complete cover
6. Upper Abdomen	1	Few midline hairs
	2	Rather more, still midline
	3 and 4	Half and full cover
7. Lower Abdomen	1	Few midline hairs
	2	Midline streak of hair
	3	Midline band of hair
	4	Inverted V-shaped growth
8. Arm	1	Sparse growth affecting not more than one quarter of limb surface
	2	More than this; cover still incomplete
	3 and 4	Complete cover, light and heavy
9. Forearm	1, 2, 3, and 4	Complete cover of dorsal surface; 2 grades of light and 2 of heavy growth
	1, 2, 3, and 4	As for arm
10. Thigh	1, 2, 3, and 4	As for arm
11. Leg	1, 2, 3, and 4	As for arm

Гирсутизм

- Эндокринные нарушения
- Лекарственные препараты
- Нарушения в ЦНС
- Конституциональный
- Внешнее воздействие химических и физических факторов

Терапия акне, гирсутизма, аллопеции

При неэффективности ГК в течение 6 месяцев и более – комбинация с антиандрогенами:

- Спиранолактон (КБ D, FDA)
- ЦПА (КБ D, FDA)
- Флутамид (КБ D, FDA)
- Финастерид (КБ X, FDA)
- Кетоконазол (КБ C, FDA)

В виде монотерапии не рекомендуется – адекватная
контрацепция

Ципротерона ацетат

- Конкурентное связывание с АР и ↓ активности 5 α-редуктазы
- Самый сильный антиандроген в составе КОК
- Используется как монотерапия (андрокур), так и в комбинации с КОК
- С 1 по 15 д.м.ц. – по 10 мг
- ПЭ – снижение либидо, депрессия, феминизация плода мужского пола, увеличение массы тела, головные боли

Синдром поликистозных яичников /под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А.-М.:МИА, 2007.-с.242-272

Спиранолактон

- Антагонист альдостерона
- Антиминералокортикоидный эффект, конкурентная связь с АР кожи
- Подавляет активность 5 α -редуктазы
- Доза 100-200 мг/д
- Через 6 месяцев – эффективность 80% в устранении гирсутизма
- ПЭ – гиперкалиемия, артериальная гипотензия, НМЦ, ановуляция
- Феминизация плода мужского пола

Финастерид

- Конкурентный ингибитор 5 α -редуктазы, блокада превращения Т в ДГТ
- Для лечения идиопатического гирсутизма
- Доза 2.5 мг/д
- Менее эффективен чем спиронолактон
- ПЯ – гепатотоксичность, феминизация плода мужского пола

Флутамид

- Блокирует связь ДГТ с АР
- Доза 250-500 мг/д 6 месяцев и более
- Комбинация с кок более эффективна чем с финастеридом или спиронолактоном
- Дорого
- Не рекомендуется для рутинного лечения гирсутизма
- ПЭ – дозозависимость, гепатотоксичность - контроль АЛТ и АСТ, феминизация плода мужского пола

ТЕРАПИЯ ГИРСУТИЗМА ПОМИМО КОК

- Механическое удаление волос – наиболее эффективна фото и лазерная эпиляция.
- Из антиандрогенов препарат первой линии – спиронолактон.
- Эфлорнитина гидрохлорид (13,9% крем Ваника®, Эфлора®) – необратимо подавляет активность декарбоксилазы орнитина в коже.
- Кетоканазол®. Применяется по 1,5-2 таб. \сутки, 6 месяцев, гепатотоксичен, отсутствуют крупные исследования.

Андрогензависимая аллопеция



Шкала Норвуда



Шкала Людвиг

ТЕРАПИЯ АЛЛОПЕЦИИ

- 2% раствор миноксидила - Регейн.
- Производное флутамида – Эвкапил.
- Финастерид лосьон.
- Мезотерапия.
- Расческа HAIRMAX
- Трансплантация волос.

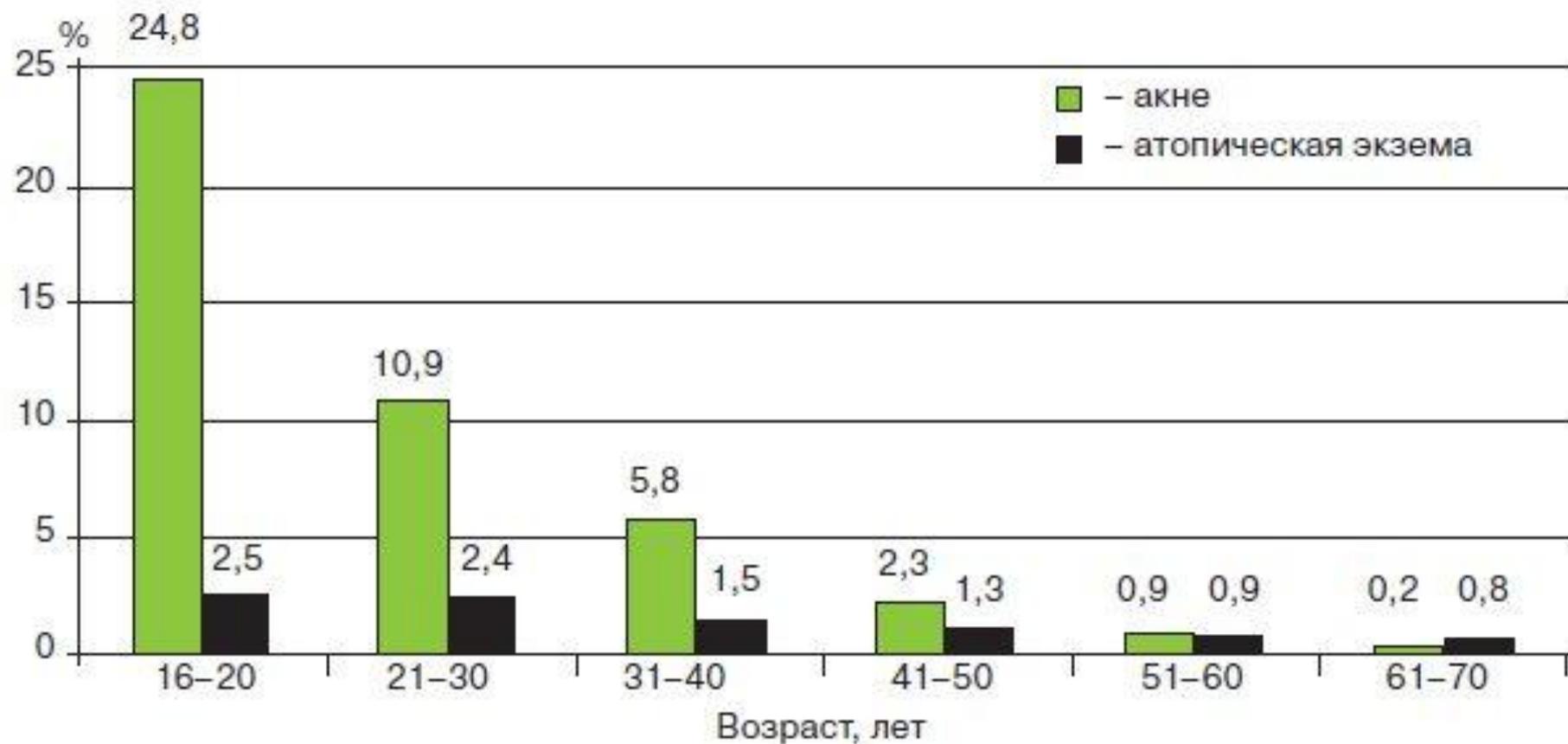


Акне



Себорея

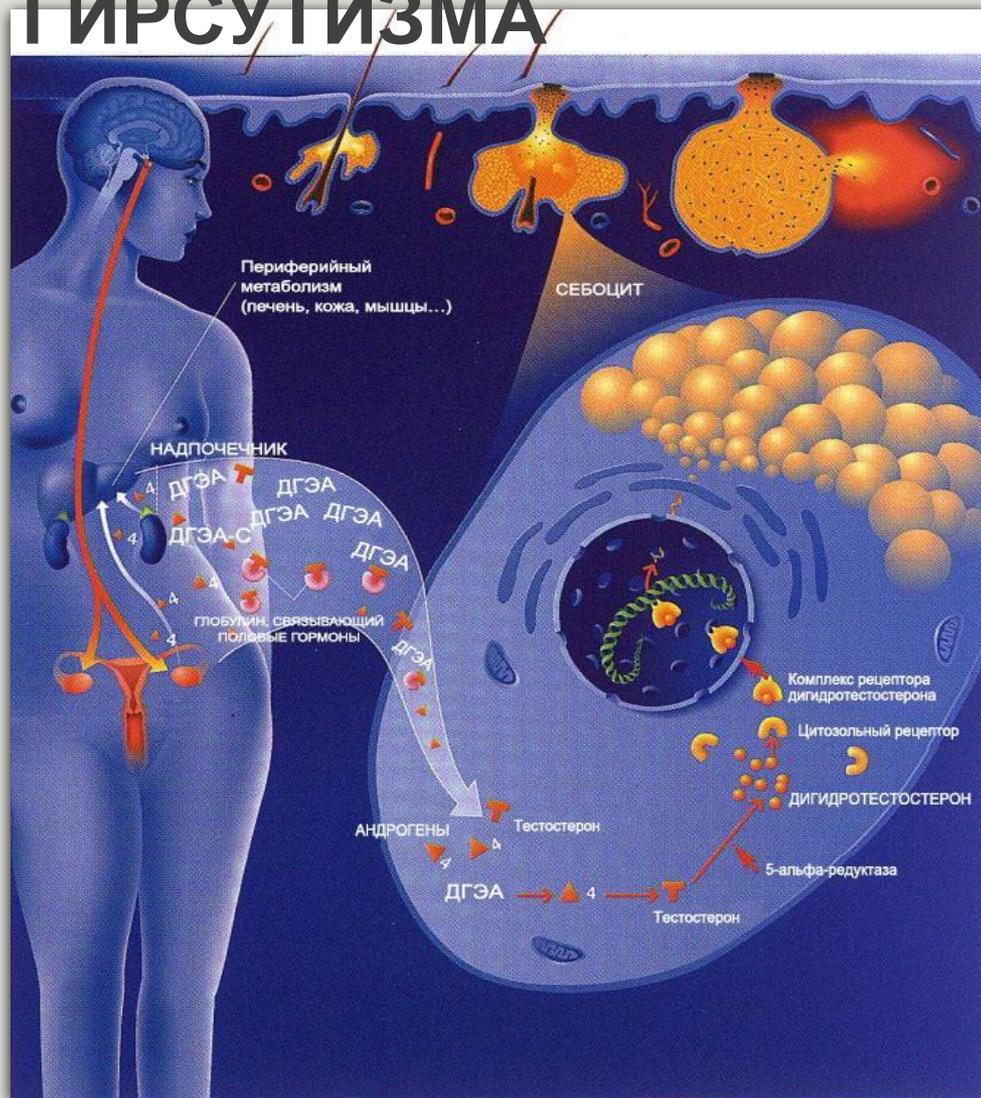
Рис. 1. Распространенность угревой сыпи в европейской популяции девушек и взрослых женщин в зависимости от возраста.



Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology* 2008; 217 (2): 169-72.

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ – КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА АКНЕ И ГИРСУТИЗМА

Андрогены
вырабатываются
местно в сальных
железах и
кератиноцитах
посредством
метаболизма DHEAS*



*DHEAS – дигидроэпиандростерон-сульфат

ТЕРАПИЯ АКНЕ ПОМИМО КОК

- Местные препараты.
- Терапия гастрита, синдрома раздраженного кишечника.
- Антибиотики (местно (Скинорен® гель, Далацин® гель, Зинерит®) и перорально).
- Ретиноиды (местно (ретиноевая мазь, ретин-А®) и перорально (Роаккутан®, Акнекутан®)). Рекомендованы вместе с КОК, поскольку обладают выраженным тератогенным действием и наступление беременности спустя месяц после завершения курса – это показание для прерывания беременности.
- Агонисты ГнРг в тяжелых случаях.

Acanthosis nigricans



HAIRAN syndrome:
HyperAndrogenic Insulin-Resistant Acanthosis
Nigricans
– 5H syndrome

Папиллярно-пигментная дистрофия кожи,
проявляющаяся гиперкератозом и
гиперпигментацией в области естественных
складок

ГА+ИР=волосатый синдром, R/Barbieri,
HAIR-синдром у 50% с СПКЯ
+A.N.=HAIR-AN-синдром, у 5%,
гиперинсулинемия



Осложнения беременности



Женщины с СПЯ имеют более высокий риск развития осложнений во время беременности (уровень В):

- гестационный диабет
- повышение АД
- преэклампсию и эклампсию.

Дети, рожденные женщинами с СПЯ в анамнезе, имеют более высокий риск заболеваемости и смертности (уровень В).

Осложнения беременности



Более $\frac{2}{3}$ случаев прерывание беременности у женщин с СПЯ наступает в I триместре (половина из них на сроке до 8 недель) беременности (вариант: неразвивающаяся беременность, анэмбриония). В I триместре может наблюдаться несоответствие между менструальным и сонографическим сроком беременности в связи с:

- Ограничением инвазивной способности трофобласта, на фоне увеличения Т (антипролиферативный эффект)
- Снижения Э2 и ХГ
- Образование ретрохориальной гематомы.

У пациенток с овариальной ГА часто отмечается предлежание хориона, так как имплантация происходит преимущественно в нижних отделах матки; II-й пик увеличения частоты самопроизвольных выкидышей 13–20 недель (истмико-цервикальная недостаточность). На более поздних сроках (24–26; 28–32 недели) возможно развитие плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития, в отдельных случаях приводящей к антенатальной гибели плода.

Осложнения родов



Несвоевременное излитие околоплодных вод (30,5%)

Аномалии родовой деятельности (19,3%).

Причем, из аномалий родовой деятельности слабость родовой деятельности встречалась наиболее часто (18,9%).

Гипоксия плода в родах развилась у 11,8% женщин

Высоки процент операций кесарева сечения, за счет:

- Отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза: поздний репродуктивный возраст, бесплодие или привычное невынашивание беременности
- Большой частотой фетоплацентарной недостаточности
- Повышенной частотой аномалий родовой деятельности в сочетании с гипоксией плода.

ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ ПРИ СПКЯ

- Изменение образа жизни, снижение массы тела.
- КОК на 2-3 месяца (ребаунд-эффект).
- Гестагены во 2 фазу цикла.
- Кломифена цитрат – терапия первой линии.
- Кломифена цитрат и метформин.
- Гонадотропины в низких дозах – терапия 2 линии.
- Лапароскопия, дреллинг яичников (лазерный\диатермокоагуляция) – терапия 2 линии.
- ВРТ – терапия третьей линии.
- Альтернативные методы – Летрозол®, Тамоксифен® (не лицензированы), IVF.
- Нужно исключать мужской, маточный и трубный фактор.

МЕСТО МЕТФОРМИНА В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

- Использование метформина при СПКЯ в качестве монотерапии и при комбинации с кломифена цитратом повышает частоту овуляции и ЧНБ, но не влияет на частоту родов живым плодом (ЧРЖП) – возможно, по той причине, что наступлением беременности, метформин нужно отменить.
- Добавление метформина к гонадотропинам может снизить их дозу, но влияние на ЧНБ неясно.
- Добавление метформина в программах ВРТ снижает риск СГЯ, повышает ЧНБ, но не влияет на ЧРЖП.

Предгравидарная подготовка

- Лечение СПКЯ+фолаты
- Коррекция метаболических расстройств
- Стимуляция овуляции
- Поддержка второй фазы

Лечение. Итог



При акне, себорее, гирсутизме, гиперандрогении, нарушении соотношения ЛГ/ФСГ, без ИР и ГИ, а также у больных без ожирения

0,035 мг ЭЭ/ 2 мг ципротерон ацетат по 1 таблетке с 1-го или 5-го по 21–25-й день менструального цикла в течение 3–6 мес. или в сочетании с ципротероном 10 мг с 5-го по 19-й день менструального цикла, реже 50–100 мг в сутки с 5-го по 14-й день цикла.

0,03 мг ЭЭ/ 3 мг дроспиренона (или **0,03 мг ЭЭ/ 3 мг дроспиренона** + [Кальция левомефолат]) по 1 таблетке с 1-го или 5-го по 21–25-й день цикла в течение 3–6 мес.

0,02 мг ЭЭ/ 3 мг дроспиренона (или 0,02 ЭЭ/ 0,3 дроспиренона + [Кальция левомефолат]) по 1 таблетке в непрерывном режиме (согласно схеме применения в течение 3–6 мес.)

спиронолактон 150–200 мг/сут. с 14-го по 26-й день менструального цикла

Флутамид (препарат используется для лечения акне и гирсутизма у женщин, пока не зарегистрирован в России)

Можно применять **КОК с низкоандрогенным гестагеном** (как вариант терапии)

УРОВЕНЬ ЗНАНИЙ ПРАВИЛ ДОРОЖНОГО ДВИЖЕНИЯ



truthfacts.com

Спасибо за внимание!