**Практическое занятие №3**

**1. Тема: Гиперандрогения у женщин.**

2. Цель: нау­чить сту­ден­тов ме­то­дам ди­аг­но­сти­ки гиперандрогении у женщин, изу­чить этио­ло­гию, па­то­ге­нез, кли­ни­ку и лечение гиперандрогении у женщин.

3. Вопросы для рассмотрения:

1.Определение понятия гиперандрогении у женщин;

2.Этиопатогенез развития гиперандрогении у женщин;

3.Клиника и диагностика гиперандрогении у женщин;

4.Лечение гиперандрогении у женщин;

4.Основные понятия темы:

Синдром гиперандрогении представляет собой достаточно обширную группу эндокринных заболеваний, которые возникают в силу весьма разнообразных патогенетических механизмов, но объединяются по принципу сходной клинической симптоматики вследствие избыточного количества и/или качества (активности) мужских половых гормонов в женском организме. Наиболее широко распространены следующие гиперандрогенные состояния.

* Синдром поликистозных яичников (СПКЯ):   
  а) первичный (синдром Штейна-Левенталя);   
  б) вторичный (в рамках нейроэндокринной формы так называемого гипоталамического синдрома, при синдроме гиперпролактинемии, на фоне первичного гипотиреоза).
* Идиопатический гирсутизм.
* Врожденная дисфункция коры надпочечников.
* Стромальный текоматоз яичников.
* Вирилизирующие опухоли.
* Другие более редкие варианты.

В большинстве случаев причины формирования этих заболеваний достаточно подробно изучены, и имеются специфические эффективные методы их коррекции. И тем не менее интерес ученых и клиницистов самых различных специальностей к проблеме гиперандрогении не иссякает. Причем объектом непрестанного и наиболее пристального внимания, особенно на протяжении последнего десятилетия, служит СПКЯ, называемый иначе синдромом гиперандрогенной дисфункции поликистозных яичников, склерокистозом яичников, синдромом Штейна-Левенталя. Столь пристальный интерес к этой проблеме оправдан.

Во-первых, лишь в 90-х гг. ХХ века удалось получить неопровержимые доказательства того, что СПКЯ представляет собой не только самое распространенное гиперандрогенное состояние (порядка 70–80% случаев), но и одно из наиболее часто встречающихся заболеваний эндокринной сферы у девушек и женщин детородного возраста. Если судить по многочисленным публикациям последних лет, впечатляет чрезвычайно высокий уровень частоты СПКЯ, которая составляет от 4 до 7% в популяции. Таким образом, примерно каждая 20-я женщина на различных этапах своей жизни — от младенчества до старости — последовательно сталкивается с разнообразными проявлениями данной патологии, причем со стороны не только репродуктивной сферы, но и множества других функциональных систем и органов.

Во-вторых, последнее десятилетие ознаменовано рядом событий и открытий, послуживших ключом к новому пониманию многих вопросов патогенеза СПКЯ [2, 3, 7–15, 22–25]. Это, в свою очередь, стало мощным толчком к стремительной разработке весьма оригинальных, эффективных и перспективных методик не только лечения и реабилитации уже сформировавшейся патологии, но и ее отдаленных гормонально-метаболических последствий, а также явилось основой для попытки создания превентивной программы действий, направленной на предупреждение развития болезни и ее многочисленных соматических осложнений.

Поэтому в настоящей статье особый акцент сделан прежде всего на проблемах диагностики и достижениях в терапии СПКЯ.

**Этиопатогенез**

Сравнительно недавно — в конце прошлого века — была предложена и обстоятельно аргументирована новейшая научная концепция о том, что в патогенезе СПКЯ принимают участие две взаимосвязанные составляющие:

* повышенная активность цитохрома Р-450С17альфа, определяющая избыточную продукцию андрогенов в яичниках/надпочечниках;
* гиперинсулинемическая инсулинорезистентность, ведущая к множественным дефектам в регуляции углеводного, жирового, пуринового и других видов обмена веществ.

Эти две составляющие сопряжены у одной и той же пациентки не случайным способом, а вполне закономер-но — через единый первичный механизм. Получено множество достаточно убедительных сведений о существовании при СПКЯ единой универсальной врожденной энзимной аномалии, которая определяет избыточное фосфорилирование серина (вместо тирозина), как в стероидогенных ферментах (17β-гидроксилазе и С17,20-лиазе), так и в субстратах β-субъединицы инсулинового рецептора (ИРС-1 и ИРС-2). Но при этом конечные эффекты такого патологического феномена различаются: активность ферментов стероидогенеза, в среднем, удваивается, что влечет за собой гиперандрогению, тогда как чувствительность к инсулину на пострецепторном уровне в периферических тканях почти вдвое снижается, что неблагоприятно отражается на состоянии метаболизма в целом. Более того, реактивный гиперинсулинизм, компенсаторно возникающий в ответ на патологическую резистентность клеток-мишеней к инсулину, способствует дополнительной чрезмерной активации андроген-синтезирующих клеток овариально-адреналового комплекса, т. е. еще больше потенцирует андрогенизацию организма женщины, начиная с детского возраста [22–25].

**Клиническая характеристика**

С точки зрения классической терминологии СПКЯ характеризуется двумя облигатными признаками: а) хронической ановуляторной дисфункцией яичников, определяющей формирование первичного бесплодия; б) симптомокомплексом гиперандрогении, имеющей отчетливые клинические (чаще всего) и/или гормональные проявления.

Наряду с этим новейшая модель патогенеза СПКЯ позволила существенно уточнить и расширить представления о «полном клиническом портрете» заболевания. Палитра его симптомов, наряду с описанными чикагскими гинекологами I. F. Stein и M. L. Leventhal почти 70 лет назад (1935) классическими признаками гиперандрогении, с учетом новейших представлений у большинства пациенток включает в себя разнообразные (дис)метаболические нарушения вследствие гиперинсулинизма, которые впервые были выявлены уже более 20 лет назад, благодаря пионерским работам исследователей G. A. Burghen соавт. (Мемфис, 1980). Из-за обилия столь принципиальных сдвигов в состоянии здоровья женщины с СПКЯ, клиническая картина данной сочетанной патологии (гиперандрогении наряду с гиперинсулинизмом) получила весьма образное и четкое отражение не только в высказываниях древнегреческого философа (см. эпиграф), но и в статьях современных авторов.

**Симптомы патологической андрогенизации**

Клиника гиперандрогении состоит из немногочисленных симптомов (всего около десяти признаков), но, в зависимости от тяжести процесса, общий облик больных может существенно различаться. И при СПКЯ, формирующемся за счет сравнительно невысокой гиперпродукции преимущественно не самых агрессивных андрогенов, обращает на себя внимание семиотика только гиперандрогенной дермопатии — без вирилизации. Это принципиально отличает его от случаев крайне тяжелой андрогенизации при вирилизирующих опухолях яичников и надпочечников, имеющих совсем иное нозологическое происхождение.

**Гирсутизм**— это не только признак СПКЯ, наиболее яркий и «броский», когда речь идет о врачебной диагностике, но и фактор, более всего травмирующий психику пациентки. Шкала Ферримэна-Голлвея позволяет в течение минуты оценить в баллах степень тяжести гирсутизма. Эта методика используется на протяжении уже более 40 лет и завоевала в мировой практике всеобщее признание. По шкале легко подсчитывается показатель так называемого гормонального числа (четырехбалльная оценка в девяти андроген-зависимых зонах). Оно отражает андрогенную насыщенность пациентки, как правило, намного точнее, чем показатель концентрации тестостерона в сыворотке крови, который доступен в отечественной лабораторной практике для измерения только в суммарном количестве — в виде общего тестостерона. Хорошо известно, что последний, даже при выраженной патологии, может оставаться в пределах референтной нормы (за счет снижения уровня биологически неактивной фракции гормона, связанной с транспортным белком ТЭСГ), тогда как результат визуальной скрининг-диагностики по гормональному числу Ферримэна-Голлвея заслуживает большего доверия, поскольку уже неоднократно была показана прямая корреляция величины данного маркера с концентрацией свободных андрогенов. Именно свободная фракция тестостерона и определяет тяжесть процесса, поэтому на практике гормональный балл оценки гирсутизма вполне может рассматриваться в качестве надежного «зеркала» гиперандрогении. В собственной работе мы давно пользуемся оригинальной градацией степени тяжести гирсутизма по гормональному числу: I степень — 4–14 баллов, II — 15–25 баллов, III — 26–36 баллов. Опыт показывает, что онкологическая настороженность врача должна быть предельно высокой в любом случае — даже в отсутствие вирильных знаков — особенно если женщина обращается к врачу с давним гирсутизмом III степени, а также и при II степени тяжести заболевания, быстро сформировавшегося за счет «галопирующего» течения болезни.

**Андрогенная алопеция** — надежный диагностический маркер вирильных вариантов СГА. Как и другие типы эндокринного облысения, она носит диффузный, а не очаговый (гнездный) характер. Но в отличие от облысения при других заболеваниях желез внутренней секреции (первичном гипотиреозе, полигландулярной недостаточности, пангипопитуитаризме и др.), андрогенной алопеции присуща определенная динамика. Как правило, она манифестирует выпадением волос в височных областях (битемпоральная алопеция с формированием симптомов «височных залысин» или «залысин тайного советника» и «вдовьего пика»), а затем распространяется на теменную область (париетальная алопеция, «плешивость»). Особенностями синтеза и обмена андрогенов в перименопаузальном периоде объясняется то, что до 13% женщин в этом возрасте имеют «вдовий пик» или более выраженные формы облысения в отсутствие других признаков СГА. С другой стороны, плешивость как грозный показатель тяжелого течения СГА чаще наблюдается и быстрее формируется (иногда опережая гирсутизм) именно в этой возрастной группе, что требует исключения андрогенпродуцирующей опухоли [6].

**Симптомы инсулинорезистентности и гиперинсулинизма**

* Классические проявления патологии углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе или сахарный диабет 2 типа). При СПКЯ сочетание гиперандрогении и инсулинорезистентности, названное R. Barbieri соавт. в 1988 г. синдромом HAIR (hyperandrogenism and insulin resistance), встречается чаще всего. Даже среди подростков с формирующимся СПКЯ инсулинорезистентность выявляется путем стандартного глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы примерно в трети случаев (преимущественно по типу НТГ), а в более старшем возрасте - более чем у половины пациентов (55-65%), причем к 45 годам частота диабета может составлять 7-10% против 0,5-1,5% в популяции ровесниц. Следует отметить, что недавно по результатам шести проспективных исследований именно у пациенток с СПКЯ и НТГ, впервые выявленном в молодом возрасте, четко доказана "акселерация" диабета. Особенно часто интолерантность к углеводам прогрессирует в сторону явной патологии у тех, кто достигает крайней степени ожирения и имеет отягощенный по диабету семейный анамнез (D.A. Ehrmannet al., 1999).
* Сравнительно редко (лишь в 5%) сочетание HAIR дополняется третьим элементом - наиболее типичной клинической стигмой инсулинорезистентности в виде acanthosis nigricans и обозначается как синдром HAIR-AN. Черный акантоз (acanthosis nigricans) - это папиллярно-пигментная дистрофия кожи, проявляющаяся гиперкератозом и гиперпигментацией (преимущественно на шее, в подмышечной и паховой областях). Особенно выражен этот признак на фоне крайних степеней ожирения, и, наоборот, по мере похудения и коррекции чувствительности к инсулину интенсивность акантоза ослабевает.
* Массивное ожирение и/или перераспределение подкожной жировой клетчатки по андроидному типу (абдоминальному типа "яблока"): индекс массы тела более 25 кг/мІ, окружность талии более 87,5 см, а ее отношение к окружности бедер более 0,8.
* Наличие в допубертатном анамнезе изолированного пубархе - первого признака дебюта андрогенизации в виде полового оволосения до начала эстрогенизации грудных желез, особенно в сочетании с дефицитом массы тела при рождении.

**Лабораторно-инструментальная диагностика**

Как это ни парадоксально, но, несмотря на колоссальный прорыв теоретической медицины в понимании молекулярно-биологических и генетических механизмов развития СПКЯ, в мире до сих пор так и не принято согласованного решения о критериях диагностики СПКЯ, а единственным документом, хотя бы отчасти регламентирующим процесс обследования и призванным скорее предотвратить гипердиагностику заболевания, чем обеспечить его выявление на ранних стадиях, являются рекомендации Национального института здоровья США, принятые на конференции в 1990 г.

Согласно этому документу, которым и поныне руководствуется абсолютное большинство исследователей, занимающихся данной проблемой, диагноз СПКЯ — это диагноз исключения. Для его верификации кроме наличия двух клинических критериев включения, о которых шла речь выше (ановуляция+гиперандрогения), необходим еще и третий — отсутствие других эндокринных заболеваний (врожденной дисфункции коры надпочечников, вирилизирующих опухолей, болезни Иценко-Кушинга, первичной гиперпролактинемии, патологии щитовидной железы). Полностью разделяя такую точку зрения, мы на протяжении последних 15 лет у каждой пациентки считаем необходимым завершать диагностику СПКЯ тремя дополнительными обследованиями. Это чрезвычайно важно не только и не столько для подтверждения диагноза, сколько для дальнейшего использования в качестве критериев при выборе дифференцированной терапии на индивидуальной основе. Речь идет о следующих исследованиях.

1. На седьмой–десятый день менструального цикла — «гонадотропный индекс» (ЛГ/ФСГ) >> 2, ПРЛ в норме или несущественно повышен (примерно в20% случаев).

2. На седьмой–десятый день менструального цикла на УЗИ выявляются характерные признаки:

* двустороннее увеличение объема обоих яичников (по нашим данным, более 6 мл/мІ площади поверхности тела, т. е. с учетом индивидуальных параметров физического развития по росту и массе тела на момент проведения УЗИ малого таза);
* овариальная ткань "поликистозного" типа, т. е. с обеих визуализируются по 10 и более мелких незрелых фолликулов диаметром до 8 мм, а также увеличение площади гиперэхогенной стромы мозгового вещества обоих яичников;
* яичниково-маточный индекс (средний объем яичников/толщина матки) > 3,5;
* утолщение (склероз) капсулы обоих яичников.

3. Лабораторные знаки инсулинорезистентности:

* повышение базального уровня (натощак) уровня инсулина в сыворотке крови или увеличение расчетного глюкозо-инсулинового индекса HOMAIR.

Однако в апреле 2003 г. экспертами американской Ассоциации клинических эндокринологов разработан новый документ, согласно которому решено переименовать комплекс клинико-биохимических нарушений, известный с 1988 г. как (дис)метаболический синдром Х, в синдром инсулинорезистентности. А при его верификации предложено ориентироваться не на гормональные индикаторы, а на суррогатные биохимические параметры [26].

**Идентификация синдрома инсулинорезистентности**

* Триглицериды >150 мг/дл (1,74 ммоль/л).
* Холестерин липопротеидов высокой плотности у женщин < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л).
* Артериальное давление > 130/85 мм рт. ст.
* Гликемия: натощак 110-125 мг/дл (6,1-6,9 ммоль/л); через 120 мин после нагрузки глюкозой 140-200 мг/дл (7,8-11,1 ммоль/л).

Завершая разговор о технологии диагностики СПКЯ в современной клинической практике, особо подчеркнем, что каждый из названных симптомов в отрыве от других никакого самостоятельного диагностического значения не имеет. При этом чем больше у одной и той же пациентки с гиперандрогенной дисфункцией яичников параклинических признаков из приведенного перечня, тем более обоснованной, оправданной, эффективной и безопасной будет попытка эндокринолога/гинеколога применить новые технологии и современные протоколы для дифференцированного лечения.

**Лечение**

Индивидуальная тактика ведения пациенток с СПКЯ нередко зависит не только от установленного нозологического варианта патологии, но и от ситуации в семье, где планируется беременность. С учетом этого терапию СПКЯ условно можно разделить на две группы: базовую — когда длительно выполняется комплексная реабилитационная программа и происходит планомерная подготовка молодой женщины к беременности, и ситуационную — когда по желанию пациентки неотложно решается вопрос о восстановлении фертильности.

**Базовая терапия**

Арсенал помощи пациенткам с СПКЯ представлен ныне большой фармакотерапевтической группой лекарственных средств, оказывающих специфические и принципиально отличные одно от другого воздействия на разные патогенетические звенья. Индивидуальный комплекс мероприятий разрабатывается с учетом наличия/отсутствия указаний на инсулинорезистентность, образа пищевого поведения и вредных привычек. Базовая терапия предусматривает два основных сценария лечения: а) для худых без гиперинсулинизма — антиандрогенные +/- эстроген-гестагенные препараты; б) для всех, имеющих избыточную массу тела, и для худых с инсулинорезистентностью — сенситайзеры инсулина в сочетании с мероприятиями по нормализации веса.

Наиболее ощутимым и значимым следствием открытия роли инсулинорезистентности в формировании СПКЯ стала новая терапевтическая технология с применением лекарственных препаратов, повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов. Следует сразу оговориться, что группа метформина и глитазонов показана хотя и абсолютному большинству пациенток, но не всем. Совершенно очевидно, что при отборе лиц, которым показана терапия инсулин-сенсибилизирующими препаратами, явное преимущество имеют женщины, удовлетворяющие критериям периферической рефрактерности к гормону.

Современные мощные системы поиска научно-медицинской литературы позволяют отслеживать появление новейших данных даже в отдаленных уголках планеты в течение нескольких недель после их появления в печати или во всемирной сети. С момента публикации в 1994 г. статьи коллектива авторов из Венесуэлы и США [29] о первом опыте применения метформина при СПКЯ прошло 10 лет. За эти годы появилось еще около 200 работ по данному вопросу. В большинстве из них представлены сведения о нерандомизированных, неконтролируемых и, как правило, малочисленных испытаниях. Такой уровень научного анализа не удовлетворяет современным жестким требованиям, предъявляемым к доказательной медицине. Поэтому исключительный интерес представляют публикации систематизированных аналитических обзоров и итоги метаанализа по сводным данным из аналогичных испытаний [24, 27, 28]. Подобные работы появились лишь в течение последнего полугодия, и их обсуждение важно как для практики, так и для развития теории. Сводку наиболее очевидных систематически воспроизводимых эффектов метформина при СПКЯ приводим ниже.

**Клинические эффекты**

* Улучшение менструальной функции, индукция спонтанной и стимулированной овуляции, повышение частоты зачатия.
* Снижение частоты спонтанных выкидышей, снижение частоты гестационного диабета, улучшение исходов беременности в отсутствие тератогенного эффекта.
* Уменьшение гирсутизма, угревых элементов, жирной себореи, других симптомов гиперандрогении.
* Снижение аппетита, массы тела, АД.

**Лабораторные эффекты**

* Снижение уровня инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1).
* Снижение уровня холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП, повышение концентрации ЛПВП.
* Снижение уровня андрогенов, ЛГ, ингибитора активатора плазминогена.
* Повышение уровня тестостерон-эстрадиол-связывающего глобулина, связывающего белка для ИФР-1.

Российским врачам разных специальностей наиболее знаком препарат Сиофор 500 и 850 мг (Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ), относящийся к группе сенситайзеров инсулина. Он стал привычным не только для эндокринологов (при терапии сахарного диабета 2 типа), но и для гинекологов-эндокринологов — именно с этого препарата началась история лечения СПКЯ сенситайзерами в нашей стране (М. Б. Анциферов соавт., 2001; Е. А. Карпова, 2002; Н. Г. Мишиева соавт., 2001; Г. Е. Чернуха соавт., 2001).

*Режим дозирования:* первая неделя = 1 табл. на ночь, вторая неделя = + 1 табл. перед завтраком, третья неделя = + 1 табл. перед обедом. Средняя суточная доза — 1,5-2,5 г.

*Длительность приема:* минимум шесть месяцев, максимум 24 месяца, средняя продолжительность — один год.

Перерыв/отмена в приеме препарата должны осуществляться в течение нескольких дней при любом остром заболевании и при проведении рентгеноконтрастных исследований по поводу других состояний (риск лактатоцидоза).

5.Рекомендуемая литература:

1.Аидинлик С., Кауфманн Дж., ЛахнитФиксон У., Ленерт Дж. Длительное лечение явлений анд рогенизации комбинацией антиандрогенэст роген (Диане35) // Планирование семьи. 1997. № 2. С. 29–33.

2.Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пищулин А.А. Синд ром гиперандрогении у женщин: Методичес кое пособие для врачей. М., 2006. С. 3–40.

3.Двуреченская О.В., Использование КОК для кор рекции гиперандрогении у женщин фертиль ного возраста: Дис. … канд. мед. наук. Красно дар, 2003.

4.Кузнецова И.В., Побединский Н.М. Новый ораль ный контрацептив – один из многих или пре парат с уникальными свойствами? // Гинеко логия. 2004. Т. 6. № 4. С. 195–197. 5.Монахов С.А., Иванов О.Л., Самгин М.А. Антиан дрогенная терапия акне у женщин // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2005. № 3. С. 66–70.

6.Самостоятельная работа ординаторов к занятию:

**а) Обязательная:** курация больных, работа с лекционным материалом, работа с учебниками, учебными пособиями, информационно-литературный поиск, подготовка реферата, доклада, подготовка к рубежному контролю

**б) Необязательная:** участие в конкурсе рефератов, защита рефератов, написание историй болезни.

Контроль самостоятельной работы: тестирование, собеседование, приём практических умений и навыков.