

а также на проведение сертифицированных циклов усовершенствования для врачей-эндокринологов. Данная работа успешно продолжается, что способствует повышению укомплектованности кадрами (врачами-эндокринологами) г. Екатеринбурга и Свердловской помощи.

СО РАЭ продолжает работать уже в течение 39 лет в режиме 6 заседаний в год. Это, в свою очередь, позволяет непрерывно совершенствоваться в своей профессии, оттачивать знания и умения, расширять врачебный кругозор, исключать и анализировать ошибки, работать в качестве экспертов при формировании стандартов оказания специализированной медицинской помощи пациентам.

Итоги 39-летней работы СО РАЭ сумели доказать свою значимость и эффективность. Нам следует продолжать развиваться, совершенствоваться и не забывать об истоках, а также о профессиональной роли нашего медицинского сообщества, как СО РАЭ. Тем более, что победа всегда там, где согласие.

ОТДЕЛЬНЫЕ МОМЕНТЫ СИНДРОМА ГИПЕРАНДРОГАМИИ (ВИРИЛЬНОГО СИНДРОМА)

Нечаева Д.В., Киселева Т.П., Сентюрина Л.Б.

*ГБОУ ВПО Уральский государственный
медицинский университет МЗ РФ,*

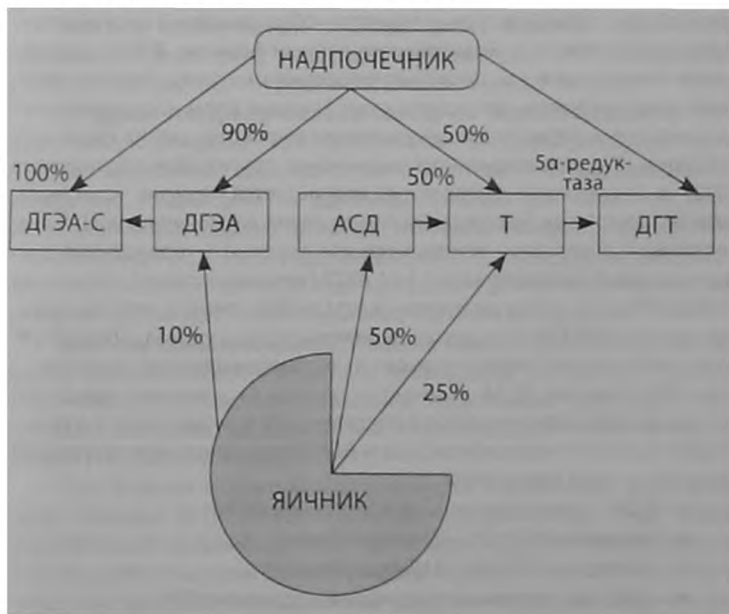
МАУ Городская клиническая больница №40, г. Екатеринбург

Синдром гиперандрогении (ГА) 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. Избыток андрогенов вызывает гиперандрогенное состояние, влияние которого на женский организм заключается в вирилизирующем и анаболическом действии мужских половых гормонов и сопровождается нарушением фолликулогенеза и овуляции, а также репродуктивной функции (Малышева О.Г. и др., 2011). Клинически проявляется несвойственным женскому организму признаками – гирсутизмом, угревой сыпью, себореей, андрогенозависимой алопецией, бирифонией, маскулинизацией фенотипа, гипертрофией и вирилизацией клитора.

Источником андрогенов в организме являются сетчатая зона коры надпочечников, клетки овариальной стромы, хилусные клетки и клетки внутренние теки яичников. Кроме того, андрогены образуются в результате периферического метаболизма стероидов в коже, печени, мышцах, адипоцитах. Основной андроген надпочечников – дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С); яичников - тестостерон и андростендион. В физиологических условиях андрогены выполняют роль анаболических факторов. (Дедов И.И., М. И. Балаболкин, Е.И. Марова и др.,2000).

Термин «гиперандрогения» объединяет различные по патогенезу заболевания с общими клиническими симптомами. Но я хотела бы сделать акцент на синдроме гиперандрогении надпочечникового генеза.

Надпочечники – главная структура, синтезирующая ДГЭА (75 %) и его менее активный метаболит ДГЭАС (85 %). ДГЭАС подвергается постоянному гидролизу, тем самым поддерживая постоянный уровень ДГЭА в плазме крови. Имеется мнение, что на долю надпочечниковых стероидов в общей концентрации андрогенов в плазме приходится почти 95 % ДГЭАС, 90 % ДГЭА, около 30 % андростендиона и только 5 % тестостерона. (Малышева О.Г. и др.2011).



Причины гиперандрогении надпочечникового генеза:

- Врожденная дисфункция коры надпочечников
- Болезнь(синдром) Иценко-Кушинга
- Эктопированные АКТГ-продуцирующие опухоли
- Андростеромы (андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников)(Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И.,2000)

Наиболее частой причиной гиперандрогении надпочечникового генеза является врожденная дисфункция коры надпочечников, в 95 % случаев обусловленная снижением активности фермента 21-гидроксилазы, необходимого для синтеза кортизола и альдостерона [Балаболкин М И, 2002; Петеркова В.А, 2003; Дедов И.И., 2005; White P.C., Speiser P.W., 2000]. Частота ее неклассической формы достигает в общей популяции от 0,3 до 4 % (Дедов И.И, 2002, Петеркова В.А, 2003]

Врожденная дисфункция коры надпочечников. Врожденная дисфункция коры надпочечников – группа распространенных врожденных нарушений стероидогенеза, обусловленных дефицитом одного их пяти ферментов системы (StAR, P450c17, 3 β -YSD, P450c21, P450c11), участвующей в синтезе кортизола и минералокортикоидов. Дефект любого из пяти ферментов стероидогенеза заключается в частичной или полной потере активности, обусловленной многочисленными мутациями гена, кодирующего данный фермент. ВДКН - заболевание наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Патогенетический смысл термина «врожденная дисфункция коры надпочечников» заключается в избирательном угнетении выработки одних глюкокортикоидов при одновременном увеличении других. Для обозначения ВДКН в зарубежной литературе используется термин «congenital adrenal hiperplasia» («врожденна гиперплазия надпочечников»). В отечественной литературе встречаются два термина - «врожденная дисфункция оль/л проводят тест с 1-24 АКТГ (тетракозактидом) – наиболее информативный метод диагностики при любой степени недостаточности цитохрома P450c21 и других дефектов стероидогенеза. После определения базалкоры надпочечников» и «адреногенитальный синдром».

Образование ДГЭА в качестве одного из конечных продуктов синтеза в коре надпочечников с последующей конверсией его в тестостерон позволяет классифицировать ВДКН по наличию или отсутствию гиперпродукции андрогенов.

- ВДКН с гиперпродукцией андрогенов (95%)
- Цитохром P450c21 – 21-гидроксилаза
- Цитохром P450c11 – 11 β -гидроксилаза
- ВДКН со сниженной продукцией андрогенов(5%)

- StAR-белок
- Цитохром P450c17 α - 17 α -гидроксилаза
- 3 β -HSD

Стандартное определение базального уровня 17-гидроксипрогестерона и его нормальное значение позволяют уверенно исключить ВДКН, однако недостаточно информативны для исключения мягкой ферментативной недостаточности при неклассической форме ВДКН: незначительное повышение уровня адреналовых андрогенов, в том числе данного маркера. В синтезе андрогенов как в надпочечнике, так и в яичнике ключевую роль играет цитохром P450c17 α .

При двукратном определении базального содержания 17-гидроксипрогестерона в пределах 6-15нмольного уровня 17-гидроксипрогестерона вводят 0,125 мг 1-24 АКТГ и через 1 ч определяют стимулированный уровень 17 – гидроксипрогестерона.

Вариант данного теста – проба с 1-24 АКТГ с определением уровня 17-гидроксипрогестерона, кортизола, ДГЭА и тестостерона исходно и через 24 ч. Многократное повышение уровня 17- гидроксипрогестерона с одновременным несинхронным ответом и слабым повышением уровня тестостерона и ДГЭА свидетельствует в пользу ВДКН.

Методы молекулярной генетики имеют широкое клинической применение: выявление известных мутаций гена CYP21 позволяет уточнить причину ВДКН. (Дедов И.И., Мельниченко Г.А.,2013)

Синдром гиперкортицизма (синдром Иценко-Кушинга). Синдром гиперкортицизма – это заболевание, сопровождающееся появлением множества специфических симптомов и развивающееся вследствие воздействия на организм больших доз гормонов коры надпочечников(в первую очередь глюкокортикоидов). (Дедов И.И., Мельниченко Г.А.,2013) К эндогенному АКТГ - зависисмому гиперкортицизму относятся : болезнь Иценко-Кушинга и АКТГ-эктопированный синдром. (Дедов И.И.,Балаболкин М.И, Марова Е.И.и др.,2000)

Болезнь Иценко-Кушинга. Болезнь Иценко-Кушинга это заболевание, развивающееся вследствие повышенной продукции гормона коры надпочечников, обусловленной избыточной секрецией АКТГ клетками гиперплазированной или опухолевидной ткани гипофиза. (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013).

При болезни Иценко-Кушинга нарушен нормальный циркадный ритм секреции АКТГ. Отсутствие четкой сонхронизации секреторной динамической активности АКТГ не контролируется гипоталамусом и не поддается высоким концентрациям периферических глюкокортикоидов по принципу отрицательной обратной связи. Высокие концен-

трации АКТГ воздействуют на клетки коры надпочечников, вызывая их гиперплазию и гиперсекрецию глюкокортикоидов. Вследствие этого утрачивается и нормальный ритм секреции глюкокортикоидов. Содержание АКТГ и кортизола в плазме крови утром может быть в пределах нормы, а вечером всегда повышено. Вследствие избыточной продукции кортизола повышается суммарная суточная экскреция свободного кортизола с мочой. Хроническая гиперкортизолемиа подавляет секрецию кортиколиберина гипоталамусом и ингибирует продукцию АКТГ нормальными кортикотрофами, что приводит к их атрофии. (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013)

АКТГ-эктопированный синдром. АКТГ-эктопированный синдром – это классический паранеопластический синдром, который может быть связан с множеством солидных опухолей, в большинстве своем нейроэндокринной природы, включая агрессивные явные опухоли, такие как мелкоклеточный рак легкого (27%), скрытые опухоли, как, например, бронхиальный карциноид (21%). Гиперпродукция АКТГ усиливает в основном функцию пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, а избыточная выработка кортикостероидов обуславливает генез основных симптомов болезни: диспластического ожирения, трофических изменений кожи, артериальной гипертензии, кардиомиопатии, нарушения углеводного обмена, вторичного иммунодефицита, вторичного гипогонадизма, системного остеопороза, нефролитиаза с вторичным пиелонефритом, энцефалопатии, эмоционально-психических расстройств. (Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Добрева, 2012).

Андростерома. Андростерома – опухоль коры надпочечников, продуцирующая избыточное количество андрогенов. Эти достаточно редкие опухоли (1-3% всех новообразований надпочечников) выявляются во всех возрастных группах, но преимущественно у женщин в возрасте до 40 лет.

Нерегулируемая продукция андрогеной тканью опухоли обуславливает синдром раннего полового развития детей (у девочек по гетеросексуальному, а у мальчиков – по изосексуальному типу) и вирилизации у женщин.

Вирилизующие опухоли обычно имеют хорошо развернутую соединительнотканную капсулу. Эти новообразования могут достигать больших размеров и массы до 1 кг. Опухоли диаметром более 5 см почти всегда злокачественны. Возможно метастазирование в легкие, печень или другие органы. (Пантелеев И.В., Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. и др., 2000)

Клиническая картина. Клиническая картина гиперандрогении может варьировать от мягкой дефеминизации (мягкого гирсутизма без биохимических маркеров гиперандрогении) до выраженной вирилизации (вирильного синдрома). Симптомы гиперандрогении включают как типичное поражение волосяных фолликулов или сальных желез, так и репродуктивные нарушения (аменорею и бесплодие). Периферическими эффектами избытка андрогенов являются симптомы андрогензависимой дерматопии.

Акне – заболевание волосяных фолликулов и сальных желез вследствие закупоривания выводных протоков. Сохранение акне у женщин старше 20 лет может указывать на гиперандрогению. Одним из патогенетических звеньев возникновения акне является гиперандрогения. Заболевание может сопровождаться себореей – гиперпродукцией сальных желез под влиянием андрогенов избирательно на волосистой части головы, в области лица, на груди и на спине.

В физиологических условиях андрогены стимулируют не только функцию сальных желез, но и волосяных фолликулов, поскольку в дериватах кожи присутствуют рецепторы к андрогенам. Реакция волосяных фолликулов на андрогены зависит от их локализации: в лобной и теменной области длительный избыток андрогенов приводит к спазму сосудов, окружающих фолликулы, и затем к их гибели и формированию андрогенной алопеции. Андрогенная алопеция – надежный маркер тяжелой гиперандрогении и основание для поиска андрогенпродуцирующей опухоли яичников или надпочечников. В других участках тела избыток андрогенов вызывает развитие гирсутизма.

Гирсутизм – избыточный рост терминальных волос у женщин в андрогензависимых зонах – следствие длительной стимуляции избытком андрогенов волосяных фолликулов и превращения пушковых волос в терминальные (стержневые, жесткие, пигментированные). (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013)

Клиническая манифестация гирсутизма определяется наличием андрогенчувствительных волосяных фолликулов, число которых генетически детерминировано, примерно одинаково у мужчин и женщин и варьируется в зависимости от этнической принадлежности. Чувствительность к андрогенам дериватов кожи обусловлена не только наличием в них андрогеновых рецепторов, но и активностью фермента 5 α -редуктазы. (Е. Э. Гродницкая, М.А. Курцер, 2012)

Последние годы исследователями уделяется большое внимание ферменту 5 α -редуктазы, повышенная активность которого, полагают, и определяет андрогенный эффект в тканях-мишенях. (Малышева О.Г.

и др.2011) Так, под влиянием фермента 5 α -редуктазы тестостерон превращается в клетке в дегидротестостерон, андрогенная активность которого в 2 раза выше, чем тестостерона. В связи с этим от содержания 5 α -редуктазы зависят уровень самого активного андрогена дигидротестостерона и степень выраженности андрогенизации. Именно дигидротестостерон с наибольшим сродством связывается со специфическими цитоплазматическими рецепторными белками, в результате чего образуется андроген-рецепторный комплекс. (Роговская С.И., 2004)

Андрогеновый рецептор является ядерным рецептором, способным стимулировать транскрипцию андрогенрегулируемых генов при взаимодействии с ним тестостерона или дигидротестостерона. Его чувствительность к андрогенам может быть генетически детерминирована и зависит от длины высокополиморфной зоны, состоящей из различного числа повторов тринуклеотидов CAG в 1 экзоне. В нескольких исследованиях было показано, что укорочение ее длины ассоциировано с гирсутизмом. Активность 5 α -редуктазы увеличивается при воздействии факторов роста и андрогенов, в то время как эстрадиол и прогестерон способны ингибировать ее в коже лобковой области и гениталий. Тяжесть гирсутизма не всегда соответствует степени биохимической гиперандрогении. Данное несоответствие между уровнем андрогенов и степенью избыточного роста волос отражает разную индивидуальную чувствительность волосяных фолликулов к тестостерону (Дедов И.И., Мельниченко Г.А, 2013)

Гирсутное число Ферримана-Голлвея (Ferriman DM, Gallwey JD., 1961) используется для объективного определения степени гирсутизма у женщин. Расчет начинается с нуля (0), что соответствует отсутствию патологического роста волос в исследуемой зоне тела и заканчивается цифрой 4, которая соответствует максимальной степени роста волос. Для более объективной оценки тело разделено на 9 зон - губы, подбородок, грудь, живот, лобковая область, руки, ноги и спина. Гирсутное число соответствует сумме всех баллов в 9 зонах тела. Максимальное гирсутное число может быть 36 ($4 \times 9 = 36$). Именно так определяется Гирсутное Число Ферримана-Голлвея:

Гирсутное число (сумма)	Вид гирсутизма (предположения)
1-9	Конституциональный гирсутизм
10-16	Промежуточный период
17-40	Гирсутизм
41-44	Выраженный гирсутизм

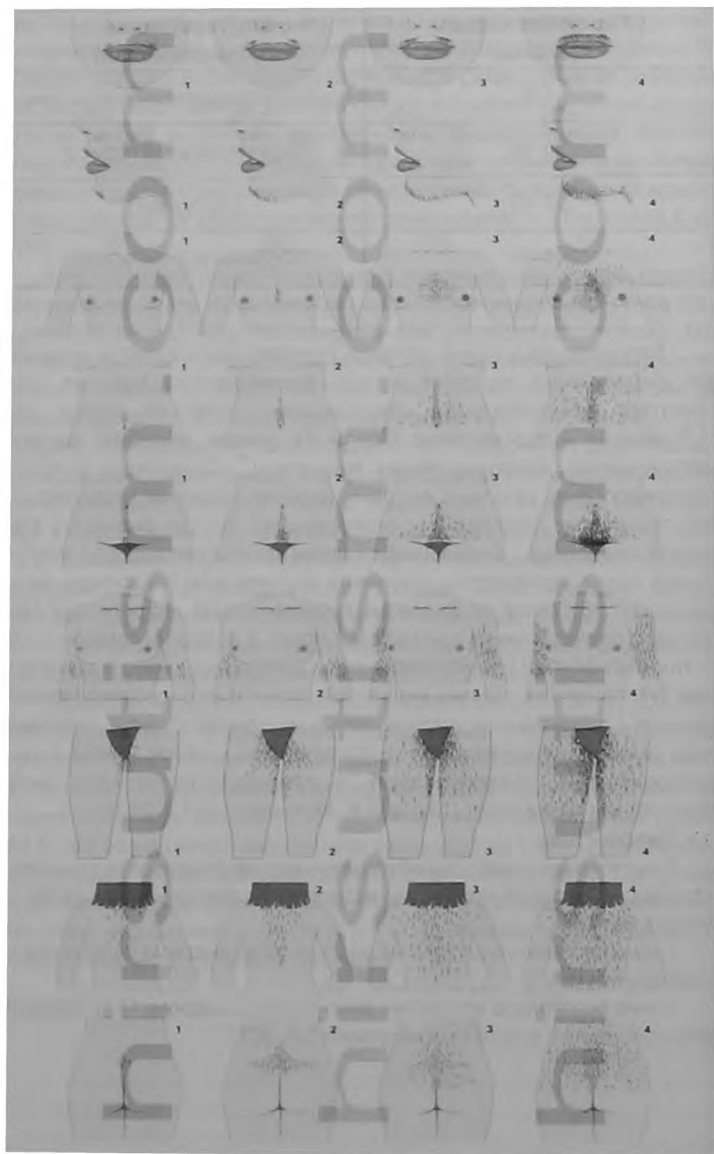
Вирилизация – явный признак значительного избытка андрогенов. Вирилизация включает в себя формирование мужских черт и быструю дефеминизацию. Вирилизацию отмечают менее чем у 1% женщин с гирсутизмом. Одной из причин являются опухоли надпочечников, продуцирующие андрогены. Опухолевая природа гиперандрогении связана с высоким уровнем секреции тестостерона. При прогрессии вирилизации олигоменорея быстро сменяется вторичной аменореей. Вирильный синдром проявляется любой комбинацией ярких клинических признаков: гирсутизмом (гирсутное число превышает 18 баллов по шкале Ферримана-Галвея), андрогенной алопецией с симметричным выпадением волос в лобной и теменной областях, барифонией (снижением тембра голоса), маскулинизацией фигуры (увеличением объема мышечной ткани и перераспределением жировой с характерным увеличением в ягодичной области, уменьшением размера молочных желез), увеличением клитора (более 1 см - клитаромегалия, свидетельствует о длительности тяжелой гиперандрогении более года). (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013).

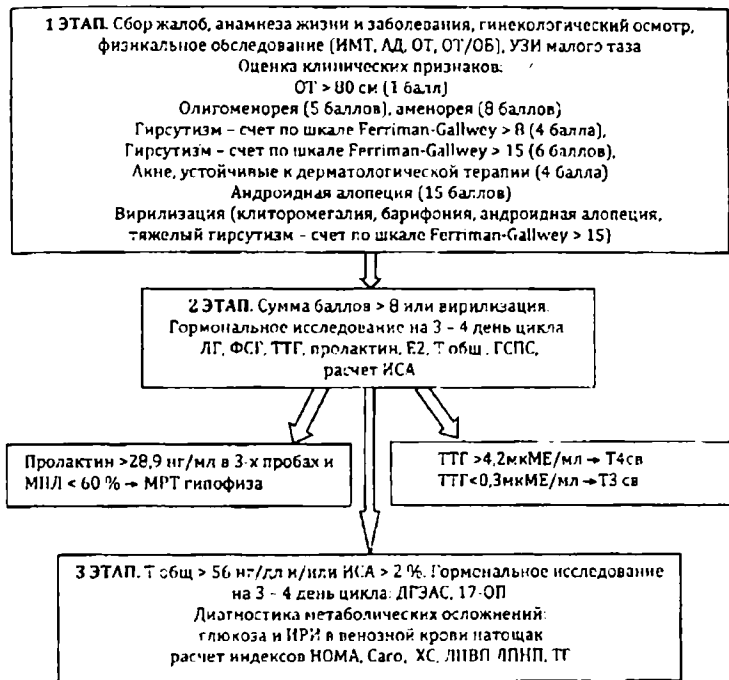
Диагностика.

Симптомы вирилизации обуславливают необходимость уточнить источник избыточной продукции андрогенов с помощью визуализирующих методов.

Схема поэтапного алгоритма диагностики синдрома ГА у женщин репродуктивного

Схема поэтапного алгоритма диагностики синдрома ГА у женщин репродуктивного возраста (Дмитриади Т.А., 2011,)





Определение содержания половых гормонов целесообразно проводить в раннюю фолликулярную фазу на 5-7-й день менструального цикла. Для исключения гиперандрогении можно ограничиться определением содержания общего тестостерона, ДГЭА, ГСПГ, ФСГ, ЛГ, 17-гидроксипрогестерона.

1. Неклассическая форма ВДКН, обусловленная дефицитом цитохрома P450c21, подразумевает высокий уровень 17-гидроксипрогестерона (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013) и повышение уровня ДЭА-С, андростендиона. Для сольтеряющей формы типично повышение ренина плазмы, что отражает дефицит альдостерона. Так же при классических формах повышен уровень АКТГ (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2014).

Для диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) в настоящее время стали широко использоваться методы молекулярной генетики, позволяющие выявить диагностически значи-

мые мутации гена *CYP21P*, приводящие к дефициту фермента 21-гидроксилазы. Для подтверждения или исключения надпочечникового компонента гиперандрогении в научной литературе имеется обоснованная позиция авторов, ограничивающих гормональные исследования определением только уровня ДГЭАС, т.е. без параллельного определения еще и содержания 17- α -гидроксипрогестерона (17-ОН-ПГ). Это объясняется тем, что последний, будучи прогестином, является косвенным маркером надпочечниковой гиперандрогении, ассоциируемой в основном лишь с ВДКН. В отличие от этого ДГЭАС, относящийся по структуре и биологическим функциям к андрогенам, при увеличении его уровня в крови прямо подтверждает усиление андрогенпродуцирующей функции надпочечников. (Малышева О.Г. и др., 2011).

2. При наличии у пациента симптомов синдрома Кушинга необходимо провести малую дексаметазоновую пробу. В первый день в 8-9 ч. Утра пациент проверяет уровень кортизола в сыворотке крови. В 24 ч. Этого же дня пациент принимает внутрь 1 мг дексаметазона. В 8-9 ч. Следующего дня у пациента опять проверяют уровень кортизола в сыворотке. В норме уровень кортизола снизится более чем в 2 раза (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В, 2014).

3. Большая десаметазоновая проба проводится, когда должного подавления уровня кортизола не произошло. Отличается она от малой только уровнем дексметазона 8 мг. При болезни Кушига после приема дексаметазона происходит снижение уровня кортизола более чем на 50%, при кортикостероме и эктопированном АКГГ-синдроме указанного снижение уровня кортизола не происходит (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В, 2014).

4. При андростероме содержание тестостерона и ДГЭА в крови возрастает в десятки раз. Экскреция 17 гидроксипрогестерона и содержание кортизола в крови, как правило, остаются в норме. (Пантелеев И.В., Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И., и др., 2000)

Лечение. Решение всего комплекса перечисленных выше проблем, возникающих при диагностике и лечении гиперандрогении у женщин – это кропотливый и длительный процесс.

Основным методом коррекции гиперандрогении служит применение глюкокортикоидных гормонов. При недостаточности P450c21, связанной с дефицитом продукции кортизола, это заместительное лечение (Малышева О. Г. и др., 2011). Дозу глюкокортикоидов подбирают с учетом физиологического уровня секреции кортизола. При выборе препарата учитывается возраст пациента. Пролонгированные аналоги глюкокортикоидов (преднизолон, дексаметазон), обладая высокой

активностью и выраженным АКГГ-супрессивным эффектом, вызывают и значительное торможение роста, поэтому их преимущественно использовать у взрослых. Преднизолон назначают в два приема (рано утром и вечером), доза составляет 3,0-3,5 мг/м² поверхности тела в сутки. При терапии дексаметазоном возможен однократный прием. (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013). Дексаметазон относится к длительно действующим синтетическим глюкокортикоидам. Этот препарат угнетает аденокортикотропную функцию гипофиза, не повышает артериальное давление и не вызывает образование отеков. При других формах надпочечниковой гиперандрогении применение кортикостероидов направлено на торможение кортикотропной функции гипофиза и является корригирующим. (Малышева О.Г. и др., 2011).

Ведущее место в коррекции этих состояний занимают современные комбинированные оральные контрацептивы (КОК), такие как донаторы эстрогенного и гестагенного компонентов. Пациенткам с признаками гиперандрогении целесообразно рекомендовать гормональные контрацептивы, содержащие гестаген с антиандрогенными свойствами. В значительной степени такими свойствами обладают препараты, в состав которых входят производные природного прогестерона — ципротерона ацетат и хлормадинона ацетат. Они не только подавляют продукцию андрогенов, но и оказывают выраженное локальное антиандрогенное действие. Целью их назначения при гиперандрогении является торможение секреции гонадотропинов и овуляции, подавление выработки эндогенных яичниковых гормонов в целом и андрогенов в частности. Комбинированный препарат, содержащий ципротерона ацетат, хотя и обладает контрацептивными свойствами, но согласно пересмотренной инструкции по применению отнесен к препаратам, предназначенным для лечения гиперандрогенных расстройств, поэтому в целях длительного применения как контрацептив неприемлем.