

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

**Доцент кафедры акушерства и гинекологии, к.
М.Н.**

Карпова Ирина Адамовна

Пубертатный период

Является критической, но важной фазой развития человека.

- Качество репродуктивной функции,**
- прогноз фертильности,**
- социальная адаптация,**
- соматическое здоровье у взрослого поколения**
во многом зависят от полноценности и благополучия течения периода пубертата.



Гиперандрогенией

Состояние, которое развивается вследствие избытка мужских половых гормонов - андрогенов.

В женском организме

- ▣ **ростом волос на лице и теле по мужскому типу - гирсутизм,**
 - ▣ **угревой сыпью,**
 - ▣ **себореей,**
 - ▣ **выпадением волос,**
 - ▣ **огрубением голоса,**
 - ▣ **гипертрофией клитора,**
 - ▣ **маскулинизацией фенотипа.**
-



Андрогенная алопеция

- ▣ **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.).**
 - ▣ **Манифестируется выпадением волос в височных областях (бitemпоральная алопеция с формированием симптомов «височных залысин»), а затем распространяется на теменную область (париетальная алопеция, «плешивость»)**
-



Источником андрогенов в организме женщины

□ **Надпочечники**

□ **Яичники**

Периферического метаболизм

□ **в печени,**

□ **мышцах,**

□ **коже,**

□ **жировой ткани.**



Основные андрогены надпочечников

- Дигидроэпиандростерон (ДГЭА)
- Дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С)

ОСНОВНЫЕ АНДРОГЕНЫ ЯИЧНИКОВ

- Тестостерон
- Андростендион

**В физиологических условиях андрогены
выполняют роль анаболических факторов.**



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.



СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

- ▣ **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 яичников и надпочечников.**



СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

- ▣ 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.
-



СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

- ▣ **Может быть обусловлен побочным действием отдельных препаратов, таких как фенитоин, пеницилламин, diaзоксид, миноксидил, циклоспорин, глюкокортикоиды и пр**
 - ▣ **При нарушениях менструального цикла по типу олигоменореи, аменореи и маточных кровотечений, , дисменореей, нервной анорексией**
 - ▣ **У больных с гипоталамическим синдромом периода полового созревания**
 - ▣ **С нарушением функции щитовидной железы**
-



СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

- ▣ **Ожирением, сахарным диабетом**
- ▣ **У больных с патологией печени и желчевыводящих путей**
- ▣ **С дефицитом витаминов, минералов и микроэлементов**
- ▣ **Порфирией и дерматомиозитом**
- ▣ **С хроническими заболеваниями почек и дыхательной системы**
- ▣ **На фоне туберкулезной интоксикации**



Типы гиперандрогений

- ▣ гипоталамо-гипофизарный (идиопатический),
- ▣ яичниковый
- ▣ надпочечниковый.



Повышение уровня активных андрогенов

- Может возникнуть как результат генетических мутаций, но проявиться к периоду полового созревания
- Может оказаться следствием неполноценности развития центральных и периферических звеньев репродуктивной системы
- Может явиться отражением прогрессирующего роста гормонпродуцирующих клеток яичников, надпочечников, гипофиза и гипоталамических структур



Повышение уровня активных андрогенов

- **Может быть проявлением повышенной чувствительности волосяных фолликулов к андрогенам и их активным метаболита**
- **Может оказаться нарушение механизмов, обеспечивающих связывание эстрадиола и тестостерона с белковыми соединениями, транспортирующими и нейтрализующими половые стероиды (глобулины и альбумины, связывающие половые гормоны - ССГ)**



Период адренархе

- В ряде случаев повышенный рост волос может появиться в 6-8 лет, т. е. в период адренархе, когда происходит физиологическое увеличение содержания 17-гидроксипрогестерона, ДЭА и его сульфата, а затем и андростендиона при достаточно стабильном уровне тестостерона.
- Повышение андрогенпродуцирующей активности у девочек 6-8 лет совпадает с увеличением общего объема яичников за счет возрастания массы стромальных и тека-клеточных их компонентов.
- Адренархе опережает повышение гонадотропинов примерно на 2 года и не связано ни с повышением чувствительности гонадотрофов к гонадотропин-рилизинг гормону (ГнРГ), ни с увеличением амплитуды и частоты ночных выбросов ЛГ.
- Адренархе в норме не проявляется половым оволосением, а создает предпосылки к появлению роста волос вначале на лобке, а затем в подмышечных областях



Преждевременное адренархе

- ▣ **Может служить первым маркером ряда метаболических нарушений, приводящих у половозрелых женщин к развитию метаболического синдрома.**
- ▣ **Основными составляющими этого синдрома у девочек пубертатного периода и у взрослых женщин являются гиперинсулинизм и инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперандрогения, гипертензия.**



Выраженную вирилизацию

Могут вызвать андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников

- ▣ **Синдром Кушинга, обусловленный аденомой или раком надпочечника**

Андрогенпродуцирующие опухоли яичников

- ▣ **Андробластома**
- ▣ **Липидоклеточная опухоль**
- ▣ **Гонадобластома**



Болезнь Иценко—Кушинга

- **Избыточная продукция АКТГ гипофизом (при базофильной аденоме гипофиза, черепно-мозговой травме, энцефалите). АКТГ вызывает повышенную продукцию гормонов коры надпочечников.**
- **Клиника: ожирение с преимущественным отложением жира в области лица (лунообразное багрово-красное лицо), шеи, верхней половины туловища и живота; непропорционально худые конечности. На коже живота, молочных желез, внутренней поверхности бедер заметны розово-пурпурные стрии, гиперпигментация половых органов и внутренней поверхности бедер, скудное оволосение на лобке; усиленный рост волос на лице, туловище, конечностях; артериальная гипертензия, полиурия, мышечная слабость, остеопороз, патологические переломы позвоночника и конечностей; головная боль, нарушение сна, повышенная раздражительность.**
- **Диагностика:**
- **1. Рентгенография турецкого седла (для исключения опухоли гипофиза).**
- **2. Определение полей зрения.**
- **3. Исследование экскреции 17-ОКС и 17-КС в моче, в крови ↑ кортизола, ↑ 17-ОН прогестерона, ↑ ДГЭАС-сульфата.**
- **4. Гормональные пробы с дексаметазоном и преднизолоном (для исключения опухоли коркового вещества надпочечников).**
- **Лечение. Применяют препараты, блокирующие выработку АКТГ: хлоракон 0,5 г 4 раз/сут., дифенин 0,2 г 3 раз/сут**

Синдром Иценко-Кушинга

- Характеризуется избыточной продукцией глюкокортикоидов и андрогенов корой надпочечников при наличии ее опухоли.
- Клиника: гипоменструальный синдром, переходящий в аменорею; ожирение с преимущественным отложением жира в области лица, шеи, верхней половины туловища и живота; непропорционально худые конечности; гипертрихоз; розово-пурпурные стрии на коже живота, молочных желез, внутренней поверхности бедер; артериальная гипертензия; полиурия; мышечная слабость; остеопороз.
- Диагностика: исследование экскреции 17-ОКС и 17-КС в моче, в крови ↑ кортизола, ↑ 17-ОН прогестерона, ↑ ДГЭАС-сульфата гормональные пробы с дексаметазоном и преднизолоном положительные.
- Лечение: хирургическое — полная или частичная адреналэк-томия.

Гипотиреоз

- **Инфекционно-воспалительные, аутоиммунные процессы в щитовидной железе, недостаток поступления йода в организм, приводящие к недостатку синтеза тиреоидных гормонов.**
 - **Наблюдается сухость кожных покровов, истончение волос, ломкость ногтей, нарушение сна, ожирение, плохая переносимость холода, отеки.**
 - **В основе ГА лежит существенное уменьшение продукции глобулинов, связывающих половые стероиды (ГСПС).**
 - **Вследствие снижения уровня ГСПС возрастает скорость превращения андростендиона в тестостерон.**

 - **Диагностика: гормональные исследования — высокий уровень ТТГ, низкий — тироксина, трийодтиронина. Гиперхолестеринемия. Снижение показателей основного обмена.**

 - **Лечение. Проводится заместительная терапия тиреоидными гормонами. Эутирокс. Тиреоидин. L-тироксин.**
-



ГА на фоне НМЦ


- **Появление или усугубление гирсутизма, особенно у больных с олигоменореей и аменореей, может быть обусловлено гиперпролактинемией.**
- **↑ пролактина напрямую стимулирует стероидогенез в надпочечниках, поэтому у больных с аденомой гипофиза, как правило, существенно увеличено содержание ДЭА и ДЭА-сульфата при умеренной тестостеронемии.**



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СПКЯ

- Своевременный возраст менархе,
- нарушение менструального цикла с периода менархе в подавляющем большинстве по типу олигоменореи,
- гирсутизм и у более чем половины женщин — ожирение с периода менархе,
- первичное бесплодие,
- хроническая ановуляция,
- увеличение объема яичников за счет стромы и кистозных фолликулов по данным трансвагинальной эхографии,
- повышение уровня тестостерона,
- увеличение ЛГ и отношения ЛГ/ФСГ.


ПАТОГЕНЕЗ СПКЯ

- **В ПКЯ гиперандрогения является следствием:**
 - **Повышения уровня ЛГ в результате нарушения цирхорального ритма выделения ГнРГ и гонадотропинов, формирующегося в пубертатном возрасте, в период становления гормональной функции репродуктивной системы.**
 - **Возможной причиной являются генетические факторы.**
 - **Гиперстимуляция ЛГ нарушает фолликулогенез в яичниках, формируется кистозная атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток, стромы и увеличением синтеза андрогенов.**
 - **В результате дефицита ФСГ, необходимого для синтеза энзимов, ароматизирующих андрогены в эстрогены, происходит накопление андрогенов и дефицит эстрадиола.**
-
- 

ПАТОГЕНЕЗ СПКЯ

- ▣ **В ПКЯ гиперандрогения является следствием:**
- ▣ **Важным механизмом гиперандрогении является характерная для СПКЯ инсулинорезистентность (ИР) – уменьшение утилизации глюкозы в организме.**
- ▣ **В результате возникает компенсаторная гиперинсулинемия.**
- ▣ **Поскольку имеется дефект рецепторов инсулина, его действие реализуется через рецепторы ИПФР-1.**
- ▣ **Инсулин и ИПФР-1 способствуют усилению ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в тека-клетках и строме, а также стимулируя выброс ЛГ.**

ПАТОГЕНЕЗ СПКЯ

- **В ПКЯ гиперандрогения является следствием:**
 - **Увеличение концентрации свободного биологически активного Т за счет уменьшения образования ПССГ.**
 - **Синтез ПССГ уменьшается вследствие снижения уровня эстрадиола и гиперинсулинемии.**
 - **Определенная роль принадлежит жировой ткани.**
 - **При ожирении нарушается толерантность к глюкозе по диабетогенному типу. Развивается инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия.**
 - **Вследствие этих метаболических нарушений усиливается синтез андрогенов в адипоцитах (жировых клетках) и соответственно превращение (ароматизация) тестостерона в эстрадиол и андростендиона в эстрон. Этот процесс имеет автономный характер, не зависит от гонадотропной стимуляции. Таким образом, жировая ткань является источником андрогенов и эстрогенов (в основном эстрона) внегонадного происхождения.**
- 

ВТОРИЧНЫЕ ПОЛИКИСТОЗНЫЕ ЯИЧНИКИ (ВПКЯ)

- К функциональной надпочечниковой гиперандрогении относится:**
 - неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников — дефект 21-гидроксилазы (АГС);**
 - системные заболевания, при развитии которых имеет место стимуляция сетчатой зоны коры надпочечников (кортиколиберин-эктопированные опухоли, болезнь Иценко—Кушинга, гиперпролактинемия, акромегалия).**
-



НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ

- ▣ Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, причем имеется связь отдельных его форм с определенными аллелями HLA, поскольку гены HLA и ген, кодирующий 21-гидроксилазу, локализованы на 6-й хромосоме.
 - ▣ Этим объясняется тот факт, что родственники, страдающие недостаточностью 21-гидроксилазы, обычно идентичны по HLA.
 - ▣ Существует несколько форм недостаточности 21-гидроксилазы:
 - ▣ классическая (при рождении определяются наружные половые органы промежуточного типа),
 - ▣ сольтеряющая и неклассическая, или поздняя (проявляется гетеросексуальным половым развитием, наступающим в обычные сроки).
-



НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ

- ❑ При недостаточности 21-гидроксилазы нарушается превращение 17-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол и прогестерона в 11-дезоксикортикостерон.
- ❑ Накопление 17-гидроксипрогестерона и прогестерона приводит к усилению секреции андрогенов.
- ❑ Поскольку развитие наружных половых органов зависит именно от их уровня, при классической форме недостаточности 21-гидроксилазы больные женского пола рождаются с наружными половыми органами промежуточного типа.
- ❑ У них увеличен клитор, частично сращены большие половые губы, имеется мочеполовой синус.
- ❑ Внутренние половые органы (матка, маточные трубы, яичники) имеют нормальное строение.

ЛЕЧЕНИЕ

- При врожденной гиперплазии коры надпочечников назначают препараты не образующихся гормонов.

Для подавления избыточной секреции АКТГ и уменьшения синтеза андрогенов корой надпочечников применяют лечебные суточные дозы преднизалона с учетом возраста:

- В среднем лечебная доза преднизалона составляет 5 мг/сут, дексаметазона — 0,5 мг в сутки.
 - Поскольку к преждевременному закрытию эпифизарных зон роста при этом заболевании могут привести как низкие, так и высокие дозы глюкокортикоидов, во время лечения необходимо тщательное наблюдение за скоростью роста и регулярное определение костного возраста.
-



Диагностика

- ▣ **Эффективность проводимого лечения ГА во многом обусловлена правильным диагностическим скринингом и выбором метода лечения**
 - ▣ **Общий анализ крови,**
 - ▣ **биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, холестерин, билирубин, триглицериды, глюкоза),**
 - ▣ **исследование гормонального профиля (ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ, 17ОН-прогестерон, тестостерон общ. и своб., ДГЭА-С, кортизол),**
 - ▣ **УЗИ органов малого таза.**
 - ▣ **Совместное ведение гинекологом, эндокринологом, дерматологом.**
-



ГА центрального генеза

- ❑ Препараты, оказывающие регулирующее и корректирующее действие на функцию гипоталамо-гипофизарной системы.
- ❑ Лечение следует начинать с ликвидации метаболических нарушений.
- ❑ Важно выполнение профилактических мероприятий, направленных на формирование стереотипа здорового питания и предупреждение набора избыточной массы тела.
- ❑ Сокращение в рационе продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов и насыщенных жиров приводит к нормализации углеводного и липидного обменов, а также к снижению уровня андрогенов.
- ❑ Общее количество жиров в сутки не должно превышать 30%.
- ❑ Положительный эффект оказывает включение в рацион свежих фруктов (абрикосы, киви), сухофруктов (урюк, курага), свежих овощей (репа, брюква).

ГА центрального генеза

- **Борьба с гиподинамией и поддержание нормальных росто-весовых соотношений с помощью регулярных физических упражнений — второй важный фактор профилактики инсулинорезистентности и немедикаментозной борьбы с проявлениями гиперандрогении.**
 - **Благоприятное действие физических нагрузок проявляется спустя месяц от их начала.**
 - **Важным моментом является соблюдение продолжительности сна в ночное время суток не менее 8 ч и исключение умственных и физических нагрузок в вечерние часы.**
-



ГА на фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, гипергликемии

- Препараты, способные повышать чувствительность тканей к инсулину.**
- Бигуанидов (метформин, буформин и др.) значительно улучшают чувствительность тканей к инсулину.**



ГА при опухолях ЦНС, яичников или надпочечников

- Устранение автономной продукции гормонов возможно хирургическим путем.**
- Желательно направлять девочек на плановую операцию на яичниках и надпочечниках в стационары, имеющих опыт эндоскопического оперативного вмешательства.**



СПКЯ

- ▣ **Клиновидную резекцию поликистозных яичников у девочек-подростков производить нецелесообразно, так как уменьшение объема клеток, продуцирующих андрогены, лишь временно устраняет гиперандрогению.**
- ▣ **Клиновидная резекция, демедуляция или каутеризация яичников у девушек возможны при неэффективности лечения в конце пубертатного периода, т. е. в возрасте 18 лет и старше, при желании иметь беременность.**



Антагонист альдостерона — спиронолактон (Верошпирон)

- Обладает антиандрогенным эффектом, блокируя периферические рецепторы и синтез андрогенов в надпочечниках и яичниках, снижая активность цитохрома P450c17.**
 - Подавляет активность фермента 5alpha-редуктазы, способствует снижению массы тела.**
 - Длительность лечения от 6 до 24 месяцев и более.**
 - При длительном приеме по 100 мг в день отмечается уменьшение гирсутизма.**
-



Аналог спиронолактона — дроспиренон

- ▣ Является производным 17alpha-спиролактона, фармакологические свойства которого представляют уникальную комбинацию прогестагенного, антиминералокортикоидного и антиандрогенного эффектов без эстрогенной, андрогенной и глюкокортикоидной активности**



Аналог спиронолактона — дроспиренон

- Дроспиренон в составе комбинированного контрацептива Ярина обеспечивает антиандрогенный эффект
 - Препарат Ярина, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, относится к комбинированным монофазным низкодозированным гормональным контрацептивам.
 - Антиандрогенная активность Ярины реализуется так же, как и у других КОК, т. е. связана с антигонадотропным эффектом эстроген-гестагенной комбинации.
-



Диане-35

- В каждой таблетке монофазного препарата с контрацептивным эффектом содержится 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетат.
 - Этинилэстрадиол в комбинации с прогестагеном повышает синтез ГСПС в клетках печени,
 - снижает секрецию тестостерона и андростендиона яичниками
 - и секрецию ДЭА и андростендиона надпочечниками.
 - Ципротерон ацетат обладает выраженными
-
- ▶ антиандрогенными свойствами.

Андрокур-10

- **Для усиления центрального и периферического действия у больных с гирсутизмом при яичниковых формах гиперандрогении предлагается комбинировать Диане-35 с препаратом Андрокур-10, содержащим в каждой таблетке 10 мг ципротерона ацетата и назначаемым с 1 по 15 дни цикла приема Диане-35**



Диеногест

- Прогестаген IV поколения - производный 19-нортестостерона, обладающий антиандрогенной активностью (входит в состав КОК Жанин).
 - С точки зрения антиандрогенного эффекта важно, что диеногест, в отличие от <классических> производных 19-нортестостерона (норэтистерон, левоноргестрел, дезогестрел),
 - не связывается в крови с транспортным белком, переносящим эндогенный тестостерон (ГСПС).
-

Дезогестрел

- Клиническим антиандрогенным эффектом обладают также КОК, содержащие в качестве гестагенного компонента III поколения «классические» 19-норстероиды (например, дезогестрел, входящий в состав КОК Марвелон, Мерсилон, Регулон, Новинет и Три-Мерси).
 - Выраженное антигонадотропное действие КОК, содержащих дезогестрел, проявляется нормализацией соотношения ЛГ и ФСГ,
 - уменьшением объема клеток, продуцирующих андрогены в яичниках,
 - улучшением биохимических условий жизнедеятельности фолликулов яичника.
-



Пролонгированные схемы КОК

- ▣ **В последние годы для усиления блокирующего действия КОК рекомендуются пролонгированные 63-дневные схемы КОК до 9-12 месяцев.**
- ▣ **Пациентки начинают прием КОК в 1-й день менструального цикла и продолжают прием без перерыва в течение 63 дней, т. е. 3 упаковки подряд.**



Длительность лечения

- ▣ Уменьшение угревых высыпаний, снижение сальности кожи и выраженности гирсутизма отмечаются уже спустя 2-3 месяца от начала приема КОК последнего поколения,**
- ▣ Но заметное замедление роста волос в гормонально зависимых областях тела отмечается лишь через 12 месяцев.**

