

# Гиперандрогения:

## Особенности диагностики и лечебной тактики в репродуктивный период

**01.12.15**

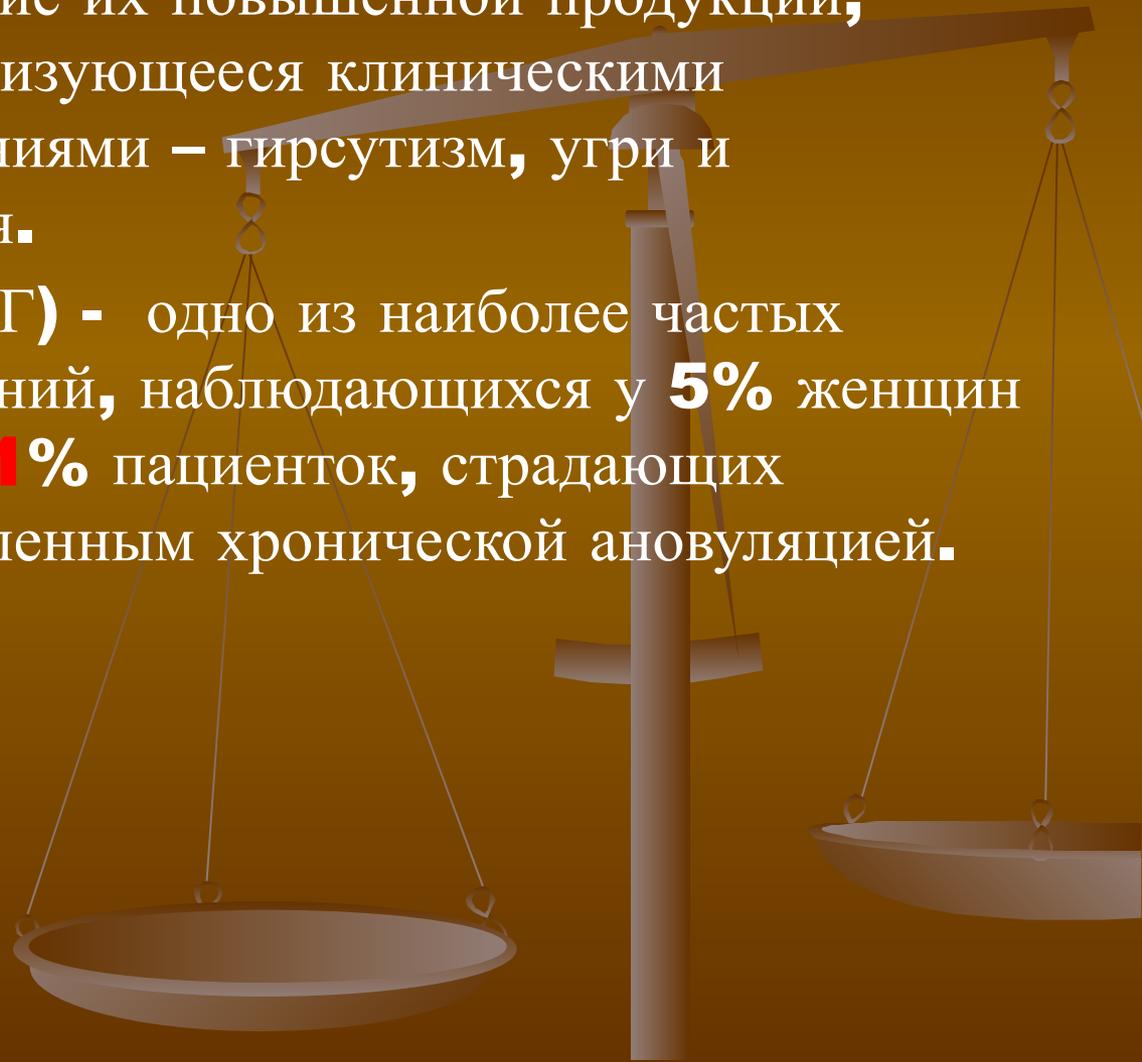
*Г.Екатеринбург*

*Л.Б.Сентюрина*



**Гиперандрогения** – увеличение содержания андрогенов в периферической крови вследствие их повышенной продукции, характеризующееся клиническими проявлениями – гирсутизм, угри и алопеция.

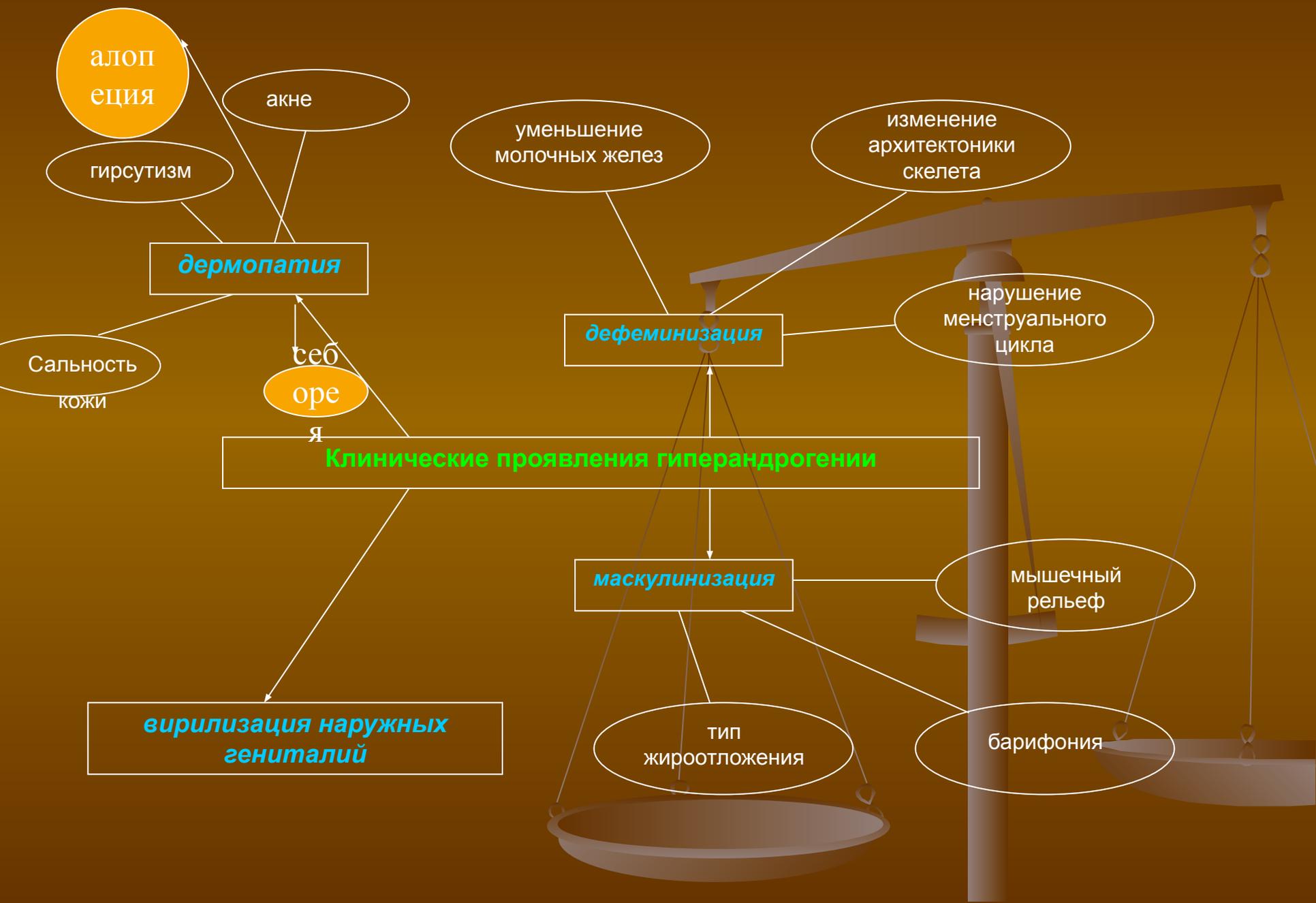
- **Гиперандрогения (ГАГ)** - одно из наиболее частых эндокринных нарушений, наблюдающихся у **5%** женщин в популяции и у **5-41%** пациенток, страдающих бесплодием, обусловленным хронической ановуляцией.

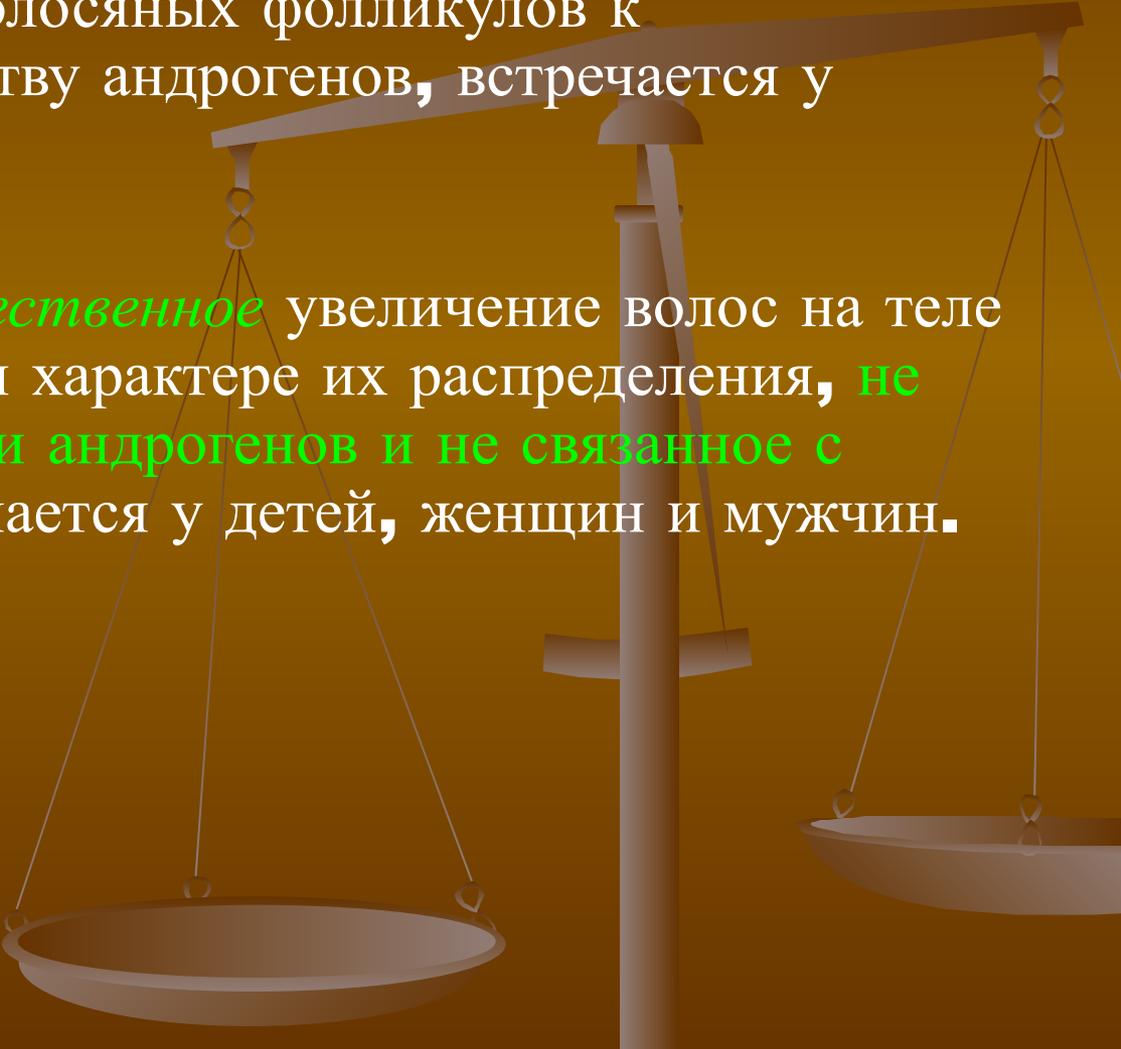


## Клинические проявления гиперандрогении



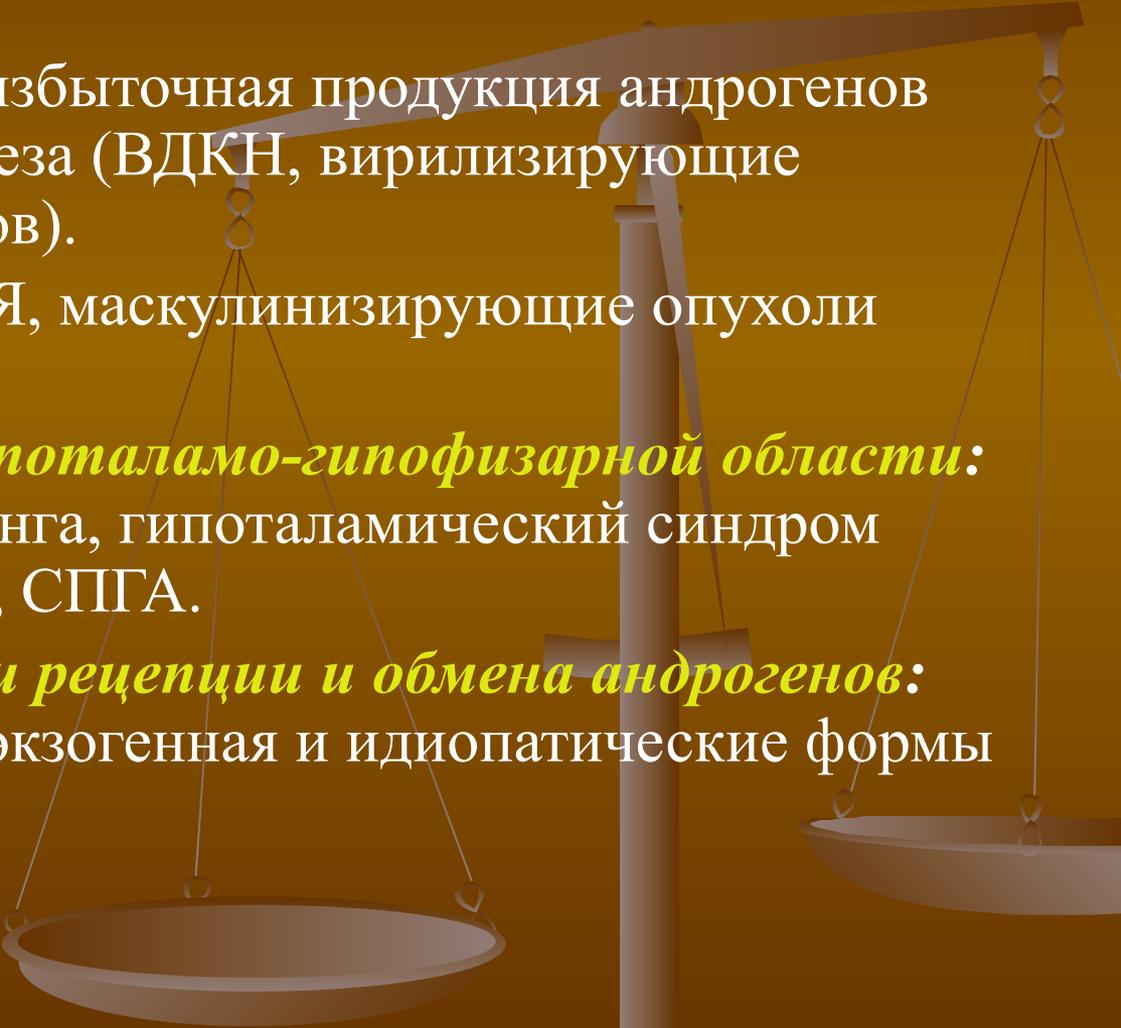
# Основные клинические проявления гиперандрогении у женщин



- 
- **Гирсутизм** - рост терминальных волос в андрогензависимых областях кожи, не соответствующих полу и возрасту, обусловленных повышенной чувствительностью волосяных фолликулов к нормальному количеству андрогенов, встречается у женщин и детей.
  - **Гипертрихоз** – *количественное* увеличение волос на теле при генерализованном характере их распределения, *не зависящее от секреции андрогенов и не связанное с вирилизацией*. Встречается у детей, женщин и мужчин.

# Классификация гиперандрогении

ГАГ (Дедов И.И., 1995):

- **1. Надпочечниковая:** избыточная продукция андрогенов надпочечникового генеза (ВДКН, вирилизирующие опухоли надпочечников).
  - **2. Яичниковая:** (СПКЯ, маскулинизирующие опухоли яичников).
  - **3. При поражении гипоталамо-гипофизарной области:** болезнь Иценко-Кушинга, гипоталамический синдром пубертатного периода, СПГА.
  - **4. ГАГ при нарушении рецепции и обмена андрогенов:** конституциональная, экзогенная и идиопатические формы гирсутизма
- 

# Синдром гиперандрогении включает в себя:

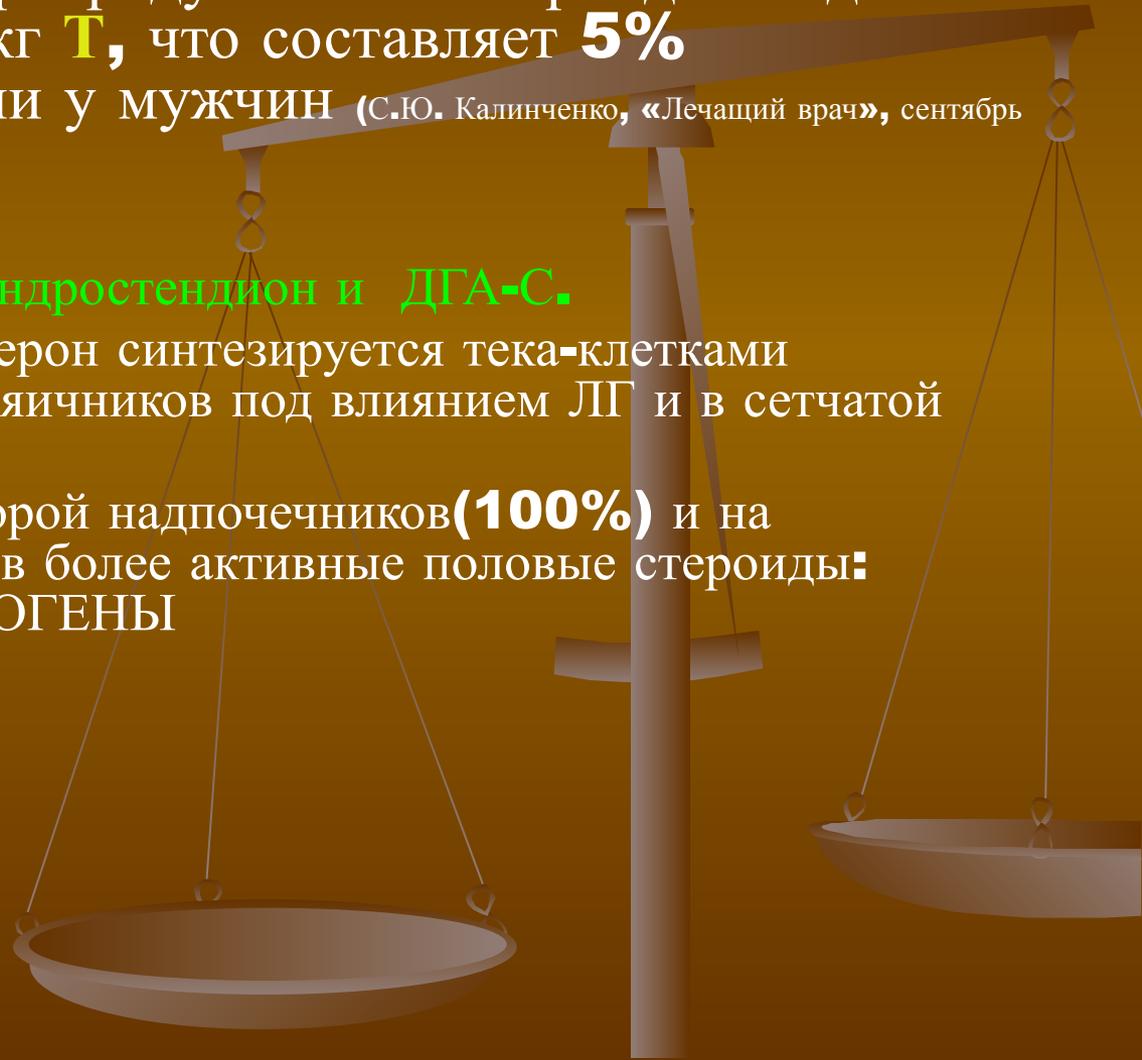
- **1.** СПКЯ
  - **2.** НК-ВДКН
  - **3.** Изолированная андрогензависимая дермопатия
- Генез НК-ВДКН известен. Остальные состояния —  
диагноз исключения.

Е.Н. Андреева, Е.В.Шереметьева, Щ.З. Григорян. Гиперандрогения у женщин в клинической практике. Практические реком-ии. Москва **2014**

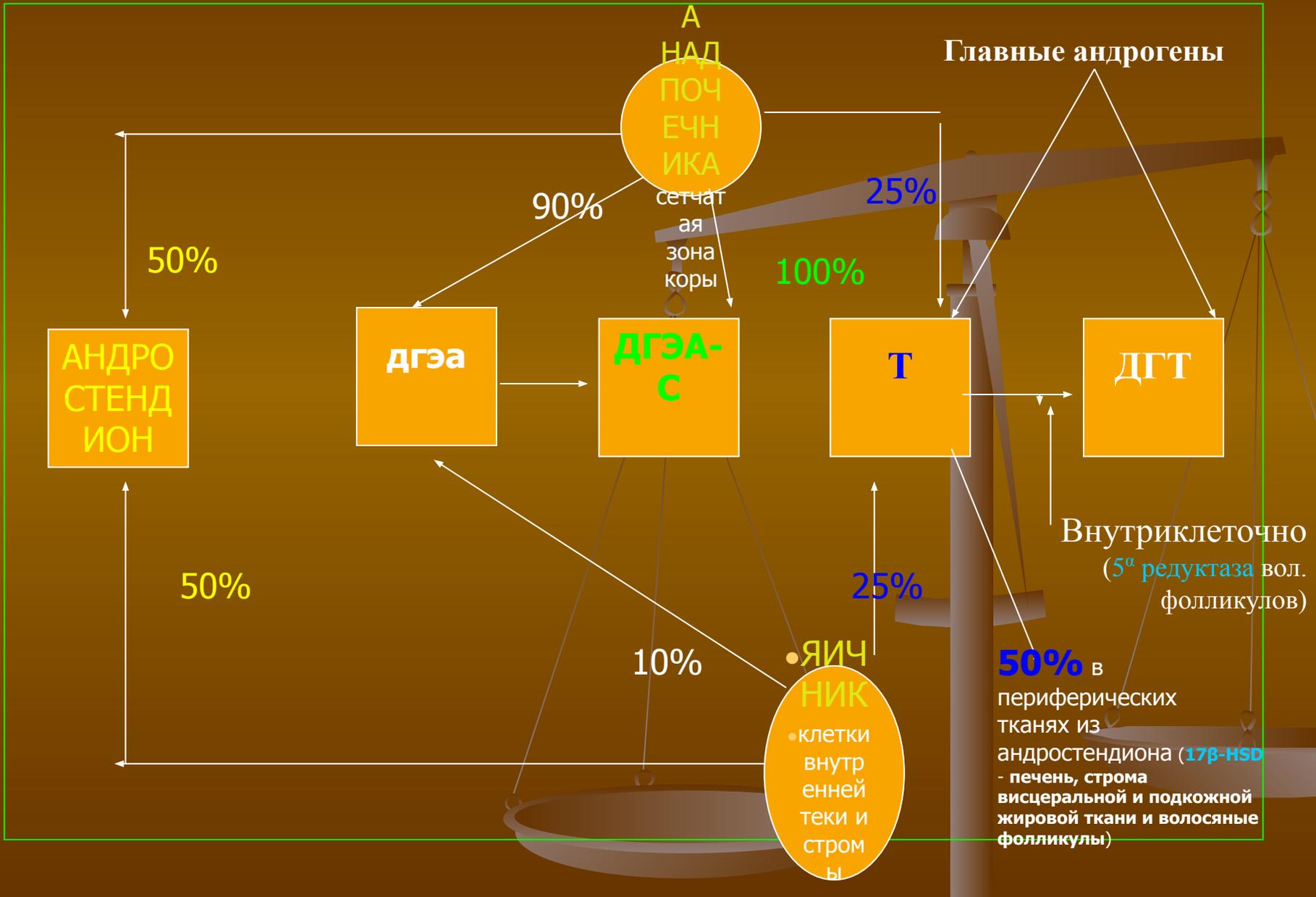


- «**Главные андрогены**» - **Тестостерон** и **дигидротестостерон**.
- У здоровых женщин репродуктивного периода ежедневно производится **300** мкг **T**, что составляет **5%** ежедневной продукции у мужчин (С.Ю. Калининко, «Лечащий врач», сентябрь 2010).

- «**Слабые андрогены**» - **Андростендион** и **ДГА-С**.
- Андростендион и тестостерон синтезируется тека-клетками созревающего фолликула яичников под влиянием ЛГ и в сетчатой зоне надпочечников.
- ДГА-С – секретируется корой надпочечников (**100%**) и на периферии превращается в более активные половые стероиды: **ТЕСТОСТЕРОН И ЭСТРОГЕНЫ**



# ОБРАЗОВАНИЕ АНДРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН



# ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН

## Особенности метаболизма

- ДГА и андростендион синтезируется только у приматов в **сетчатой зоне надпочечников**. Доминирует образование *огромного* количества ДГА – сульфата, во много раз превышающее продукцию кортизола и эстрадиола.

ДГА - **нейростероид**. Кроме надпочечников ДГА синтезируется **de novo** и метаболизируется в мозге.

- Динамика изменения уровня ДГА: низкий в начале пубертата, заметное повышение с **6-8** лет, постепенное нарастание по мере полового созревания с выходом на **максимальную продукцию к 30** годам. Суточная продукция его в «цветущем репродуктивном возрасте» **25-30** мг.

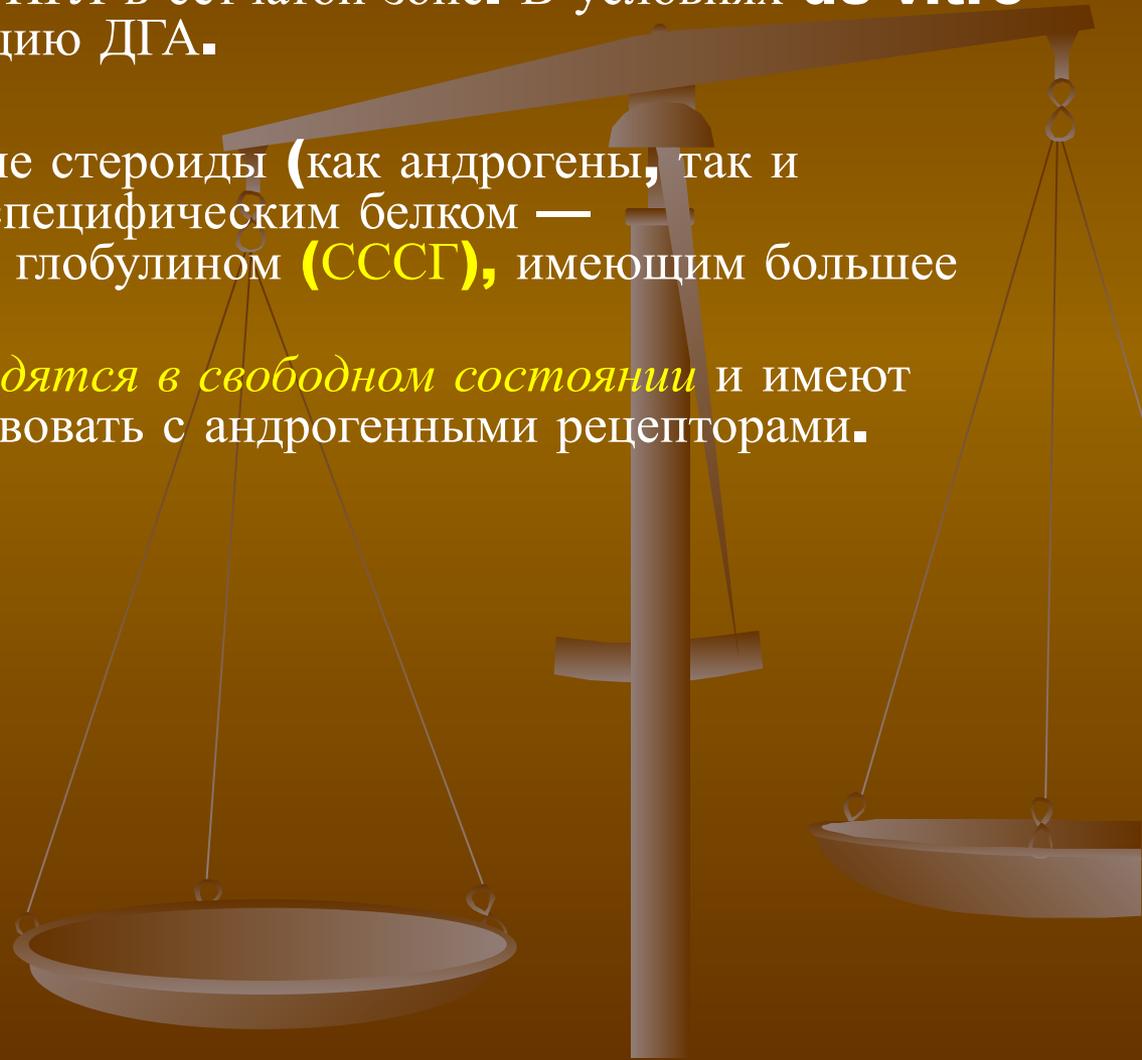
- ДГЭА - естественный *антиглюкокортикоид*.
- При старения - снижение концентрации ДГЭА и теряется защита против гормонов стресса. В отличие от кортизола, *ДГА активирует иммунную систему*.
- В опытах на приматах показана способность экзогенного вводимого ДГА в дозе **60** мг/кг/день снижать ЛПНП, т.е. обладает *антиатерогенными* свойствами.
- *Низкий уровень продукции ДГА* надпочечниками является провоцирующим *фактором развития ожирения*. Обнаружена способность ДГА повышать чувствительность тканей к инсулину.
- Постепенное снижение со средней скоростью **60** нг/мл/год.



- Регулирует синтез **овариальных** андрогенов ФСГ и ЛГ гипофиза.
- Основным регулирующим фактором синтеза андрогенов в **надпочечниках**, как и других кортикостероидов, является АКТГ.
- Регуляция продукции ДГА осуществляется помимо **АКТГ, ПРЛ** : обнаружены рецепторы к ПРЛ в сетчатой зоне. В условиях **de vitro** ПРЛ стимулирует продукцию ДГА.

В кровеносном русле половые стероиды (как андрогены, так и эстрогены) связываются специфическим белком — сексстероидсвязывающим глобулином (**СССГ**), имеющим большее сродство к андрогенам.

Только **1% андрогенов находятся в свободном состоянии** и имеют возможность взаимодействовать с андрогенными рецепторами.



# Формы гиперандрогении и их патогенез



- Гиперандрогения и другие эндокринопатии



# Гиперинсулинемия

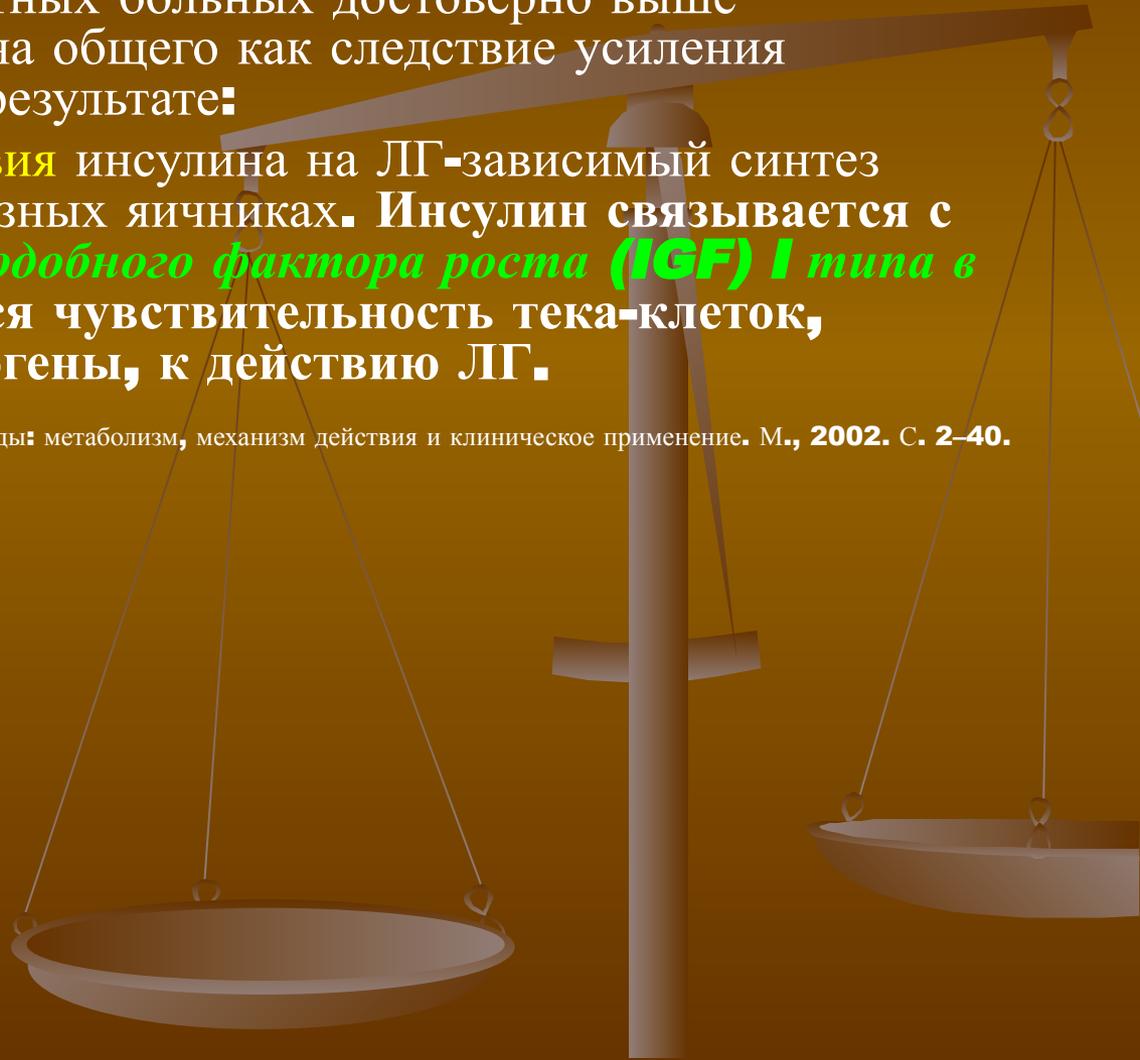
- Впервые сообщено о сочетании ИР и ГАГ в **1980**

Е.И. Манухина, М.А. Геворкян «Проблемы репродукции», **2, 2011**

- У всех инсулинорезистентных больных достоверно выше концентрации тестостерона общего как следствие усиления продукции андрогенов в результате:

 **непосредственного действия** инсулина на ЛГ-зависимый синтез тестостерона в поликистозных яичниках. Инсулин связывается с **рецепторами инсулиноподобного фактора роста (IGF) I типа в яичниках**, увеличивается чувствительность тека-клеток, вырабатывающих андрогены, к действию ЛГ.

- (Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. М., **2002**. С. **2-40**.)



# Гиперинсулинемия (продолжение)

- опосредованного действия инсулина - подавление инсулином продукции СССГ в печени - ↑ биологической активности тестостерона
- Идея: инсулин стимулирует продукцию андрогенов путем активации *собственных* рецепторов (через яичниковый цитохром **450**)

Е.Н. Андреева, Е.В.Шереметьева, Щ.З. Григорян. Гиперандрогения у женщин в клинической практике. Практические реком-ии. Москва **2014**

- Большинство пациенток с ГАГ инсулинорезистентны **независимо от сопутствующего ожирения**

Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б. Ановуляция и инсулинорезистентность. М, **2006.С24-99**



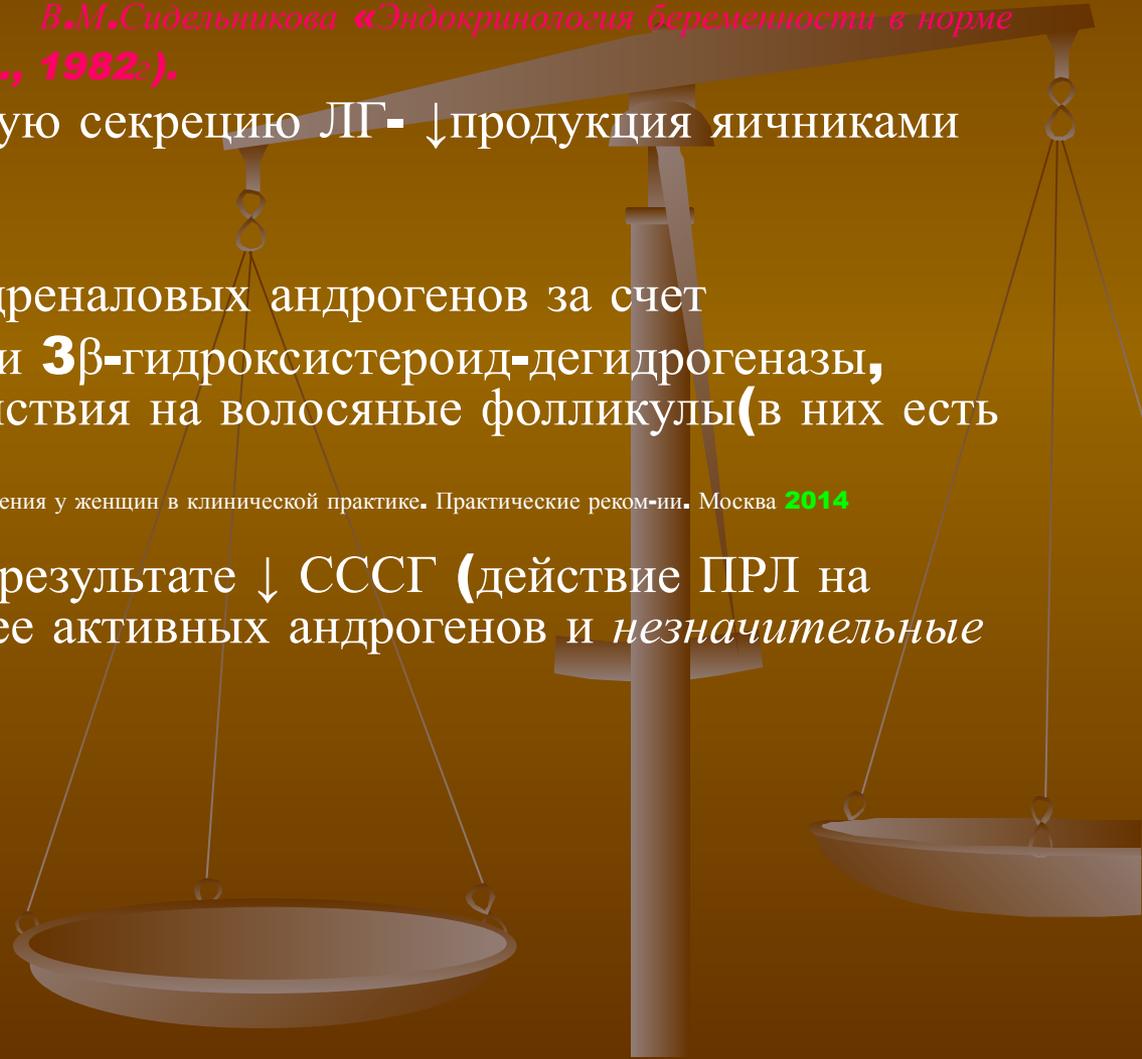
- В основе ГАГ у больных с нарушением функции **ЩЖ** лежат существенное **СССГ(ГСПС)**.
- Вследствие снижения уровня ГСПС  $\uparrow$  скорость превращения андростендиона в тестостерон.
- **Гипотиреоз** сопровождается изменением метаболизма ряда ферментативных систем, *синтез эстрогенов отклоняется в сторону накопления эстриола (E3)*, а не эстрадиола (E2). Развивается клиническая картина преобладающего биологического эффекта тестостерона.
- По данным С. Йена и Р. Джаффе **[8]**, у больных с гипотиреозом возможно развитие **вторичного поликистоза яичников**.

Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков

■ Е. В. Уварова

# Сочетание ГПРЛ и ГАГ

- Сочетание ГПРЛ и нарушения секреции и метаболизма андрогенов имеется у **40%** больных. *В.М.Сидельникова «Эндокринология беременности в норме и патологии», S.Glicman и соавт., 1982г).*
  - ГПРЛ тормозит импульсную секрецию ЛГ- ↓продукция яичниками эстрогенов- аменорея.
  - ПРЛ ↑ продукцию адреналовых андрогенов за счет ингибирования активности **3β-гидроксистероид-дегидрогеназы**, непосредственного воздействия на волосяные фолликулы(в них есть рецепторы к ПРЛ).
- Е.Н. Андреева, Е.В.Шереметьева, Щ.З. Григорян. Гиперандрогения у женщин в клинической практике. Практические реком-ии. Москва **2014**
- ↑ уровня ДЭА и ДГАС в результате ↓ СССГ (действие ПРЛ на печень). Повышение менее активных андрогенов и *незначительные клинические проявления*



# Сочетание ГАГ, гиперкортицизма и акромегалии

Гиперкортицицизм- редкая причина гирсутизма- при карциноме надпочечника, при АКТГ – зависимой форме синдрома болезни (болезнь Иценко-Кушинга, АКТГ-эктопированный синдром)

При акромегалии гормон роста может способствовать росту волос за счет непосредственного влияния на пилосебоцейный комплекс, за счет регуляции продукции ИПФ роста, который усиливает активность  $5^{\alpha}$ -редуктазы.

Е.Н. Андреева, Е.В.Шереметьева, Щ.З. Григорян. Гиперандрогения у женщин в клинической практике. Практические рекомендации. Москва 2014

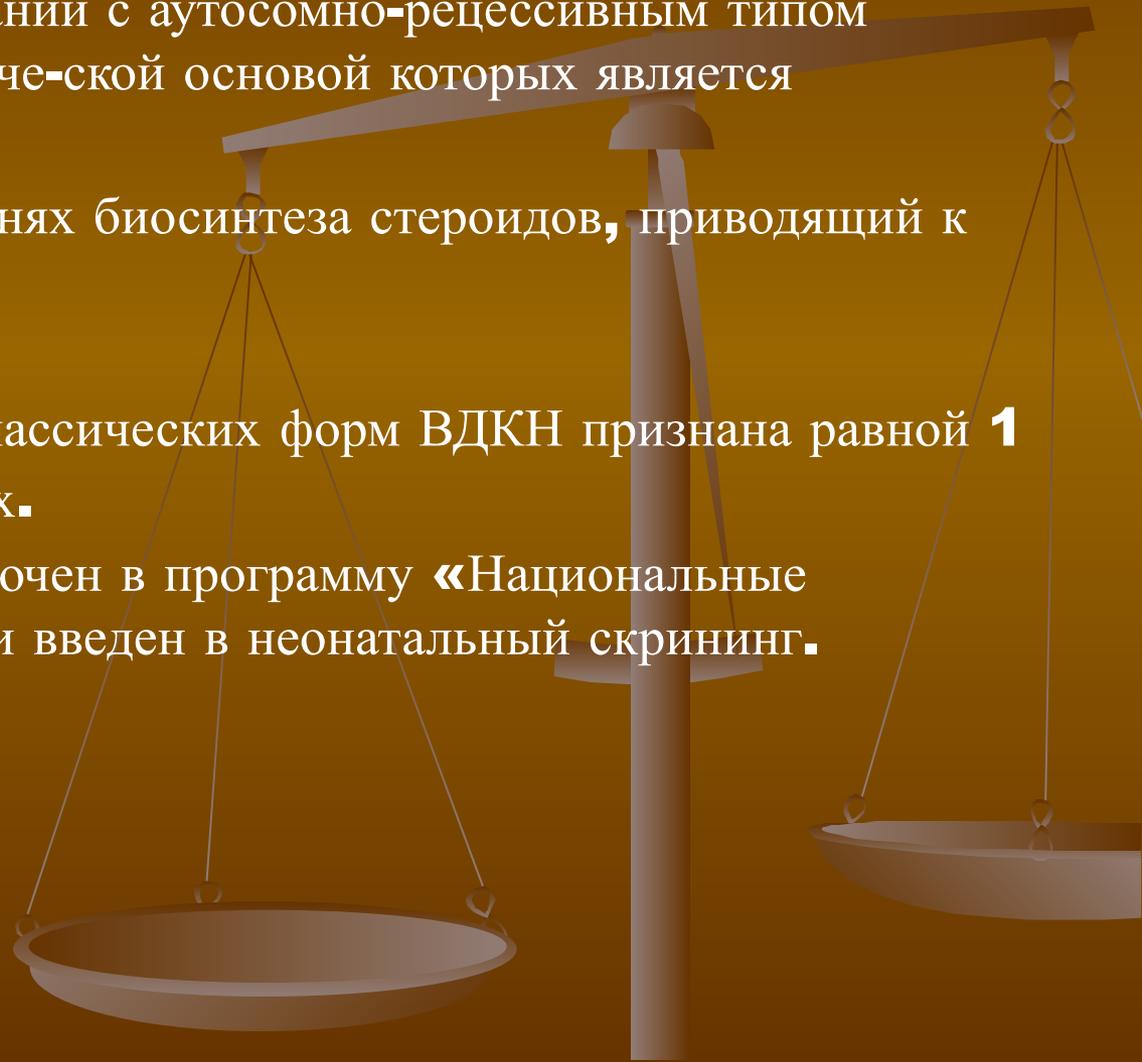


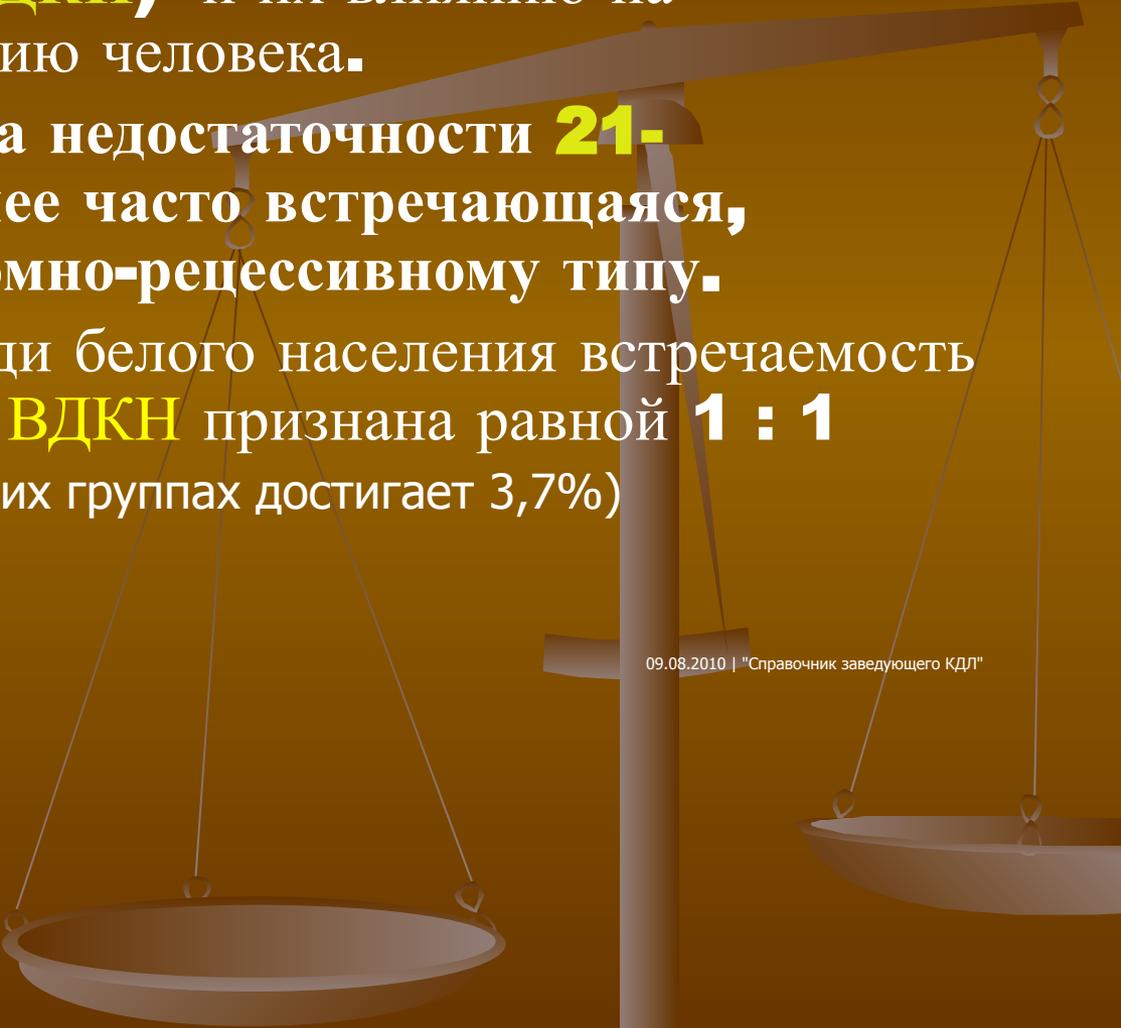
# Надпочечниковые андрогены и СПКЯ

- Избыточная продукция андрогенов в надпочечниках может быть и у больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), т. е. речь идет о смешанном генезе гиперандрогении. (Е. И. Манухина Е. И. Манухина М. А. Геворкян Е. И. Манухина М. А. Геворкян Е. М. Кузнецова 3/12 Гинекология Гинекология Коллоквиум).
- **Повышенный уровень 17-ОНП и ДГЭА-С — андрогена, преимущественно синтезируемого в надпочечниках, отмечен более чем у 50% пациенток с СПКЯ** (Геворкян М. А. Эндокринно-метаболические и молекулярно-биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с синдромом Эндокринно-метаболические и молекулярно-биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с синдромом поликистозных яичников. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2001. )

# ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- **ВДКН** — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, патогенетической основой которых является ферментативный дефект на различных уровнях биосинтеза стероидов, приводящий к дефициту кортизола.
- «Общемировая» частота классических форм ВДКН признана равной **1 : 14 199** новорожденных.
- С **2006** г в России АГС включен в программу «Национальные приоритетные проекты» и введен в неонатальный скрининг.



- 
- В последнее десятилетие возрос интерес к неклассическим формам недостаточности коры надпочечников (**НК-ВДКН**) и их влиянию на репродуктивную функцию человека.
  - Неклассическая форма недостаточности **21-гидроксилазы** наиболее часто встречающаяся, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу.
  - В странах Европы среди белого населения встречаемость неклассической формы **ВДКН** признана равной **1 : 1 000** (в некоторых этнических группах достигает 3,7%)

Манифестация НК-ВДКН возникает под действием ряда факторов:

- Период физиологической активации репродуктивной системы (пубертатный период, беременность, роды, потеря беременности);
- Стрессовые ситуации;
- Инфекции;
- Интоксикации;
- «Усиленный» адренархе – триггер в возникновении НК-ВДКН в пубертатном возрасте.

Е.И. Манухина, М.А. Геворкян «Проблемы репродукции», **2, 2011**



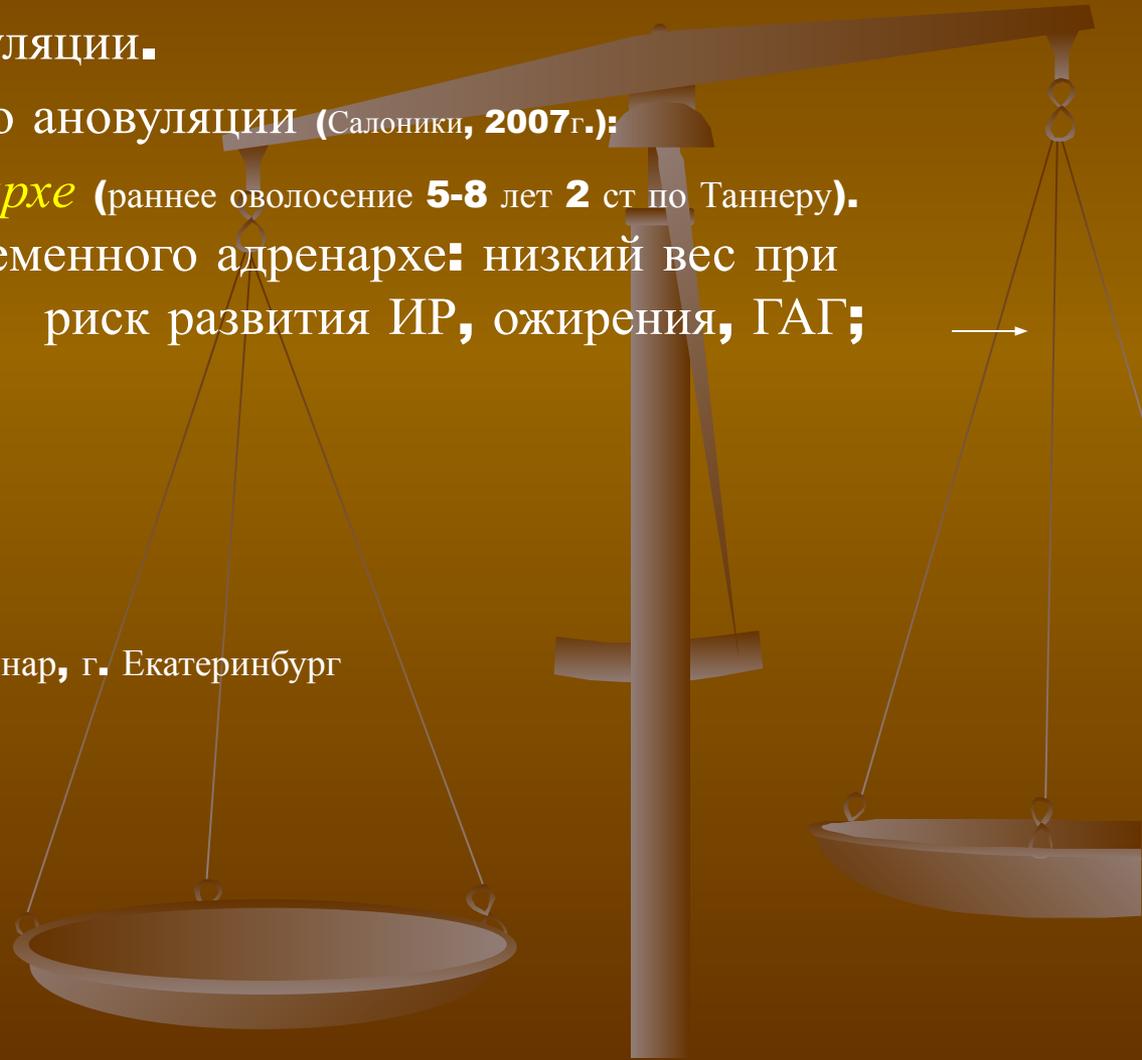
- У женщин с НК-ВДКН риск рождения детей с классической формой **ВДКН** - около **2,5%**, с **НК-ВДКН** — не менее **15%**, что зависит от наличия у обоих родителей дефекта **21-гидроксилазы** (хотя бы в форме гетерозиготного носительства)

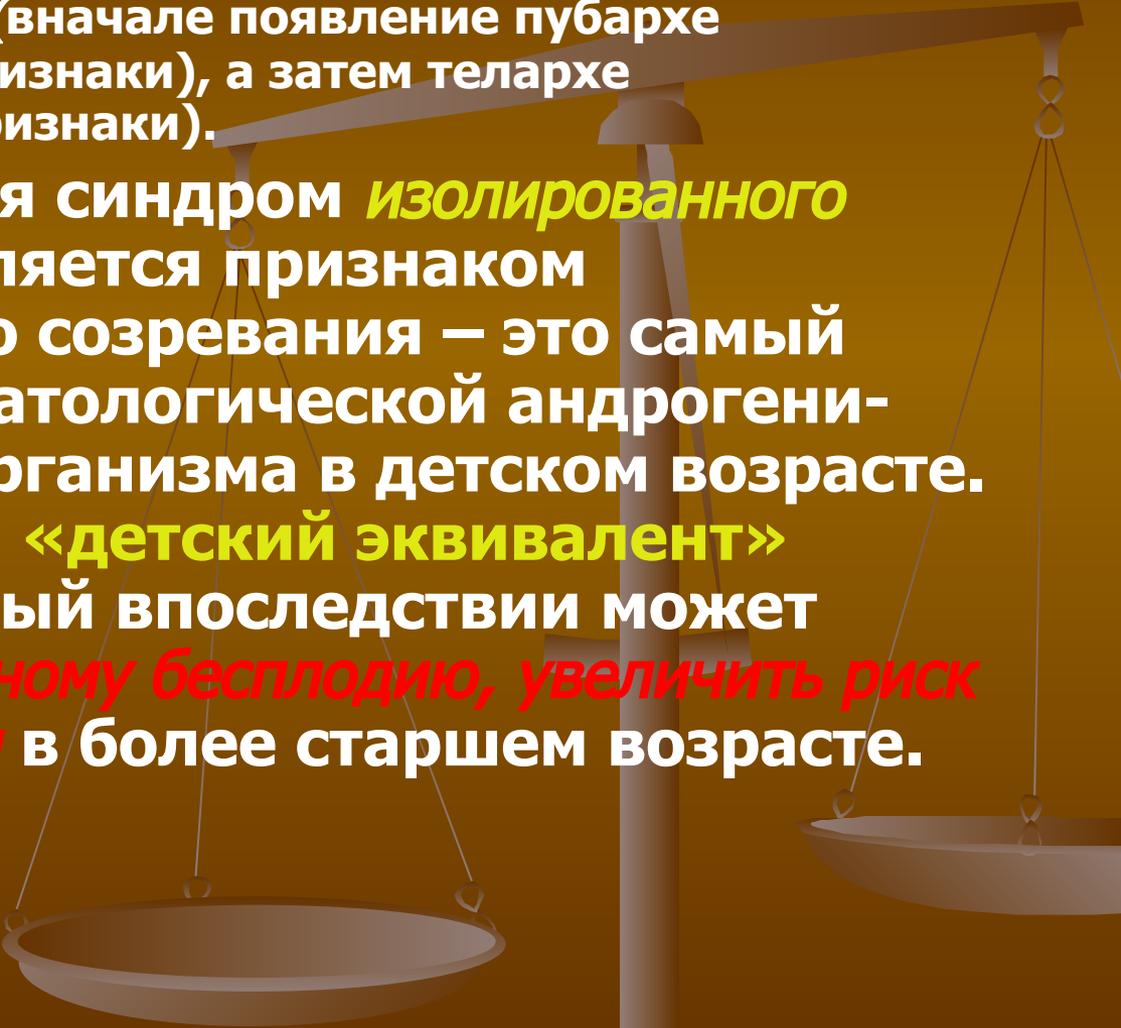
Проблемы репродукции, № **3**, **2009**; к.м.н. **Н.Б. ЧАГАЙ1**, д.м.н., проф. **В.В. ФАДЕЕВ**

# Диагностика гиперандрогении у женщин с бесплодием

- Сбор акушерско-гинекологического анамнеза.
  - Выявление наличия ановуляции.
  - Группа риска по развитию ановуляции (Салоники, 2007г.):
    - *преждевременное адренархе* (раннее оволосение **5-8** лет **2** ст по Таннеру).
- Факторы риска преждевременного адренархе: низкий вес при рождении (менее **3** кг)      риск развития ИР, ожирения, ГАГ; СПКЯ у матери.

Карпова Е.А., 2010г., обучающий семинар, г. Екатеринбург



- 
- С 90-х годов значительное внимание уделяется феномену **инвертированного появления вторичных половых признаков** (вначале появление пубархе (андрогензависимые признаки), а затем телархе (эстрогензависимые признаки)).
  - В настоящее время синдром **изолированного пубархе (ИП)** не является признаком физиологического созревания – это самый ранний признак патологической андрогенизации женского организма в детском возрасте. Это своеобразный **«детский эквивалент» гирсутизма**, который впоследствии может привести к **первичному бесплодию, увеличить риск онкозаболеваемости** в более старшем возрасте.

# Диагностика гиперандрогении

Для оценки гирсутизма применяют **шкалу Ферримана-Голвея**, в которой учитывается 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**

- **Клетки волосяных фолликулов секретируют 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназу (3 $\beta$ -HSD), ароматазу и 5 $\alpha$ -редуктазу, что позволяет им синтезировать ДЭА (15%), андростендион (5%) и наиболее активную андрогенную фракцию — дигидротестостерон.**

(Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков. В. Уварова)

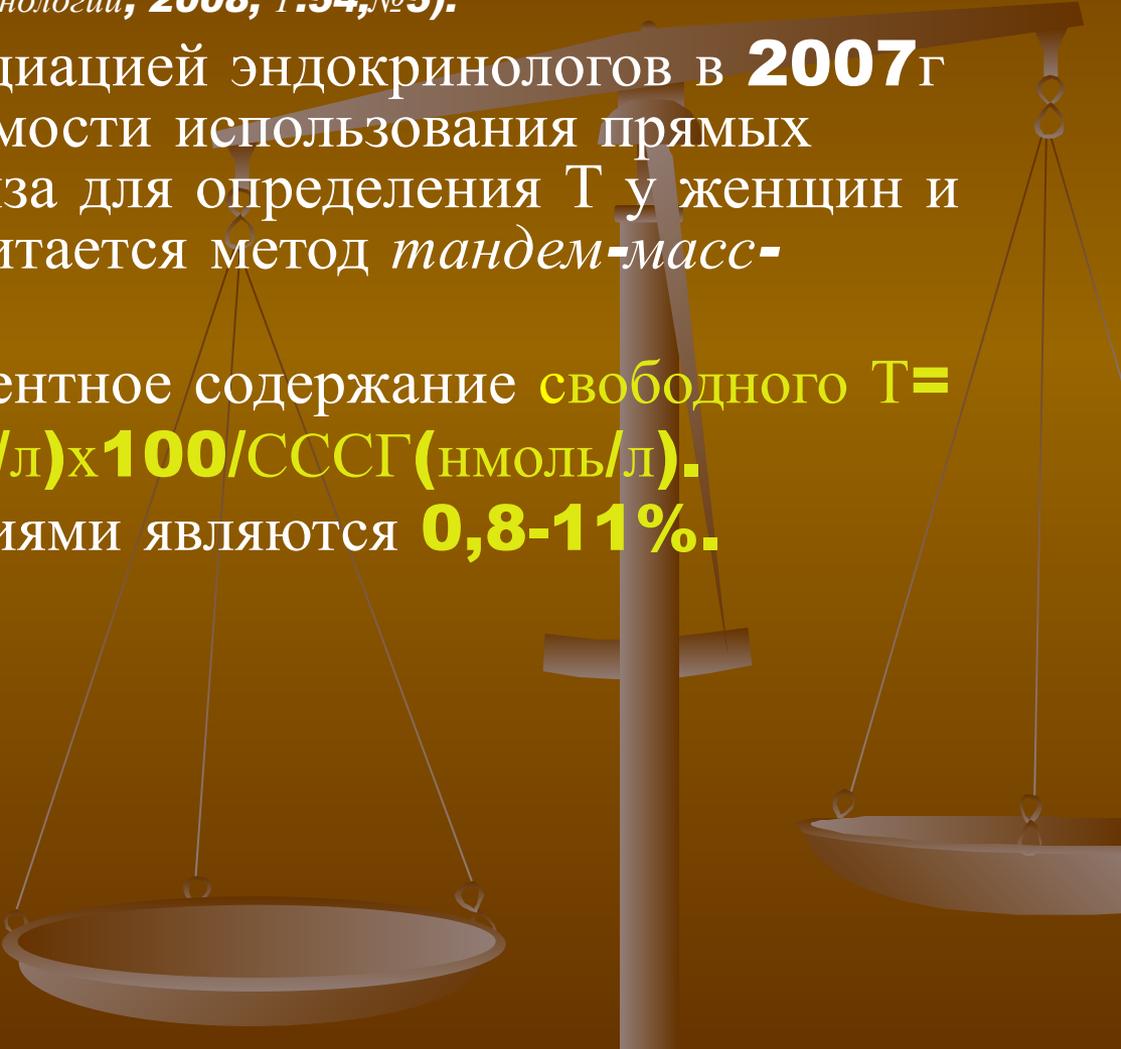
# Диагностика гиперандрогении

## Биохимическая гиперандрогения

- Мультистероидный одномоментный анализ (**10** позиций) путем спектрографии (Карпова Е.А., 2010г., обучающий семинар, г. Екатеринбург)
- В раннюю фолликулярную фазу (**5-7** день) -исследование **общего Тестостерона, СССГ. И ДГА-С.**
- Подсчет Т биодоступного (свободного) по формуле.
- Утренняя концентрация (до **10.00** ) **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
- Дигидротестерон не исследуется ввиду короткого времени полужизни

Е.Н. Андреева, Е.В.Шереметьева, Щ.З. Григорян. Гиперандрогения у женщин в клинической практике. Практические рекомендации. Москва **2014**



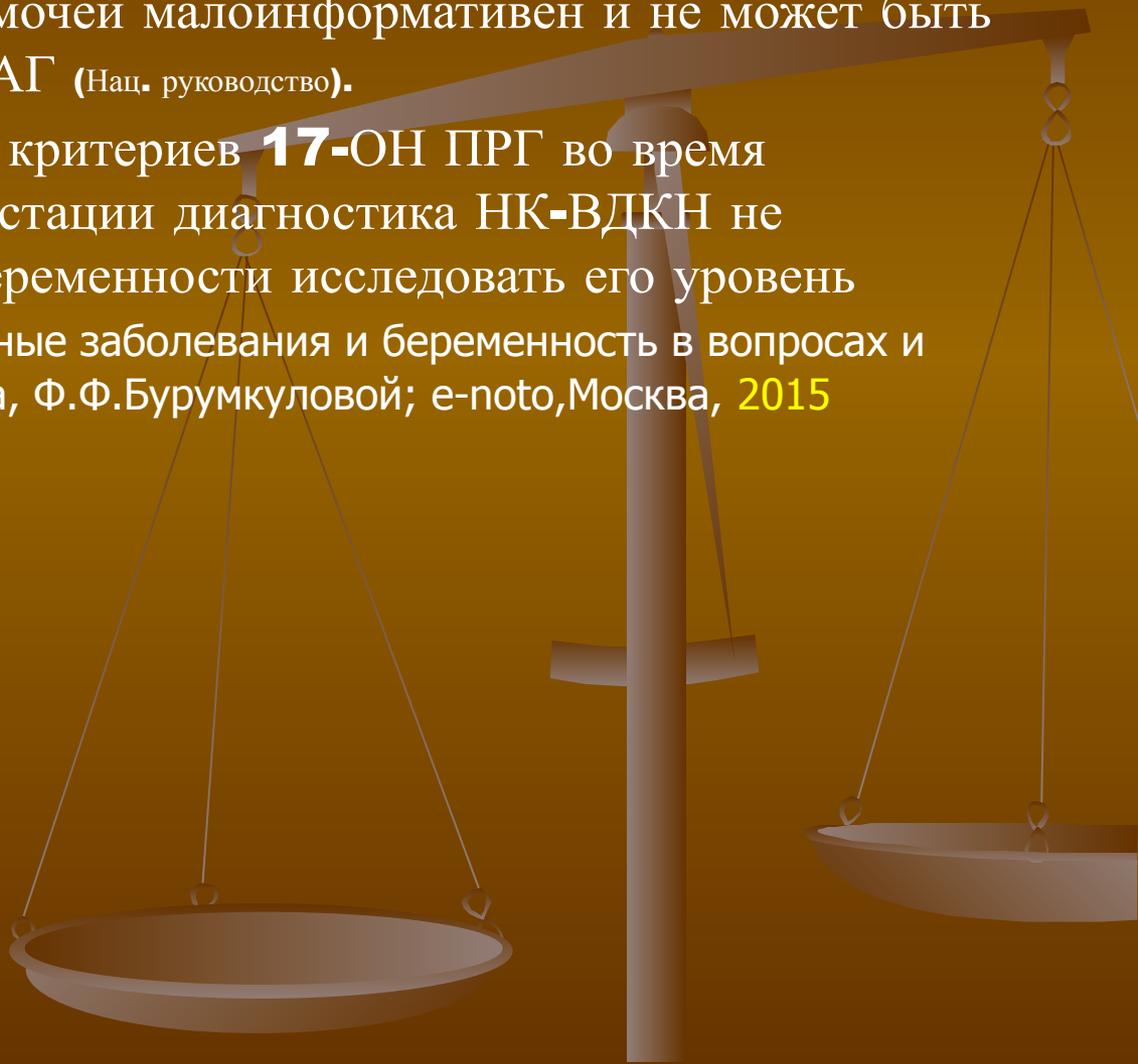
- 
- Современные методы гормонального иммуноанализа *общего и свободного Т* не обеспечивают достаточной ТОЧНОСТИ. (*Проблемы эндокринологии*, **2008**, Т.54, №5).
  - Международной ассоциацией эндокринологов в **2007**г заявлено о недопустимости использования прямых методов иммуноанализа для определения Т у женщин и детей. Идеальным считается метод *тандем-масс-спектрометрии*.
  - Определяется процентное содержание свободного Т = 
$$\frac{\text{Тобщ (нмоль/л)} \times 100}{\text{СССГ (нмоль/л)}}$$
  - Нормальными значениями являются **0,8-11%**.

# Диагностика надпочечниковой ГАГ

- Единицы измерения **17-ОНР: 1 нг/мл=100 нг/дл =3,03 нмоль/л.** Предпочтительно в ранние утренние часы в раннюю фолликулярную фазу Эндокринные заболевания и беременность в вопросах и ответах»; под ред. И.И.Дедова, Ф.Ф.Бурумкуловой; e-noto, Москва, 2015
- Базальные значения **17-ОНР** ниже **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 («Эндокринология. Национальное руководство»).

# Диагностика надпочечниковой ГАГ

- Тест экскреции **17-КС** с мочей малоинформативен и не может быть критерием диагностики ГАГ (Нац. руководство).
- Нет единых референсных критериев **17-ОН ПРГ** во время беременности. Если до гестации диагностика НК-ВДКН не проведена, то во время беременности исследовать его уровень нецелесообразно. Эндокринные заболевания и беременность в вопросах и ответах»; под ред. И.И.Дедова, Ф.Ф.Бурумкуловой; e-noto, Москва, 2015



# Диагностические пробы

- Образец крови берется в **8.00 – 9.00** и через **9** часов (**17.00-18.00**) после введения в/м инъекции синактена-депо в дозе **1** мг.
- Результаты: стимулированный уровень кортизола должен в **2-3** раза превышать базальный, что исключает надпочечниковую ГАГ и врожденную патологию адреналового стероидогенеза.
- *Повышение базального уровня **17-ОН-ПРГ** выше **7** нмоль/л и стимулированного - выше **51** нмоль/л является доказательством **21-гидроксилазного дефицита** при неклассическом варианте ВДКН.*

# Диагностические пробы

продолжение

Стимулированный уровень **17-ОН-ПРГ 30-50** нмол/л свидетельствует о гетерозиготном носительстве **21-гидроксилазного дефицита.**

Стимулированный уровень **17-ОН-ПРГ до 30** нмол/л расценивается как вариант нормы.

Стимулированный уровень **17-ОН-ПРГ до 30** нмол/л в сочетании с повышенным стимулированным уровнем ДГАС в **2-3** раза указывает на *неклассический вариант дефекта* **3β-ГСД.**

Чрезвычайно высокий уровень базального ДГАС не изменяющийся после стимуляции, характерен для **опухоли надпочечника.**

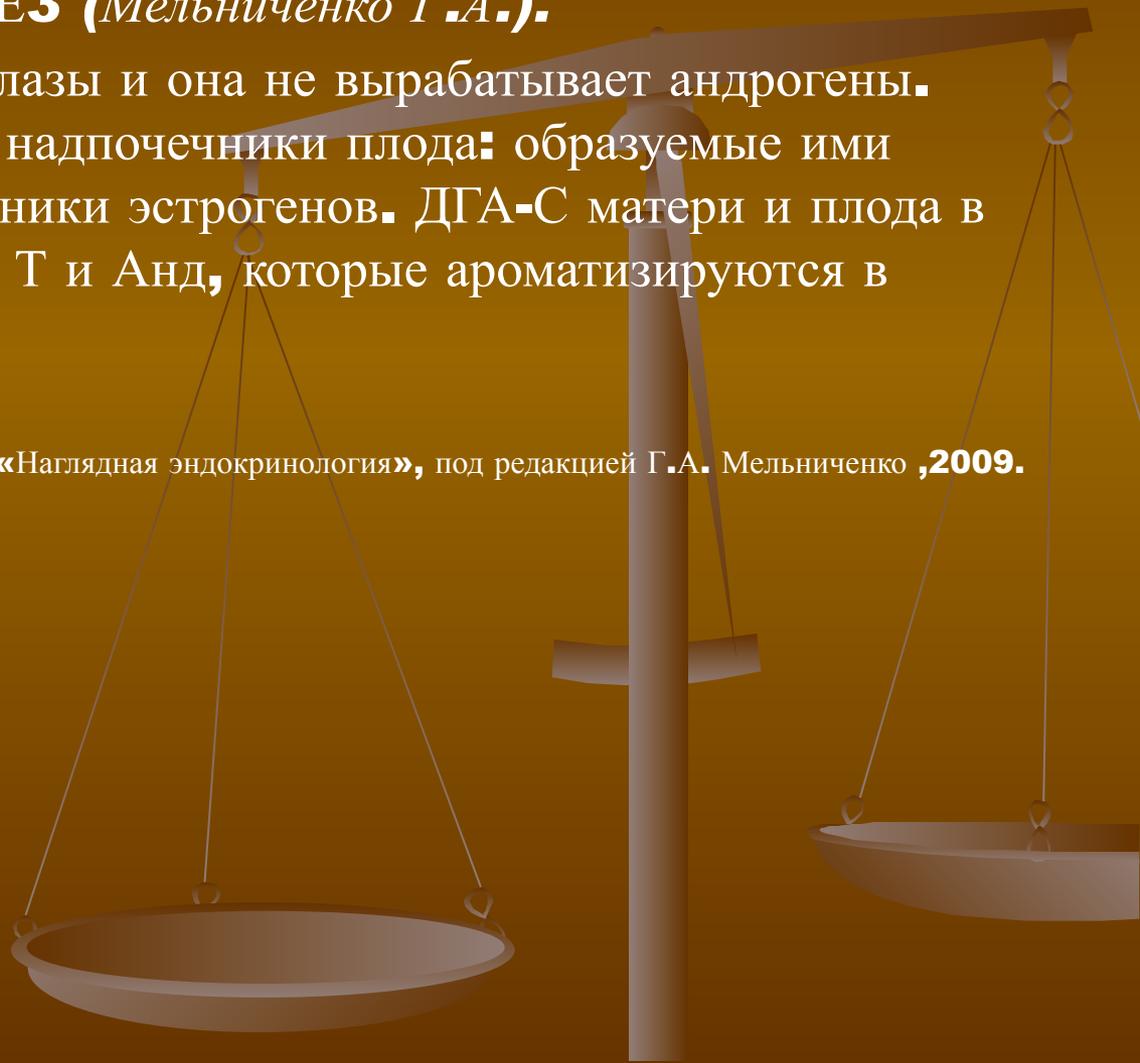
# Проблема гиперандрогении при беременности

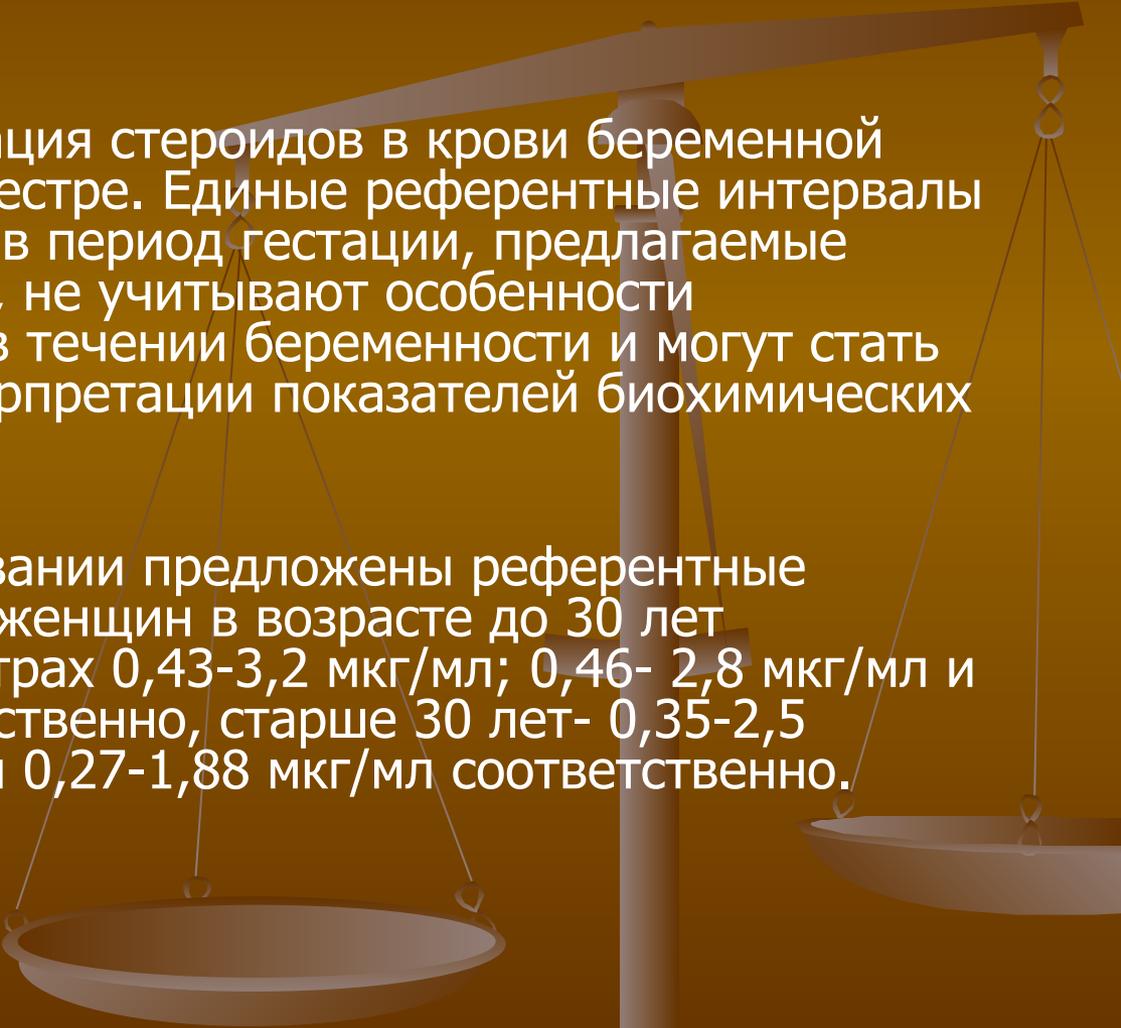


- Неоправданным является факт установки диагноза ГАГ только на фоне повышения ДГЭА и начало лечения его, особенно во время беременности.
- У плода огромный надпочечник (размером со взрослый надпочечник) вырабатывает вплоть до родов только ДГАС, а из него плацента «делает» Е2 и Е3 (Мельниченко Г.А.).

В плаценте нет **17**-гидроксилазы и она не вырабатывает андрогены. Эту функцию выполняют надпочечники плода: образуемые ими андрогены – предшественники эстрогенов. ДГА-С матери и плода в плаценте превращаются в Т и Анд, которые ароматизируются в эстрон и эстрадиол.

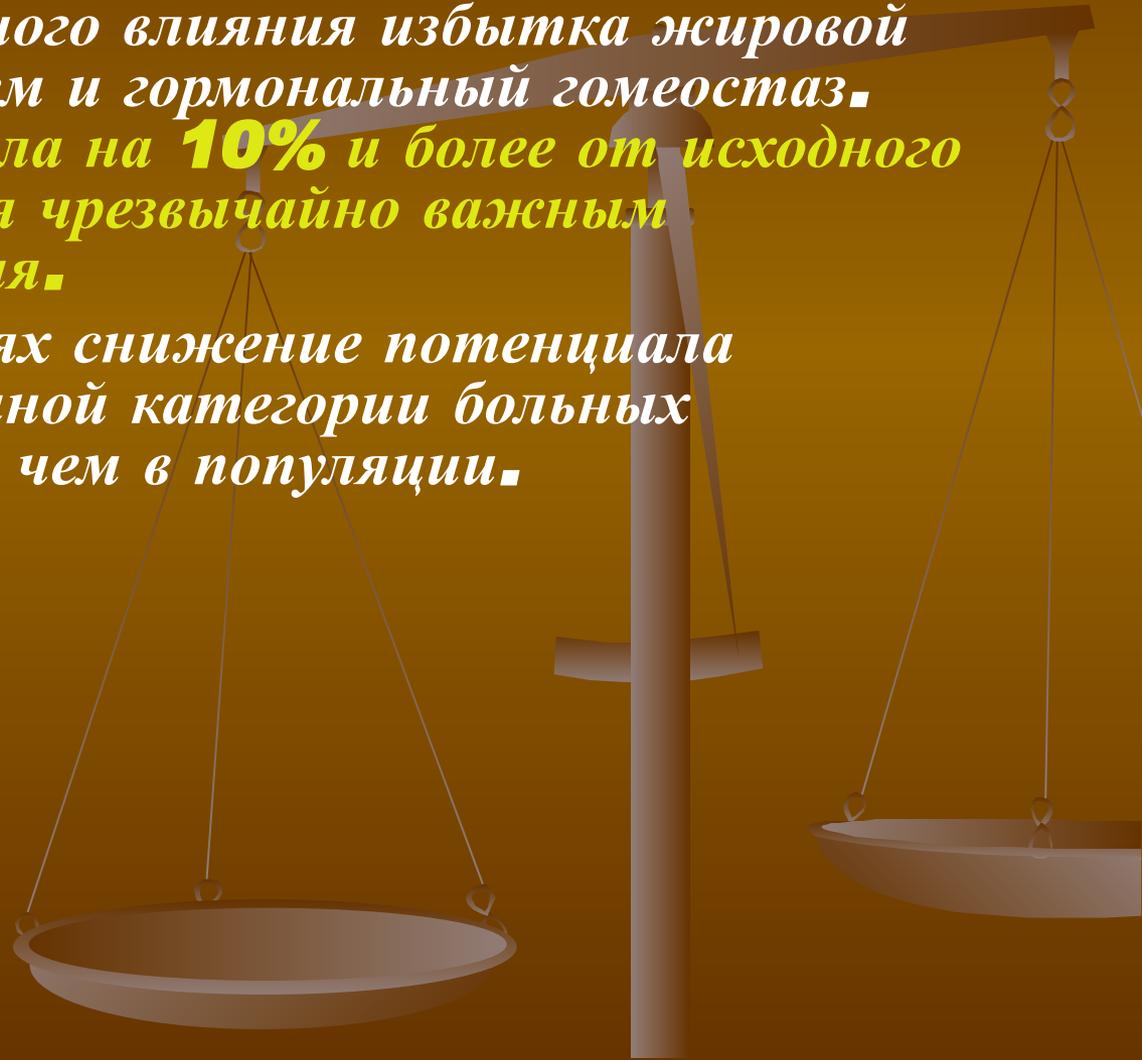
Б. Гинстейн, Д. Вуд «Наглядная эндокринология», под редакцией Г.А. Мельниченко ,2009.



- 
- У беременных интерпретация маркеров ГАГ проводится с учетом возраста и срока гестации.
  - Изменения концентрации 17-ОН ПРГ во время беременности отражают физиологическую активацию стероидогенеза в это время.
  - Максимальная концентрация стероидов в крови беременной определяется в 3-м триместре. Единые референтные интервалы для данных показателей в период гестации, предлагаемые справочной литературой, не учитывают особенности метаболизма стероидов в течении беременности и могут стать причиной неверной интерпретации показателей биохимических маркеров ГАГ.
  - В проведенном исследовании предложены референтные интервалы ДГЭА-С: для женщин в возрасте до 30 лет составляют в 1-3 триместрах 0,43-3,2 мкг/мл; 0,46- 2,8 мкг/мл и 0,34-2,33 мкг/мл соответственно, старше 30 лет- 0,35-2,5 мкг/мл; 0,3-2,26 мкг/мл и 0,27-1,88 мкг/мл соответственно.

# Лечение гиперандрогении

- У женщин с ожирением терапия метформином не всегда позволяет достичь желаемого эффекта ввиду сохранения негативного влияния избытка жировой ткани на метаболизм и гормональный гомеостаз. **Снижение массы тела на 10% и более от исходного показателя является чрезвычайно важным компонентом лечения.**
- При эндокринопатиях снижение потенциала фертильности у данной категории больных происходит раньше, чем в популяции.



- Назначение ГК (при планировании и в раннем сроке беременности) без дифференциальной диагностики НК-ВДКН не является оправданным.

Не менее **80%** пациенток имеют именно классический СПКЯ, при котором синтез андрогенов как яичников, так и надпочечников повышен по причине гиперактивности **17 $\alpha$ -гидроксилазы (P450C17)**, но отсутствует дефицит **21-гидроксилазы** и не снижена секреция кортизола.

**Проблемы репродукции, № 3, 2009; к.м.н. Н.Б. ЧАГАЙ1, д.м.н., проф. В.В. ФАДЕЕВ**

- Применение глюкокортикоидов у пациенток с СПКЯ... способно только усугубить имеющуюся при СПКЯ инсулинорезистентность, ухудшить функциональные свойства плаценты.

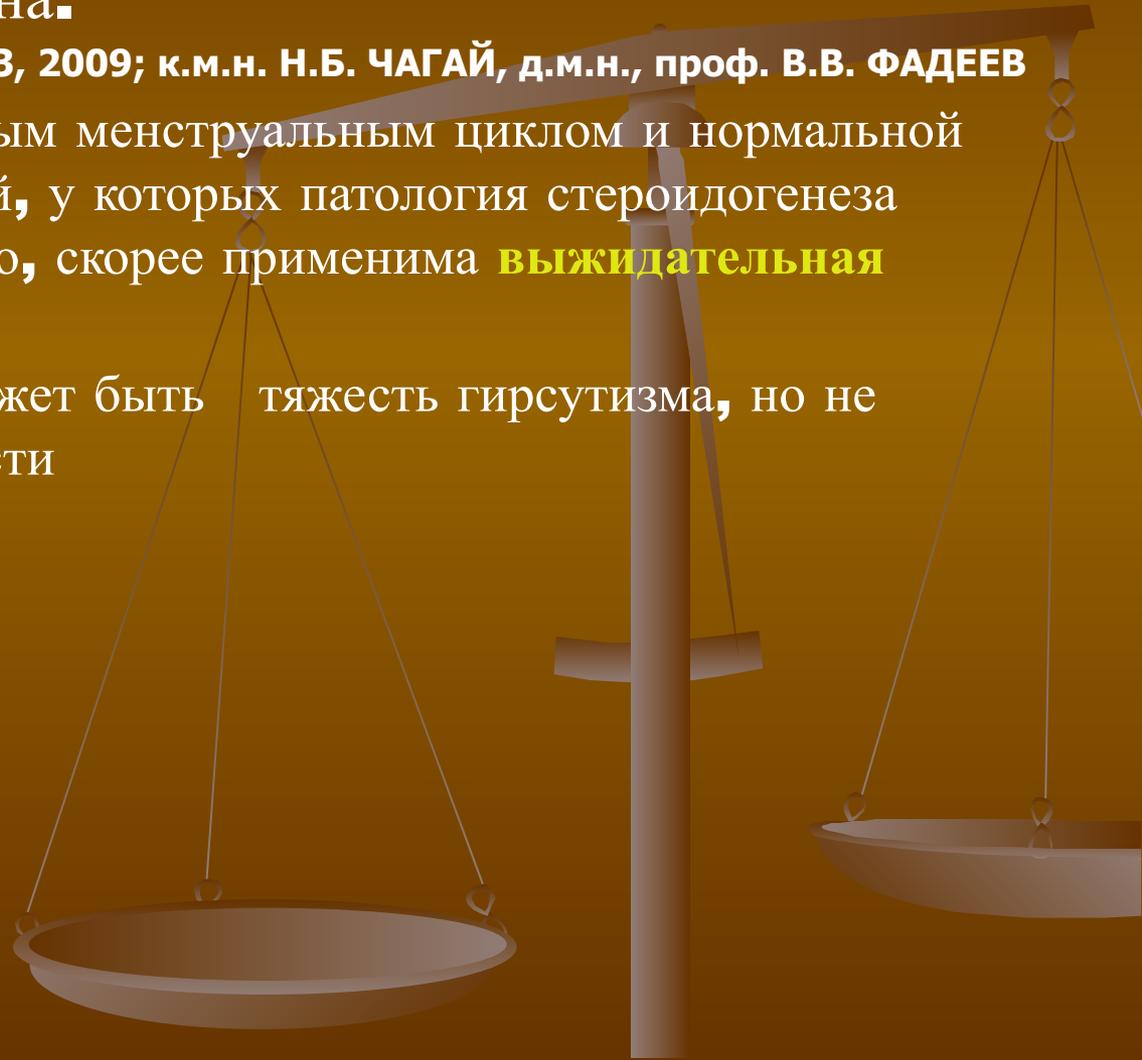
(Мельниченко Г. А., Семичева Т. В., Фадеев В. В., Чеботникова Т. В. Применение глюкокортикоидов во время беременности // Вестник репродуктивного здоровья. 2008, 7, с. 7–17 ) (Van den Akker E. S., Stikkelbroeck M. M., Menheere P. P. Successful treatment and pregnancy in a women with non-classic form of congenital adrenal hyperplasia // Ned Tijdschr Geneesk. 2002, 146 (6), p. 246–249).

- Назначение ГК при **НК-ВДКН показано** пациенткам с выраженными проявлениями ГА, такими как гирсутизм, НМЦ и бесплодие.
- Целесообразность назначения ГК при бессимптомной НК-ВДКН сомнительна.

Проблемы репродукции, № 3, 2009; к.м.н. Н.Б. ЧАГАЙ, д.м.н., проф. В.В. ФАДЕЕВ

- У пациенток с сохраненным менструальным циклом и нормальной репродуктивной функцией, у которых патология стероидогенеза чаще выявляется случайно, скорее применима **выжидательная тактика**.

Показанием к приему ГК может быть тяжесть гирсутизма, но не планирование беременности



- Пациенткам с ановуляторным бесплодием, привычным невынашиванием на фоне установленной НК-ВДКН показано лечение ГК планировании беременности и в I триместре беременности.

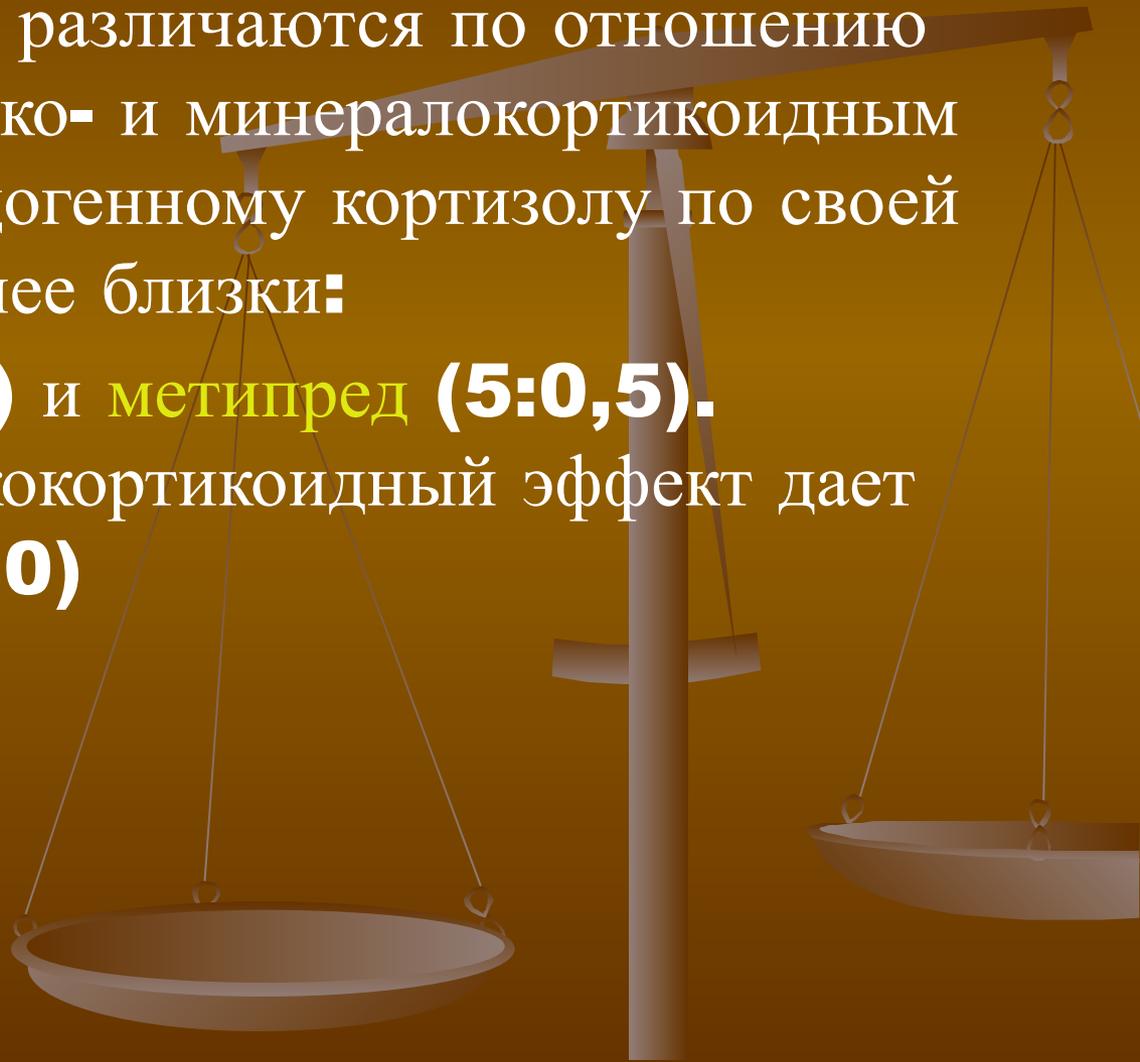
У пациенток с НК-ВДКН без ановуляторного бесплодия, но с тяжелым гирсутизмом весь период беременности допустимо применение ГК, не преодолевающих плацентарный барьер (Проблемы репродукции, № 3, 2009; к.м.н. Н.Б. ЧАГАЙ, д.м.н., проф. В.В. ФАДЕЕВ).

## Лечение гиперандрогении глюкокортикоидами

- Все препараты ГК различаются по отношению аффинности к глюко- и минералокортикоидным рецепторам. К эндогенному кортизолу по своей активности наиболее близки:

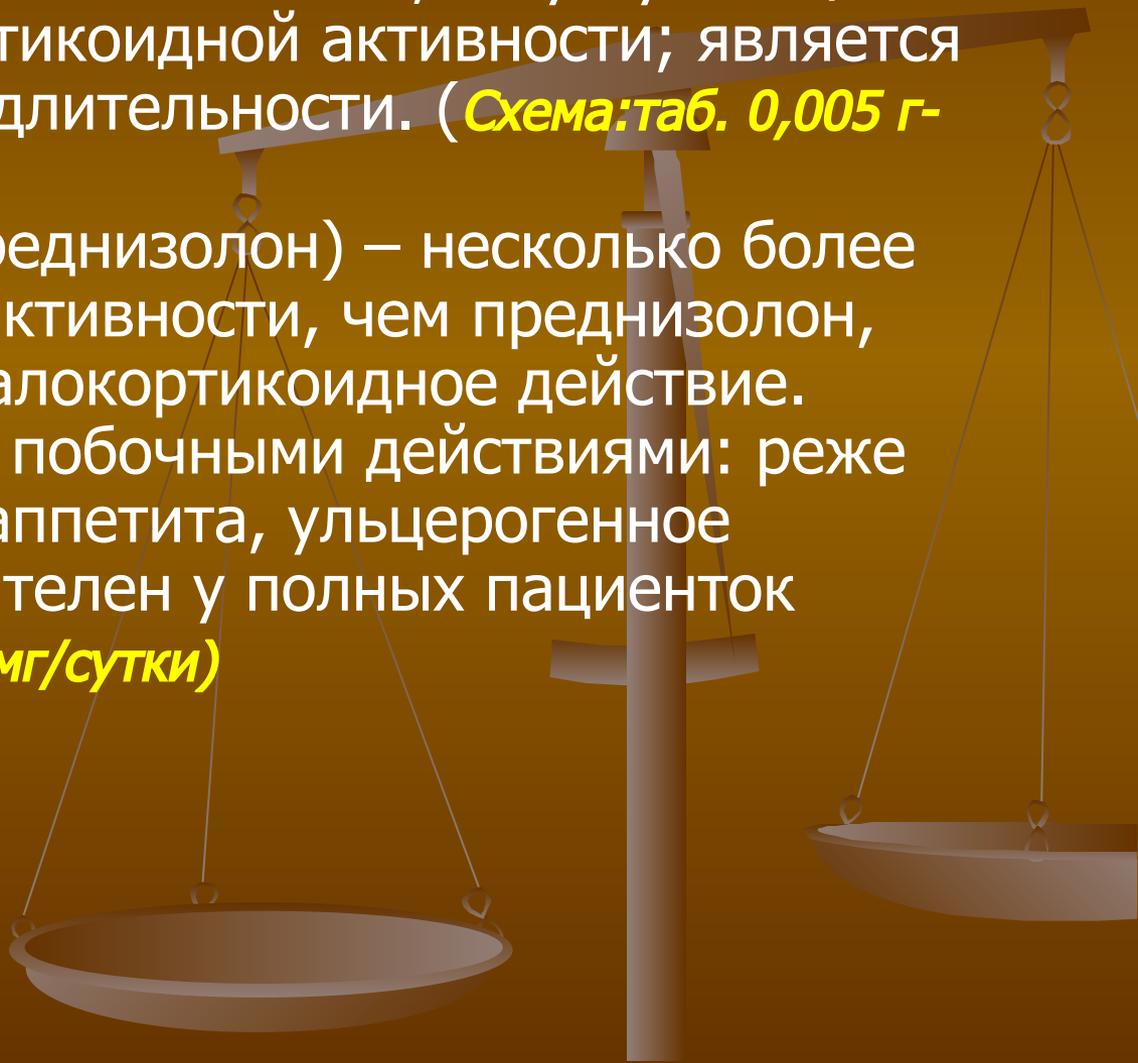
преднизолон (**4:0,8**) и метипред (**5:0,5**).

Выраженный глюкокортикоидный эффект дает дексаметазон (**30:0**)



## Лечение гиперандрогении глюкокортикоидами

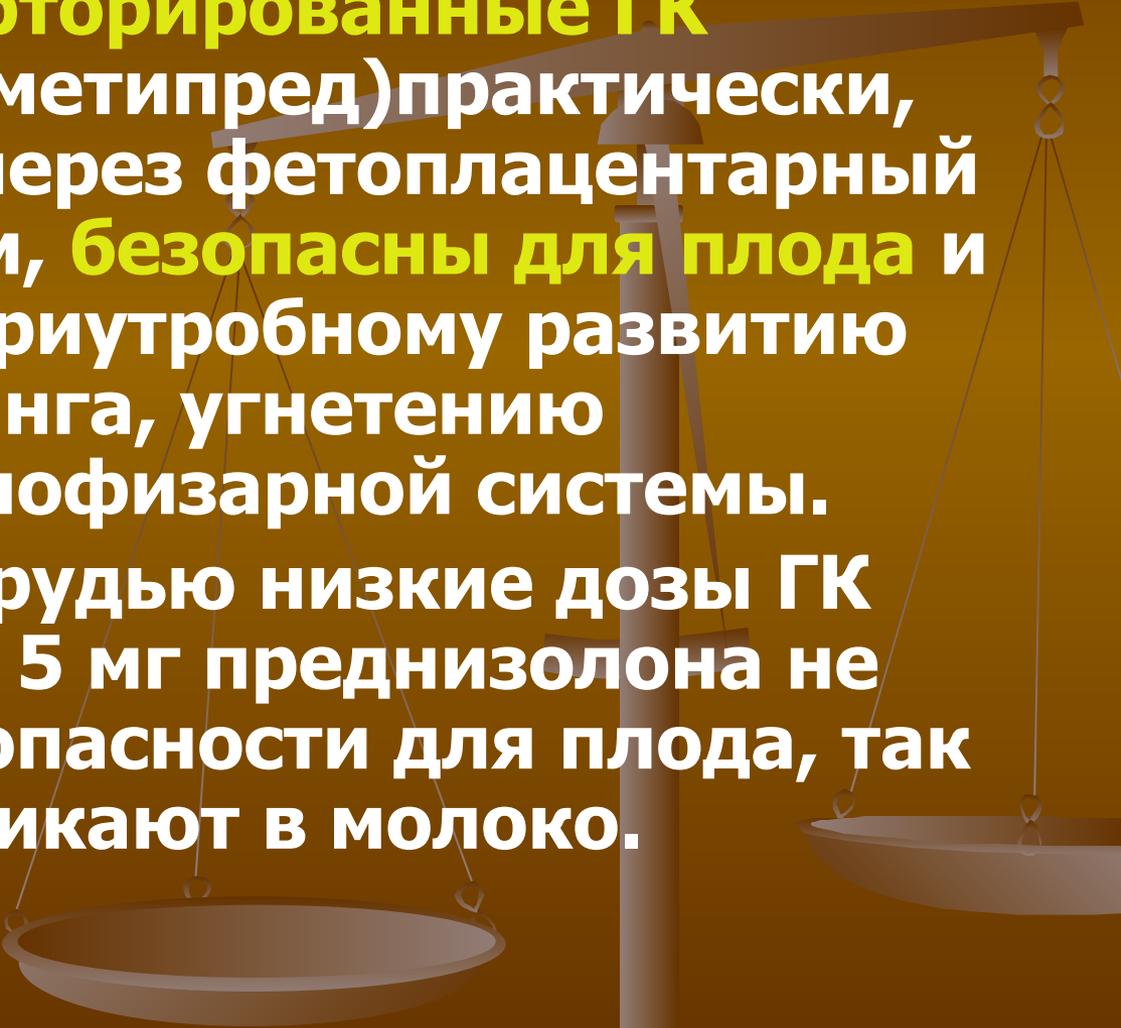
- **Неприродные глюкокортикоиды (ГК):** преднизолон, метипред, дексаметазон.
- **Преднизолон** – синтетический ГК, в 4 раза сильнее гидрокортизона по ГК- активности, но уступающий ему по минералокортикоидной активности; является ГК средней степени длительности. (*Схема: таб. 0,005 г- по 2,5-10 мг/сутки*)
- **Метипред** (метилпреднизолон) – несколько более сильный ГК по ГК- активности, чем преднизолон, минимальное минералокортикоидное действие. Обладает меньшими побочными действиями: реже вызывает усиление аппетита, ульцерогенное действие, предпочтителен у полных пациенток (*Схема: таб. 4 мг по 2-8 мг/сутки*)



- **Дексаметазон** – один из наиболее мощных ГК из группы фторированных препаратов, в 7 раз сильнее преднизолона, не имеет минералокортикоидной активности. Вызывает сильное угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, выраженное нарушение углеводного, жирового и кальциевого обмена, психостимулирующее действие. Препарат метаболизируется медленнее других и имеет самый большой период полувыведения.

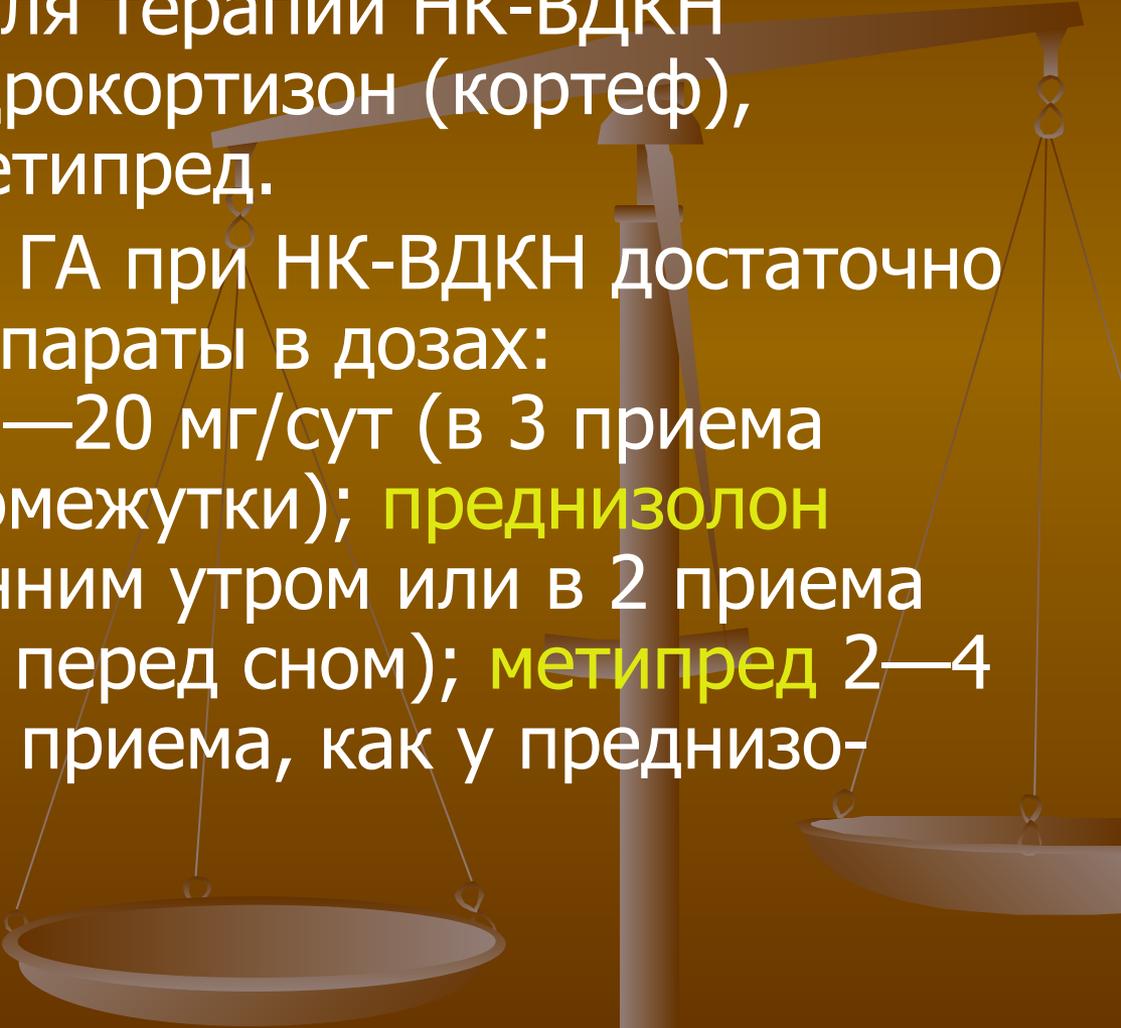
***(Схема: таб. 0,5 мг по 0,25-1 мг/сутки).***

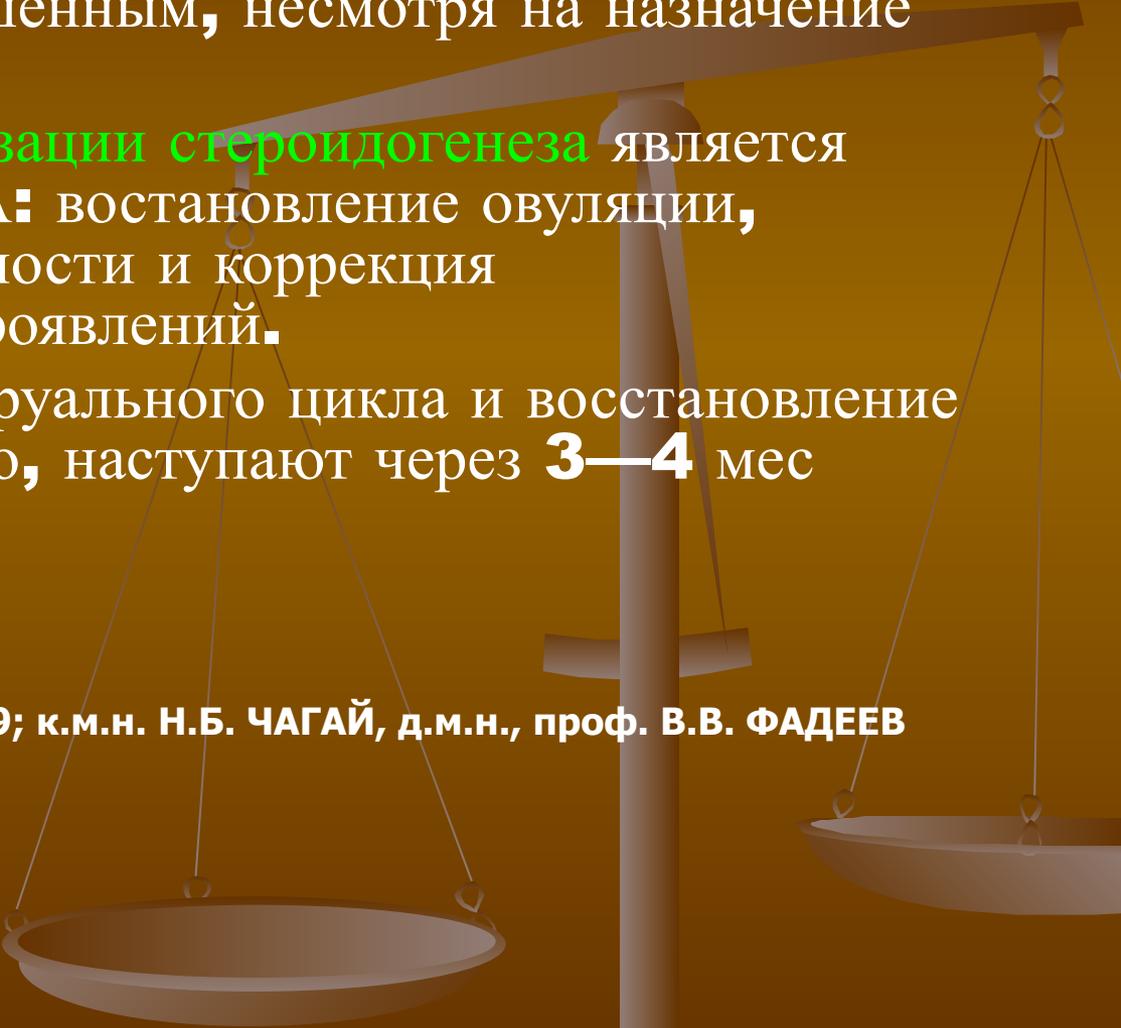
Фторированные ГК (дексаметазон) проникают через плацентарный барьер (50%), при длительном применении нежелательны и могут вызывать уродства.



**Природные и нефторированные ГК**  
(преднизолон, метипред) практически,  
не проникают через фетоплацентарный  
барьер; в целом, **безопасны для плода** и  
не ведут к внутриутробному развитию  
синдрома Кушинга, угнетению  
гипоталамо-гипофизарной системы.

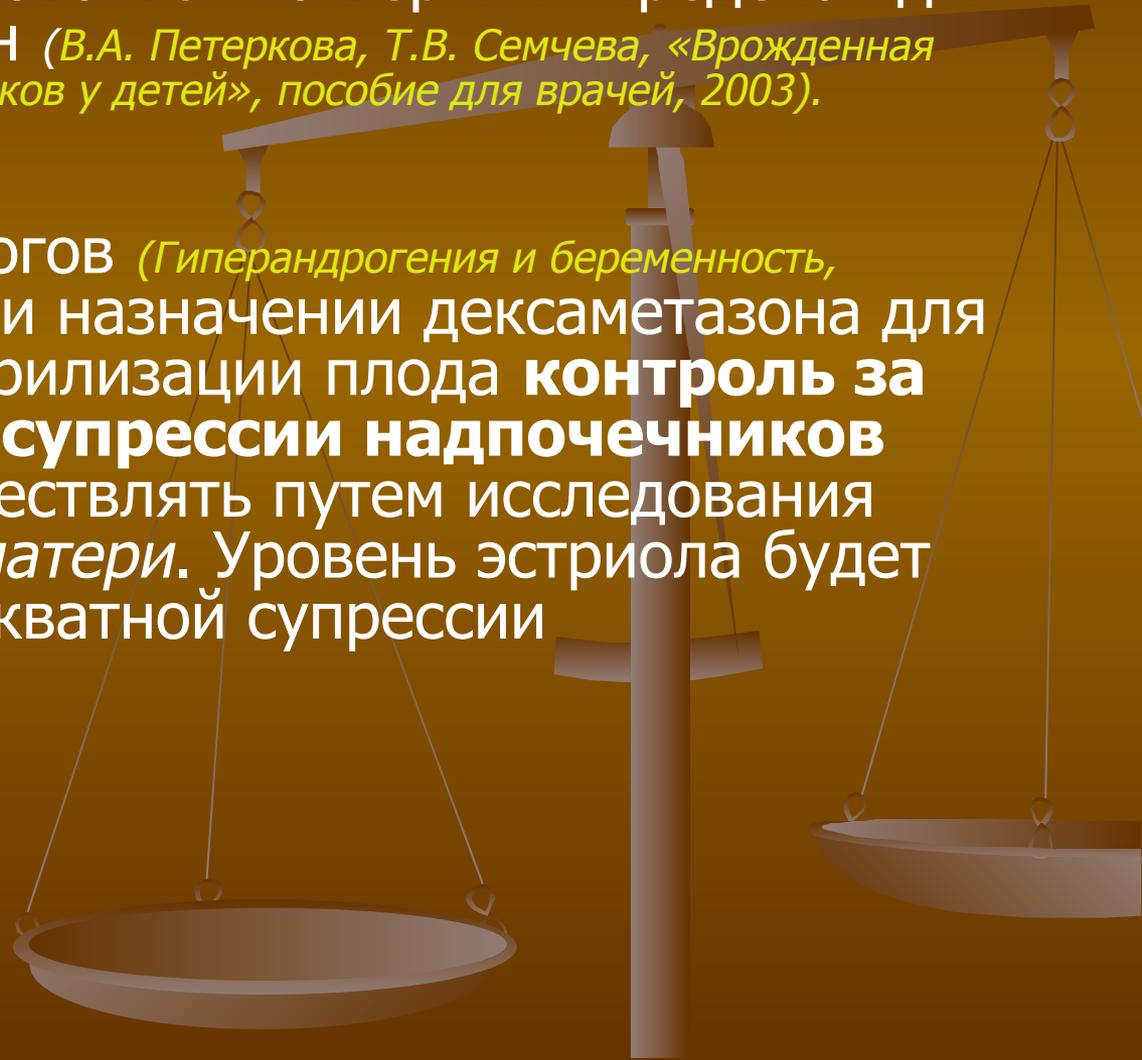
При кормлении грудью низкие дозы ГК  
эквивалентные 5 мг преднизолона не  
представляют опасности для плода, так  
как плохо проникают в молоко.

- 
- Наиболее часто для терапии НК-ВДКН используются гидрокортизон (кортеф), преднизолон и метипред.
  - Для компенсации ГА при НК-ВДКН достаточно использовать препараты в дозах: **гидрокортизон** 15—20 мг/сут (в 3 приема через равные промежутки); **преднизолон** 2,5—5 мг/сут (ранним утром или в 2 приема — 2/3 утром и 1/3 перед сном); **метипред** 2—4 мг/сут (кратность приема, как у преднизолона).

- 
- На уровень **17-ОНР** не всегда следует полагаться в том случае, когда он исходно повышен. У многих пациенток он сохраняется повышенным, несмотря на назначение больших доз ГК.
  - **Показателем нормализации стероидогенеза** является регресс симптомов ГА: восстановление овуляции, наступление беременности и коррекция дерматологических проявлений.
  - Нормализация менструального цикла и восстановление овуляции, как правило, наступают через **3—4** мес терапии.

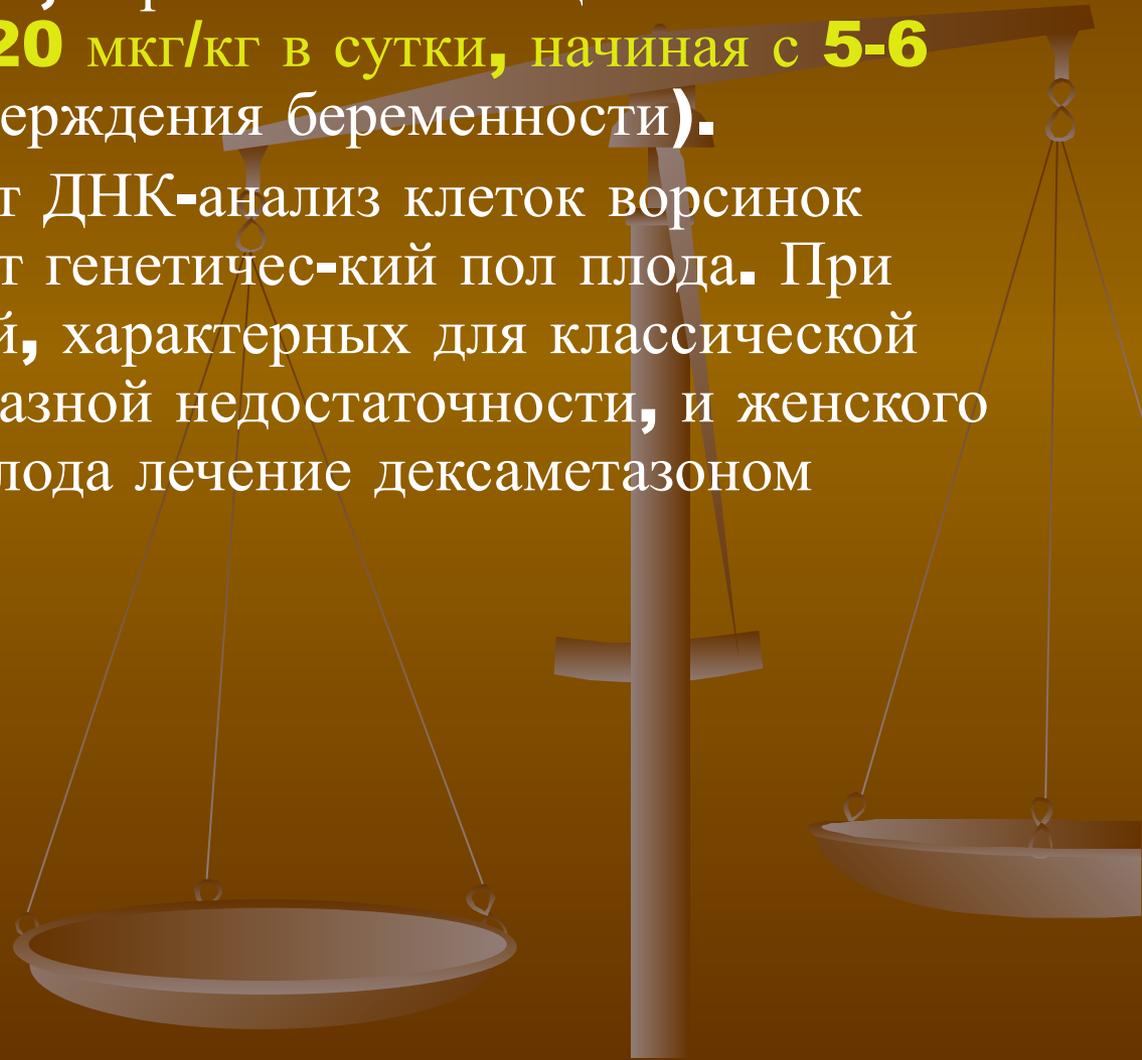
Проблемы репродукции, № 3, 2009; к.м.н. Н.Б. ЧАГАЙ, д.м.н., проф. В.В. ФАДЕЕВ

- **Во время беременности контроль адекватности дозы ГК** следует осуществлять по уровню Т матери, который должен оставаться на верхних пределах для беременных женщин (В.А. Петеркова, Т.В. Семчева, «Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей», пособие для врачей, 2003).
- По мнению гинекологов (Гиперандрогения и беременность, Сидельникова В.М., гл.4.), при назначении дексаметазона для предотвращения вирилизации плода **контроль за эффективностью супрессии надпочечников** плода следует осуществлять путем исследования уровня *эстриола у матери*. Уровень эстриола будет сниженным при адекватной супрессии надпочечников.



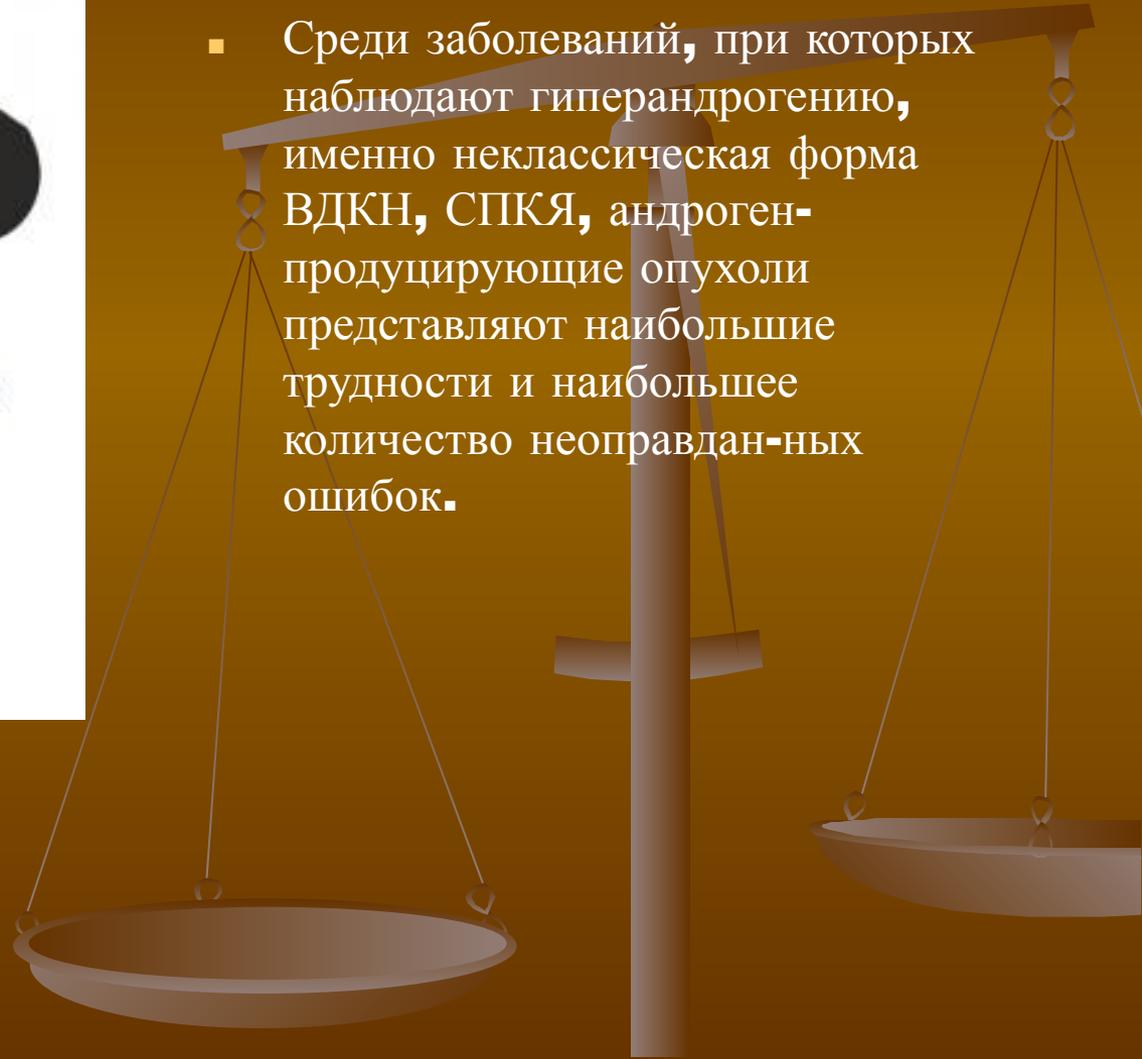
# Лечение ВДКН во время гестации.

- В случае согласия родителей на сохранение ребенка с предполагаемой ВДКН, беременной женщине назначают дексаметазон в дозе **20** мкг/кг в сутки, начиная с **5-6** нед (с момента подтверждения беременности).
- В **9-11** нед проводят ДНК-анализ клеток ворсинок хориона и определяют генетический пол плода. При обнаружении мутаций, характерных для классической формы **21**-гидроксилазной недостаточности, и женского генетического пола плода лечение дексаметазоном продолжают.





- Среди заболеваний, при которых наблюдают гиперандрогению, именно неклассическая форма ВДКН, СПКЯ, андроген-продуцирующие опухоли представляют наибольшие трудности и наибольшее количество неоправданных ошибок.



**Спасибо за внимание!**

