

**СИНДРОМ
ПОЛИКИСТОЗНЫХ
ЯИЧНИКОВ**

**АДРЕНО-ГЕНИТАЛЬНЫЙ
СИНДРОМ**

Синдром поликистозных яичников (СПЯ)

Синдром поликистозных яичников

симптомокомплекс, включающий в себя:

- двухстороннее увеличение яичников
- аменорею
- гирсутизм
- ожирение.

Встречается у 1,4-11% гинекологических больных и у 30-40% женщин с эндокринным бесплодием.

Стоит на втором месте после ДМТ среди причин, вызывающих вторичную аменорею

Патогенез

- Повышение частоты и амплитуды импульсной секреции ГРГ гипоталамусом
- Увеличение чувствительности гонадотрофов гипофиза к стимулирующему влиянию ГРГ
- Гиперсекреция ЛГ гипофизом (повышение коэффициента ЛГ/ФСГ)
- Нарушение ароматизации яичниковых андрогенов в эстрогены с развитием гиперандрогенемии
- Нарушение процессов роста и атрезии фолликулов в яичниках
- Повышение содержания в крови эстрогенов, в т.ч. за счет ароматизации андростендиона в эстрон в жировой ткани
- Гиперэстрогенемия способствует сенсibilизации

Патогенез

- Нарушение липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- Инсулин и инсулиноподобный фактор роста I повышают чувствительность яичников к ЛГ — усиление синтеза андрогенов;
- Инсулин тормозит продукцию печенью глобулина, связывающего половые стероидные гормоны — увеличение содержания в крови биологически активных андрогенов;
- Нарушение дофаминэргического контроля секреции ГРГ гипоталамусом, при этом у 30-40% больных развивается гиперпролактинемия.

Клиническая картина

Ни один из характерных клинических проявлений синдрома (аменорея, ожирение, гирсутизм и бесплодие) не является обязательным.

Гирсутизм – избыточный рост терминальных волос по мужскому типу развивается постепенно с периода менархе (у 2-3% женщин СПЯ протекает без гирсутизма из-за сниженной чувствительности рецепторов кожи к андрогенам).

Выделяют 3 степени выраженности гирсутизма:

- **легкая** – оволосение по белой линии живота, верхней губы, околососковых областей;
- **средняя** – оволосение распространяется на подбородок, боковую поверхность лица, внутреннюю поверхность бедер;

Клиническая картина

Нарушения менструального цикла:

- Возраст менархе соответствует популяционному
- Опсоолигоменорея, начинающаяся с менархе
- Вторичная аменорея
- Вследствие относительной гиперэстрогемии (дефицит прогестерона) у части больных возможно развитие гиперпластических процессов и ациклических кровотечений (10-15% больных)

Ожирение – наблюдается у 70% больных

- ИМТ составляет 26-30%
- Чаще встречается гиноидный тип ожирения

Бесплодие – обусловлено хронической ановуляцией.



Клинические проявления гиперандрогенемии (жирная себорея, угревая сыпь)



Диагностика СПЯ

1. Клинические проявления
2. Гормональное исследование:
 - повышение уровня ЛГ, увеличение соотношения ЛГ/ФСГ (более 2-2,5);
 - повышение уровня АМГ;
 - повышение содержания общего и свободного тестостерона, дигидротестостерона и андростендиона в крови;
 - уровень прогестерона на 20-23 день м.ц. соответствует ановуляции
 - нормальный базальный и стимулированный АКТГ уровень 17-оксипрогестерона в крови;
 - отрицательная функциональная проба с

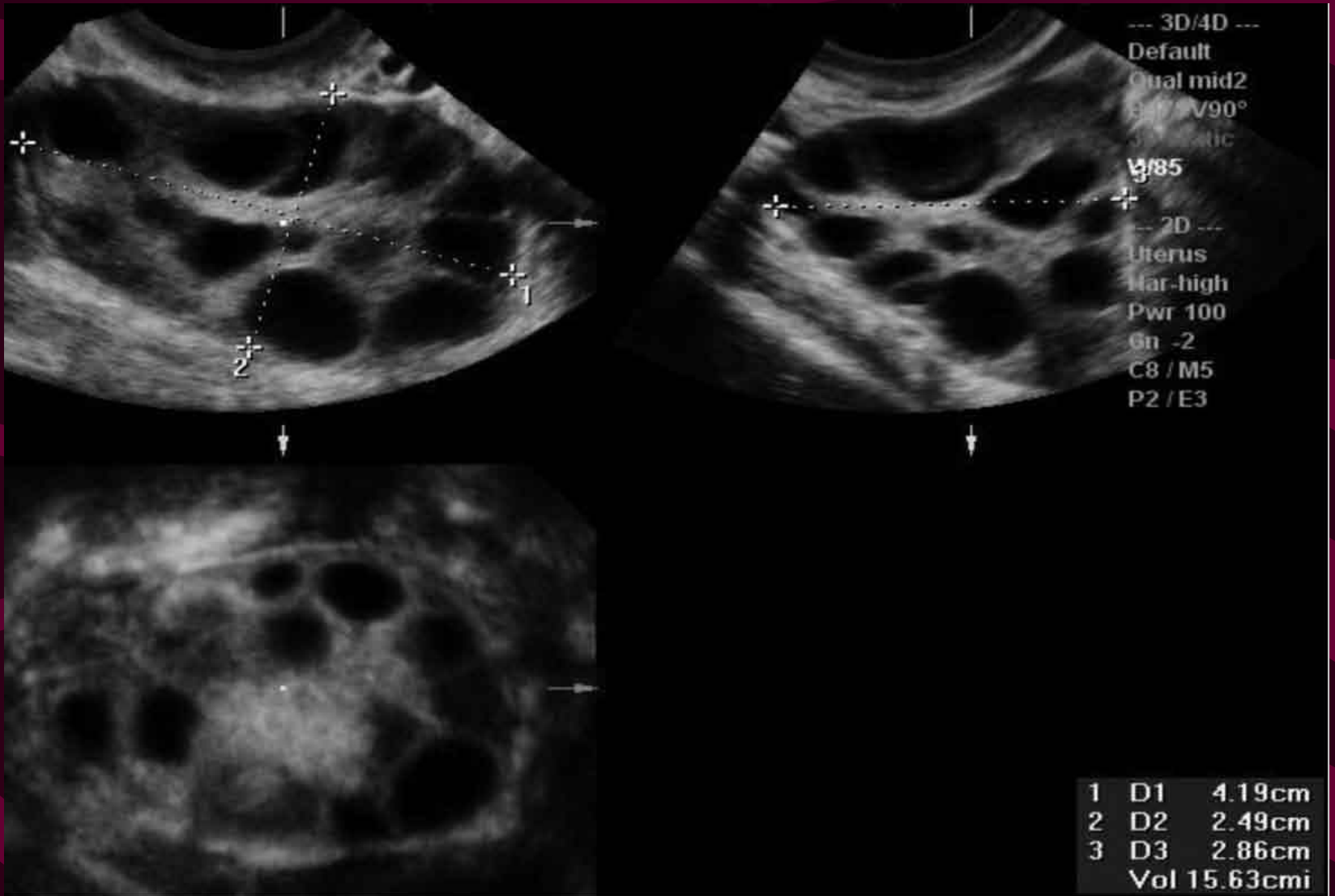
Диагностика СПЯ

3. Метаболические нарушения:

- повышение уровня триглицеридов;
- повышение липопротеинов низкой плотности и снижение липопротеинов высокой плотности;
- пероральный глюкозотолерантный тест выявляет нарушение толерантности к глюкозе

4. Ультразвуковое исследование:

- двухстороннее увеличение яичников ($V \geq 9$ см³)
- наличие множества (более 10 в срезе) атретических фолликулов диаметром 5-8 мм, расположенных по периферии («чётки»)
- 25% объёма яичников представлено гиперплазированной стромой
- утолщение капсулы яичников



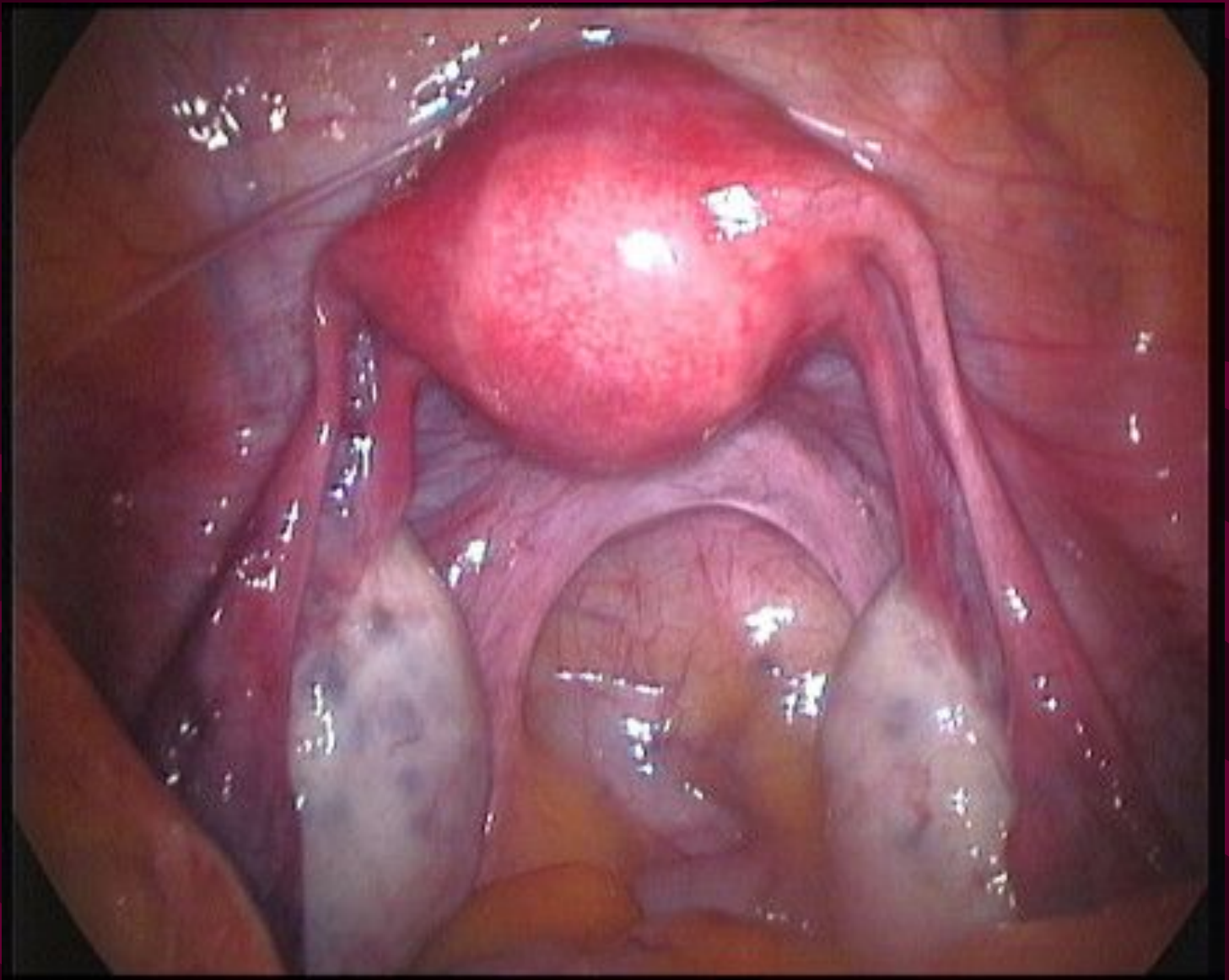
Диагностика СПЯ

5. Лапароскопия с биопсией яичников:

- двустороннее увеличение яичников (в 2-6 раз) с наличием множества атретических фолликулов;
- поверхность яичников сглажена, без следов овуляции, капсула плотная, белесоватая с перламутровым оттенком;
- на разрезе капсула утолщена, под ней определяется плотная сероватая строма, в которой по периферии расположены мелкие фолликулярные кисты

6. Гистологическое исследование биоптата яичников:

- склероз и утолщение белочной оболочки;
- гиперплазия стромы;
- гиперплазия внутренней теки, межуточной ткани коркового слоя;
- кистозная атрезия фолликулов с дегенерацией клеток гранулезы;
- снижение количества зреющих фолликулов;



Лечение СПЯ

1. Нормализация массы тела:

- низкокалорийная диета с ограничением жиров и углеводов
- увеличение физической нагрузки
- медикаментозная терапия (сибутрамин, орлистат)

2. Коррекция углеводного обмена

(у больных с ожирением и НТГ):

- метформин (сиофор) 1000-2500 мкг/ сут – 6 мес

Лечение СПЯ

3. Устранение симптомов вирилизации

- Ципротерона ацетат (производное 17-оксипрогестерона) обладает наиболее выраженным антиандрогенным эффектом за счет блокирования клеточных рецепторов андрогенов
- Верошпирон (антагонист альдостерона — спиронолактон) тормозит продукцию тестостерона на этапе 17-гидроксилирования, усиливает конверсию тестостерона в эстрогены и препятствует связыванию дигидротестостерона с периферическими рецепторами
- Дроспиренон — производное спиронолактона, входит в состав КОК

Лечение СПЯ

Торговое название	состав
Андрокур 10 Андрокур 50	ципротерона ацетат 10 мг ципротерона ацетат 50 мг
Диане-35	этинилэстрадиол 0,035 мг ципротерона ацетат 2 мг
Ярина (21 табл)	этинилэстрадиол 0,03 мг дроспиренон 3 мг
Ярина плюс (21+7 табл)	этинилэстрадиол 0,03 мг дроспиренон 3 мг (21) кальция левомефолат 0,451 мг (7)
Джес (24+4)	этинилэстрадиол 0,02 мг дроспиренон 3 мг (24) плацебо (4)
Джес плюс	этинилэстрадиол 0,02 мг дроспиренон 3 мг

Лечение СПЯ

- Диане-35 назначается при гирсутизме легкой степени, себорее, угревой сыпи
- При гирсутизме средней и тяжелой степени Диане-35 используется вместе с андрокуром (10 или 50 мг в зависимости от степени выраженности вирилизации) – 6 циклов
- При незначительной вирилизации можно использовать КОК, содержащие дроспиренон (Ярина, Джес)
- Терапия КОК проводится без перерывов до планирования беременности

Лечение СПЯ

4. Достижение ремиссии поликистоза

- КОК (диане-35, ярина) – торможение секреции ЛГ
- агонисты ГРГ (резервная терапия) – подавление гонадотропной функции гипофиза
- наибольший эффект достигается при сочетанном применении агонистов ГРГ и КОК
- оперативное лечение в случае неэффективности медикаментозной терапии: электро- или лазерная каутеризация, демедулляция яичников.

Лечение СПЯ

5. Восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности (индукция овуляции):

- Стимуляция овуляции нестероидными антиэстрогенами (селективными блокаторы эстрогеновых рецепторов гипофиза и гипоталамуса). Кломифен-цитрат (кlostилбегит) применяется в дозе 50-150 мг с 5 по 9 день цикла. У 40% больных имеется резистентность к антиэстрогенам
- Стимуляция овуляции гонадотропинами (пурегон, гонал-Ф 50-150 ЕД). Препараты назначают со 2 дня цикла
- Для индукции овуляции может использоваться агонист дофамина бромокриптин, эффект которого не зависит от уровня ПРЛ в крови и связан с усилением ингибирующего влияния дофамина на секрецию ГРГ.

Лечение СПЯ

Критерии эффективности индукции овуляции:

- Ультразвуковые признаки – формирование доминантного фолликула и образование желтого тела
- Повышение уровня прогестерона в крови более 15-18 нмоль/л на 20-23 день цикла
- Признаки овуляции по ТФД
- Восстановление овуляторного МЦ происходит у 20-60% больных СПЯ
- Развитие синдрома гиперстимуляции яичников наблюдается в 5-10% случаев

Андрогенсекретирующие опухоли яичников

Андрогенсекретирующие опухоли яичников

- Андробластома (опухоль стромы полового тяжа из клеток Сертоли и Лейдига) поражает женщин 20-40 лет, чаще всего доброкачественная
- Липидноклеточная опухоль (лютеиновые клетки, клетки Лейдига или клетки коры надпочечника)
- Гонадобластома (злокачественная опухоль дисгенетической гонады при наличии в кариотипе Y-хромосомы)

Клиническая картина

- Стремительная вирилизация (гирсутизм, огрубение голоса, увеличение гортани, облысение, гипертрофия клитора)
- Атрофия молочных желез
- Аменорея
- Симптомы гиперкортицизма при липидноклеточной опухоли

Диагностика

- Значительное повышение уровня андрогенов в крови
- Отрицательная функциональная проба с дексаметазоном
- Визуализация опухоли с помощью УЗИ и МРТ

Лечение

- Удаление опухоли яичника
- Объем оперативного вмешательства зависит от гистологического строения опухоли
- Восстановление овуляторной функции в случае сохранения здоровой ткани яичника

Адрено-генитальный синдром
(врожденная вирилизирующая
гиперплазия коры
надпочечников)

Адрено-генитальный синдром (АГС) – врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников (ВГКН)

– группа аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами ферментов стероидогенеза:

- 21-гидроксилазы (95%) – простая вирилизирующая форма
- 11 β -гидроксилазы (5-8%) – гипертоническая форма
- 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы – сольтеряющая форма

Патогенез ВГКН

- Общим в патогенезе всех форм заболевания является нарушение синтеза кортизола и увеличение в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи секреции АКТГ гипофизом.
- Гиперсекреция АКТГ является причиной гиперплазии коры надпочечников и гиперпродукции надпочечниковых андрогенов, обуславливающей вирилизацию
- Недостаточность 21-гидроксилазы обуславливает снижение образования кортизола и избыточное накопление предшественников кортизола — *прегненолона, прогестерона и 17-гидроксипрогестерона*, которые конвертируются в надпочечниковые андрогены —

Патогенез ВГКН

- При полной блокаде 21-гидроксилазы наряду с вирилизацией развивается синдром потери соли, проявляющийся в период новорожденности, и острая надпочечниковая недостаточность
- Недостаточность 11 β -гидроксилазы способствует избыточной секреции *дегидроэпиандростерона, андростендиона и 11-дезоксикортикостерона*, приводящей к задержке Na и воды и гипертонии (гипертоническая форма АГС)
- Недостаточность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы приводит к нарушению синтеза кортизола и альдостерона на ранних этапах их образования (синдром потери соли и острая надпочечниковая недостаточность)

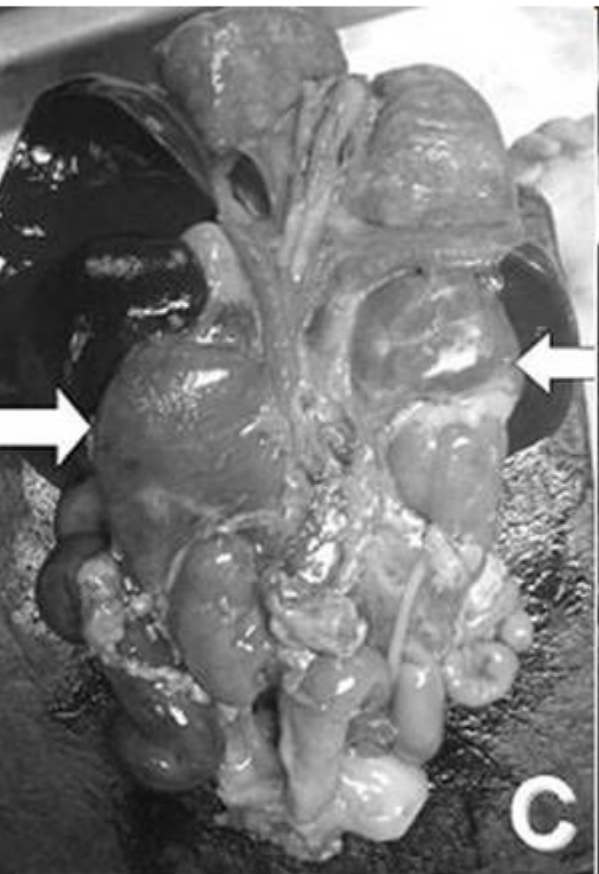
Простая вирилизирующая форма АГС

Классическая форма:

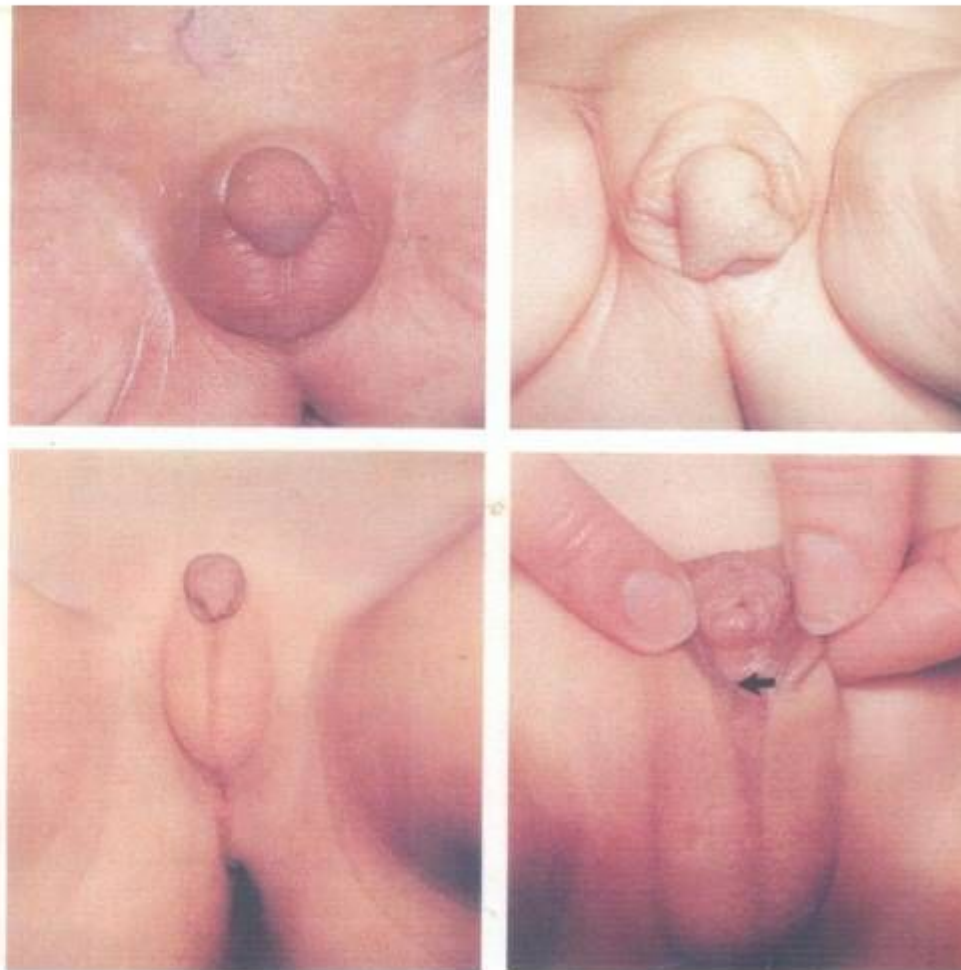
- вирилизация во внутриутробном периоде (от гипертрофии клитора до полного сращения губно-мошоночных складок и формирования уретры, открывающейся в половой член)
- гирсутизм с 3-5 лет
- распределение мышечной и жировой ткани по мужскому типу
- усиленное развитие плечевого пояса, узкий таз
- преждевременное половое созревание по гетеросексуальному типу
- раннее закрытие зон роста (низкорослость)



девочек наблюдается двойственное строение половых органов – ложный женский гермафродитизм.



Разрастание надпочечников



Простая вирилизирующая форма АГС

Неклассическая форма:

- клиническая картина развивается в пубертатном или постпубертатном возрасте
- признаки вирилизации при рождении отсутствуют

Пубертатная форма

- позднее менархе
- МЦ нерегулярный по типу опсоолигоменореи
- гирсутизм имеет выраженный характер и развивается с периода адренархе, на 2-3 года опережающее менархе и телархе
- множественные *acnae vulgaris*, жирная пористая кожа
- высокий рост, нерезко выраженное мужское телосложение (узкий таз, широкие плечи)
- гипоплазия молочных желез



Простая вирилизирующая форма АГС

Постпубертатная форма:

- проявляется после полового созревания
- нарушения менструального цикла по типу опсоолигоменореи, аменореи
- бесплодие, невынашивание (самопроизвольные выкидыши в ранние сроки)
- гирсутизм выражен незначительно
- телосложение по женскому типу
- молочные железы развиты соответственно возрасту

Овариальная недостаточность при пубертатной и постпубертатной формах АГС обусловлена гиперпродукцией андрогенов, оказывающих тормозящее действие на рост и развитие фолликулов

Диагностика ВГКН

- Гормональные исследования:
 - повышение уровня 17-оксипрогестерона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона-сульфата в крови
 - нормальный уровень гонадотропинов в крови, соотношение ЛГ/ФСГ < 2
 - возможен повышенный уровень прогестерона при отсутствии овуляции
 - проба с дексаметазоном (2 мг/сут – 3 дня) – уровень андрогенов снижается более, чем на 50%
 - проба с АКТГ – повышение уровня 17-оксипрогестерона в ответ на введение
- Генетическое исследование на дефект гена 21-гидроксилазы
- УЗИ – поликистозные яичники (нормальный объем стромы, хаотичное расположение фолликулов)

Лечение АГС

- До планирования беременности – КОК с антиандрогенами (диане-35, ярина, джес)
- При планировании беременности:
 - супрессивная терапия глюкокортикоидами (дексаметазон, преднизолон, метипред) под контролем уровня ДЭА-S и 17-ОНР в крови
 - применяют минимальные дозы глюкокортикоидов, нормализующие продукцию андрогенов надпочечниками (начальная доза составляет 1 мг дексаметазона или 5 мг преднизалона)
 - восстановление овуляторного менструального цикла
 - продолжение глюкокортикоидной терапии во время беременности

Андростерома

Андрогенсекретирующая опухоль надпочечников (м.б. доброкачественной и злокачественной)

Диагностика:

- Быстро прогрессирующая вирилизация
- Резкое увеличение в крови уровня тестостерона, дегидроэпиандростерона
- Отрицательная проба с дексаметазоном
- Содержание ФСГ и ЛГ в пределах нормы
- Визуализация опухоли с помощью УЗИ, КТ, МРТ

Лечение

- Всегда оперативное
- При доброкачественной андростероме прогноз в отношении репродуктивной функции благоприятный

Гиперкортицизм

Гиперпродукция кортизола корой надпочечников, обусловленная:

- Опухоль коры надпочечников (кортикостерома, синдром Иценко-Кушинга) – 30%
- АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза (кортикотропинома, болезнь Иценко-Кушинга) – 70%
- Гиперсекреция кортиколиберина гипоталамусом
- Клиническая картина
- Визуализация опухоли с помощью УЗИ, КТ, МРТ

Лечение

- Всегда оперативное
- При доброкачественной андростероме прогноз в отношении репродуктивной функции благоприятный

Гиперкортицизм

Гиперпродукция кортизола корой надпочечников, обусловленная:

- Опухоль коры надпочечников (кортикостерома, синдром Иценко-Кушинга) – 30%
- АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза (кортикотропинома, болезнь Иценко-Кушинга) – 70%
- Гиперсекреция кортиколиберина гипоталамусом

Клиническая картина

- Специфическое отложение жира в области лица и туловища
- Стрии (фиолетовые полосы растяжения) на груди, животе, внутренней поверхности бедер
- Лунообразное гиперемированное лицо
- Гирсутизм, розовые угри

Гиперкортицизм. Диагностика:

- Повышение содержания в крови кортизола, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона-сульфата, андростендиона и тестостерона
- Увеличение экскреции с мочой метаболитов кортизола и надпочечниковых андрогенов — 17-оксистероидов и 17-кетостероидов
- Нарушение циркадных колебаний уровня АКТГ и кортизола
- Функциональная проба с дексаметазоном:
 - ✓ прием 2 мг дексаметазона в течение 3-х дней не снижает секрецию АКТГ, при увеличении дозы до 8 мг в сутки продукция АКТГ подавляется (кортикотропинома)
 - ✓ прием 8 мг дексаметазона не влияет на автономную продукцию кортизола и низкий уровень АКТГ при кортикостероме

Гиперкортицизм

Лечение:

Гипоталамо-гипофизарный уровень:

- Медикаментозная терапия, направленная на снижение активности АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза (дофамин, соматостатин)
- Трансфеноидальная аденомэктомия
- Облучение гипофиза

Надпочечниковый уровень:

- Адреналэктомия
- Адреностатики