

Диагностика vs терапия: время принимать решения

Согласно положению Американской Коллегии акушеров и гинекологов, менструальный цикл (МЦ) – витальный признак наравне с сердцебиением и дыханием.

Причины нарушений МЦ:

- гипогонадизм: гипергонадотропный, гипогонадотропный, нормогонадотропный;
- структурная патология матки.

Диагностика преждевременной недостаточности яичников

Диагностика

клиническая	лабораторная	дополнительная (в зависимости от целей терапии)
<ul style="list-style-type: none">• наличие аменореи или олигоменореи	<ul style="list-style-type: none">• уровень ФСГ > 40 МЕ/мл, как min, в двух измерениях с интервалом в 4-6 недель у пациенток с аменореей (рекомендации IMS)• уровень ФСГ > 25 МЕ/л, как min, в двух измерениях с интервалом в 4-6 недель у пациенток с олигоменореей (рекомендации ESHRE)	<ul style="list-style-type: none">• концентрация эстрадиола в плазме крови ниже 50 пг/мл• определение уровней тестостерона, АМГ, ингибина В, ТТГ, свободного тироксина, АКТГ, ДГЭА-С• определение АТ к щитовидной железе и надпочечникам• для женщин моложе 30 лет – кариотипирование, анализ на ломкую X-хромосому

Диагностика гипогонадотропного гипогонадизма органического происхождения

- Клиническая оценка симптомов поражения различных эндокринных осей и признаков моногенных синдромов
- Уровни ФСГ и ЛГ обычно ↓ референсных значений
- Проба с ГнРГ (-) или гиперергическая
- Уровни других гормонов гипофиза в пределах референсных значений/вариабельно ↓ /вариабельно ↑ при опухолях гипофиза
- Возможно выявление патологических отклонений при МРТ области турецкого седла

Гипоталамическая аменорея – функциональный гипогонадотропный гипогонадизм.

Гипоталамическая дисфункция – функциональный нормогонадотропный гипогонадизм.

Характеризуется:

- ↑ активности пучковой зоны коры надпочечников;
- ↑ секреции: ЛГ, яичниковых андрогенов, надпочечниковых андрогенов, пролактина.

Гипоталамическую дисфункцию необходимо дифференцировать с различными эндокринопатиями, прежде всего с синдромами гиперпролактинемии и гиперандрогении.

При гипофизарной гиперпролактинемии повышенная секреция пролактина – основная причина нарушений МЦ.

Гормональная коррекция нормогонадотропных нарушений МЦ:

- выбор КОК – у сексуально-активных пациентов, не планирующих беременность;
- выбор прогестагенов – у пациенток, не живущих половой жизнью/планирующих беременность/не возражающих против ее наступления.

При выборе КОК важен антистрессовый эффект и отношении эндокринопатии, и в отношении гипоталамической дисфункции. Подобным эффектом обладает дроспиренон.

Дроспиренон (Димиа®)

<p>Антиальдостероновый эффект</p> <p>конкурентное ингибирование стероидных рецепторов</p> <p>↓ активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы</p>	<p>Антиандрогенный эффект</p> <p>↓ биологических эффектов эндогенных андрогенов</p>
---	---

КОК с дроспиреноном (24+4) для женщин с психовегетативной дисфункцией

Эффект препарата Димиа® (24+4) был сопоставим с эффектом негормональной (психотропной) терапии, назначенной неврологом.

Собственные данные

Naessén S, Carlström K, Byström B, Pierre Y, Hirschberg AL. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women.

Psychoneuroendocrinology. 2007 Jun;32(5):548-54

В данном исследовании изучалось влияние антиандрогенных ОК на аппетит и пищевое поведение у женщин с булимией и гиперандрогенизмом (n=21) по сравнению с группой контроля (n=17, сопоставимые по ИМТ и возрасту).

Результаты

Прием КОК с дроспиреноном в течение 3-х месяцев привел к улучшению характера приема пищи у женщин с гиперандрогенизмом и булимией.

Ь

Преимущества ДРСП-КОК (Мидиана®/Димиа®) у женщин с нерегулярным циклом

Метаболический аспект	Терапия акне и гирсутизма	Антистрессовый аспект
<p>Контроль:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пролиферации адипоцитов висцерального жира • пищевого поведения 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ секреции андрогенов и ↑ их связывания • ↓ действия андрогенов на кожу 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ уровня тревожных и связанных с циклом депрессивных расстройств • ↑ адаптационного ресурса

Длительность применения – по потребности контрацепции

Выбор КОК у женщин с нормогонадотропными нарушениями МЦ

**Нарушения цикла
+ склонность к
избыточной
пролиферации
эндометрия или
АМК**

Линдинет®-20 для
женщин > 35 лет
Линдинет®-30 для
женщин <35 лет

**Нарушения цикла у
женщин с
гиперандрогенизмом**

Предпочтительны ХМА-
КОК (Белара®)

**Стресс-зависимые
нарушения цикла**

Мидиана® для женщин
25-35 лет, Димиа® -
для остальных

**Дисменорея и
другие болевые
симптомы**

Предпочтительны
ДНГ-КОК (Силует®)

Синдром гиперандрогении

Клинические признаки гиперандрогенизма:

- вирилизация (изменения костного каркаса, мышечной массы, формы щитовидного хряща и т.д.);
- андрогензависимые дерматиты (гирсутизм, угревая сыпь, жирная себорея, андрогенетическая алопеция);
- сопутствующие синдромы (расстройства овуляции, метаболические расстройства).

Показания для лабораторной оценки гиперандрогенизма

- Признак вирильного синдрома отражают выраженную или раннюю гиперандрогенемия и всегда - повод для обследования пациентки.
- Гирсутизм - независимый признак гиперандрогенизма - всегда требует оценки уровней андрогенов и прогестагенных метаболитов.
- Угревая сыпь - повод для оценки уровней андрогенов в тех случаях, когда сопровождается нарушениями ритма менструаций.
- Андрогенетическая алопеция оценивается как признак вирильного синдрома у женщин с гирсутизмом; как изолированный кожный симптом требует оценки уровней андрогенов только у женщин с нарушениями МЦ.
- Вероятность гиперандрогенемии следует оценивать у женщин с нарушениями ритма менструаций и поликистозной морфологией яичников.
- При наличии гиперандрогенемии целесообразно оценивать вероятность метаболических нарушений.

Подтверждение гиперандрогенемии

Комплекс исследуемых параметров:

1. Обязательный - тестостерон, ДГЭАС, 17-оксипрогестерон.

2. Дополнительный:

- ГСПГ, биоактивный тестостерон для диагностики СПКЯ;
- дигидротестостерон для диагностики идиопатического гирсутизма;
- все доступные андрогены и метаболиты прогестерона в крови и моче при подозрении на опухолевую гиперандрогению.

Интерпретация: тестостерон и ДГЭАС в нижней половине (трети?) диапазона референсных значений исключают гиперандрогенизм.

Диагностика СПКЯ

Клиническая/лабораторная олиго/ановуляция

- нарушения ритма менструаций (задержки > 40 дней) на протяжении 6 мес. и >
- при условно регулярном ритме менструаций - УЗ-мониторинг → отсутствие доминантного фолликула (10 мм и >) в динамике 2-х МЦ

Клинический/лабораторный гиперандрогенизм

- гирсутизм
- другие андрогензависимые дерматиты у женщин с нарушенным МЦ
- гиперандрогемия

Поликистозная морфология яичников (2D ТВ-УЗИ)

- > 19 (14*) фолликулов в эхографическом срезе каждого из яичников
- ↑ объема хотя бы одного из яичников > 10 см³

***при условии, что используемый инструментарий ранее 2010 г. производства**

Диагностика неклассической ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы)

- Диагностический маркер - 17-оксипрогестерон - ↑ его уровней в утренние часы на 3-й день цикла > 2 нг/мл (6 нмоль/л) свидетельствует о возможной ВДКН.
 - Для подтверждения диагноза используется стимулирующий тест с АКТГ - диагностический критерий - ↑ уровня 17-ОНП > 10 мг/мл (30 нмоль/л).
 - ПЦР-диагностика мутаций СУР-21 в рутинной практике не используется.
- ВДКН - врожденная дисфункция коры надпочечников*

Гормонально-активные опухоли требуют диагностического поиска вплоть до уточнения места избыточной секреции андрогенов. Для данной патологии характерно быстрое прогрессирование гирсутизма, вирилизация, ↑ любого из андрогенов или метаболитов прогестагенов > чем в 2 раза.

Диагностикой синдрома Кушинга занимается эндокринолог.

Черта в диагностике синдрома инсулинорезистентности - установление наличия/отсутствия опухоли, продуцирующей инсулин, наличия/отсутствия СД 2 типа или нарушения толерантности к углеводам.

Лечение состояний, связанных с гиперандрогенизмом

Matheson E, Bain J. Hirsutism in Women. Am Fam Physician. 2019 Aug 1;100(3):168-175

Лечение гирсутизма различного происхождения

Средство	Доза и режим приема	Комментарии
КОК	21+7 или 24+4 в зависимости от вида КОК, длительно	Средства 1 линии, можно комбинировать с антиандрогенами
Финастерид	2,5 мг ежедневно	Можно комбинировать со спиронолактоном
Флутамид	250 мг ежедневно	Можно комбинировать с КОК
Глюкокортикоиды	min терапевтические дозы	Используется у пациентов с ВДКН

Аналоги ГнРГ	в/м ежемесячно	Преимущества при терапии гиперпластических заболеваний, можно комбинировать с КОК
Спиринолактон	100-200 мг ежедневно	Можно комбинировать с КОК

- Для гинекологов назначение КОК пациенткам с угревой сыпью лежит в плоскости лечения угревой сыпи легкой/средней тяжести у женщин, нуждающихся в применении контрацепции.

- Дерматологи считают, что КОК могут назначаться вне связи с контрацепцией женщинам, которые имеют тяжелые формы акне (папуло-пастулезные акне тяжелой ст., узлово-кистозные акне), устойчивые к другим методам терапии. При этом КОК + топическая терапия либо КОК + системные антибиотики назначаются как самостоятельное лечение.*

*Европейские клинические рекомендации по лечению акне, 2014 г.

При назначении КОК женщине с андрогензависимыми симптомами со стороны кожи, выбор идет в пользу КОК, в состав которых входят антиандрогенные прогестины.

КОК Белара® (хлормадинона ацетат + этинилэстрадиол) подавляет синтез андрогенов в яичниках и надпочечниках.

- Этинилэстрадиол стимулирует синтез глобулина, связывающего половые гормоны.
- ХМА блокирует активность 5 α -редуктазы.

Эффективность ХМА-КОК в лечении андрогензависимых дермопатий

- Через 6 мес. приема препарата Белара® число угревых элементов ↓ на 55% и > от исходного уровня.
- Через 3 мес. приема данного препарата выраженность гирсутизма ↓ у 50% женщин.
- 36% женщин отметили полное исчезновение симптомов гирсутизма к концу 1-го года приема КОК Белара®.

Влияние разных КОК на углеводный и жировой обмен

КОК	ЛПВП	ЛПНП	Общий холестерин	Источник
ЭЭ/хлормадинон	↑	↓	Не меняется	KF 5025/02, Phase II study
ЭЭ/ципротерон	↑	↓	↑	Diane 35, Inc monogr, 2005
ЭЭ/номегестрол	Не меняется			Agren UM, 2011
ЭЭ/гестоден	↑	Не меняется	↓	An der Mooren MJ, 1999

КОК и риск венозной тромбозной эмболии

Прогестин в составе КОК	Частота ВТЭ на 10000/лет	Исследования
Хлормадинона ацетат (данные требуют уточнения)	4	Schramm GAK, 2002,2003
Ципротерона ацетат, дроспиренон	10	Lidegaard, 2009

Гестоден, дезогестрел, диеногест	8	
Левоноргестрел, норгестимат	5	
Беременность	20	EMA Pharmacovigilance Working Party, 2011
Спонтанные случаи, не связанные с приемом КОК	2	

КОК-ХМА и симптомы депрессии

По сравнению с плацебо, на фоне приема хлормадинона ацетата показано клинически и статистически значимое ↓ выраженности депрессии, тревожности, тяги к еде, перепадов настроения.

Синдром хронической газовой боли (ХТБ)

Хроническая тазовая боль (нейропатическая):

- нециклическая ТБ, которая продолжается не <3-х мес. подряд;
- циклическая ТБ, которая продолжается не <6-ти мес. подряд при интенсивности, требующей медицинского вмешательства, и не купируемая полностью применением НПВС (тяжелая дисменорея).

ТБ более характерна для женщин, чем для мужчин. Это связано с эстрогенной зависимостью боли у женщин.

ХТБ чаще всего обусловлена эндометриозом. В настоящее время диагностика эндометриоза представляет определенные сложности.

Лучший способ избежать синдрома ХТБ – вовремя купировать боль.

Устранение причины альгических сигналов – способ лечения ноцицептивной, но не нейропатической боли.

Гормональный контроль тазовой боли (агонисты ГнРГ, прогестагены в непрерывном режиме, КОК) направлен на ↓ интенсивности воспалительных реакций.

ESHRE Guidelines: management of women with endometriosis

Агонисты ГнРГ и прогестины – группы средств для лечения ТБ, установлено или предположительно связанной с эндометриозом.

Диеногест – 1-я линия терапии эндометриоз-ассоциированной боли.

Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, Notsu T, Mizuguchi K, Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. Steroids. 2011 Jan;76(1-2):60-7

Препарат действует не только как прогестаген, но и как собственный противовоспалительный агент.

Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Aug;151(2):193-8

По результатам РКИ (n=198) диеногест (2 мг/сут) эффективнее ↓ интенсивность тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом в сравнении с плацебо: через 12 недель лечения разница в среднем балле по ВАШ между группами составила 12,3 мм в пользу диеногеста.

Зафрилл® (диеногест)

Дженерик, абсолютно эквивалентный оригинальному диеногесту. Единственное отличие – лучшее соотношение цены и качества.

Фармакологические свойства: прогестаген, вызывает децидуальную трансформацию эндометрия с атрофией железистого эпителия. Дополнительные свойства: противовоспалительный и антиангиогенный эффекты.

Клиническое действие: ↓ тазовой боли, связанной с эндометриозом.

Показания: лечение эндометриоза.

Способ применения и дозы: по 1 таб. (2 мг) ежедневно.

Длительность приема препарата не <6 мес.

Рекомендации ESHRE

Комбинированные гормональные контрацептивы на 18-24 мес. как один из методов профилактики эндометриоза, связанного с дисменореей, но не при неменструальных тазовых болях или диспаурении. (A)

КОК с диеногестом (Силует®) для контрацепции у больных эндометриозом

Схема применения:

- в течение 6-ти первых месяцев – без перерывов или с одним 7-дневным интервалом;
- в течение последующих месяцев (лет) – в стандартном или пролонгированном режиме в зависимости от желания женщины.

Роль эстрогенного компонента в составе КОК значима. Эстрадиол в равной степени связывается с ЭР α и ЭР β .

В эндометриоидных имплантах наблюдается экспрессия ЭР β и репрессия ЭР α → прогестероновая резистентность.

ЭР – эстрогеновые рецепторы

Fertility and Sterility 2014; 101:5

Ингибирующее действие на рост клеток эндометриомы было существенно > для комбинации диеногеста и этинилэстрадиола по сравнению с монотерапией диеногестом.

Chapron C, Souza C et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. Hum Reprod. 2011 Aug;26(8):2028-35

Ретроспективное исследование: связь эндометриоза и приема КОК в прошлом

Прием КОК	Пациентки		
	с поверхностным эндометриозом (n=47)	с эндометриомой (n=120)	с глубоким инфильтративным эндометриозом (n=243)
Не принимали КОК	14,9%	22,5%	4,9%
Принимали КОК	85,1%	77,5%	95,1%
Принимали КОК в период 6 мес. до операции	27,7%	20,8%	16,9%
Не принимали КОК как min 6 мес. до хирургии	57,4%	56,7%	78,2%

Лечение эндометриоза должно быть длительным.