

Н.А. Габитова, О.Г. Диш, Н.Г. Белова, Л.А. Агаркова, Г.Б. Дикке
ГУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии ТНЦ СО РАМН,
г. Томск

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ НАДПОЧЕЧНИКОВОГО ГЕНЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Гормональные взаимоотношения между материнским организмом и фетоплацентарной системой обуславливают неосложненное течение беременности и физиологическое развитие плода. Нарушение этих взаимоотношений нередко приводит к патологическому течению беременности, что выражается в ее преждевременном прерывании [1].

Среди эндокринных причин невынашивания 32-48 % обусловлены избыточной продукцией андрогенов в надпочечниках [2, 3]. Беременность является пусковым моментом, усугубляющим нарушения стероидогенеза у больных с гиперандрогенией (ГА) [2].

За последние годы достигнуты значительные успехи в изучении этой проблемы, предложены методы коррекции «стертых» форм гиперандрогении, методы хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности, которая возникает у 40 % беременных с ГА. Однако, несмотря на это, внутриутробная гибель плода может произойти в критические сроки беременности – 12-13, 24-26, 28-32 недели, как следствие плацентарной недостаточности. После потери беременности приблизительно у 1/3 женщин с ГА усугубляются эндокринные нарушения, ухудшающие перинатальный прогноз последующих беременностей.

Поскольку вопросы этиопатогенеза и диагностики различных форм надпочечниковой ГА остаются недостаточно ясными, выбор оптимальных методов лечения затруднен.

Андрогены в организме женщины синтезируются в яичниках, сетчатой зоне коры надпочечников, а также в результате периферического метаболизма стероидов образуются в коже, печени, мышцах, адипоцитах [4]. Гормонами надпочечников являются дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭАС).

Все андрогены выделяются с мочой в виде метаболитов, объединенных в группу 17-кетостероидов (17-КС), по уровню которых можно лишь косвенно судить о выраженности гиперандрогении, но не

об ее источнике [5]. Определение фракций 17-КС (ДГА, 11-окисленных кетостероидов, андростерона, этиохоланолона) также не обеспечивает выявления локализации источника гиперандрогении. Определение 17-КС в моче мало информативно, недостаточно точно и сопряжено с определенными неудобствами для пациентов (необходимость сбора суточной мочи, соблюдения диеты и т.д.) [6].

Использование молекулярных генетических методов, способных выявить мутации гена CYP21B и верифицировать диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), невозможно в общей клинической практике ввиду их технической сложности и дороговизны.

С появлением метода иммуноферментного анализа стала возможной более точная диагностика надпочечниковой формы гиперандрогении путем определения ДГЭА и ДГЭАС в сыворотке крови.

В коррекции ГА по-прежнему основное место занимают глюкокортикоиды, тормозящие синтез андрогенов посредством регуляции аденокортикотропного гормона (АКТГ) гипофиза [7, 8].

Несмотря на единую стратегию фармакотерапии, общего взгляда на тактику ведения беременных с надпочечниковой ГА нет, что связано с отсутствием однозначной корреляции между клиникой заболевания и показателями гормональных сдвигов в организме.

В доступной изучению литературе мы не встретили схем коррекции ГА надпочечникового генеза при беременности, опирающихся на современные методы исследования и удовлетворяющих требованиям к контролю компенсации с помощью экспресс-методов, что особенно важно для диагностики и лечения больных при беременности.

Единичные сообщения о подборе дозы дексаметазона на основе показателей 17-КС мочи [6] на сегодняшний день не актуальны из-за низкой точности и информативности.

В связи с этим, целью исследования явилась разработка новых критериев назначения дексаметазона при надпочечниковой форме гиперандрогении в зависимости от уровня ДГЭАС в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 56 беременных с гиперандрогенией в возрасте 18-36 лет (средний возраст $24 \pm 6,1$ лет). Первородящих — 22 (39,3 %), повторнородящих — 13 (23,2 %), с отягощенным акушерским анамнезом — 13 (23,2 %) и у 8 пациенток (14,3 %) отмечалось привычное невынашивание беременности. Все женщины имели клинические проявления угрозы прерывания беременности. Среди них: в I триместре — 37 человек (66 %), во II — 19 (34 %). Средний срок появления угрозы прерывания в I триместре составил $9,6 \pm 2,4$ недели, во II — $15,3 \pm 4,2$ недели. Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин с неосложненным течением беременности.

Гиперандрогения диагностировалась следующим образом. Определялось гирсутное число по шкале Ферримана-Голвея. Гормональный статус оценивали по уровню 17-КС мочи, ДГЭАС и тестостерона в сыворотке крови. 17-КС мочи определяли по стандартной методике реакцией с фенолгидрозиновым реактивом после ферментативного гидролиза [9]. Определение показателей ДГЭАС и тестостерона проводилось методом твердофазового иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «СтероидИФА-ДГЭА-сульфат» и «СтероидИФА-тестостерон-01». Нормальные показатели ДГЭАС для беременных женщин составили 0,2-1,2 мкг/мл, тестостерона — 0,5-4,3 мкг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления гиперандрогении различной степени выраженности имели место у всех пациенток основной группы. Гирсутное число находилось в пределах 8-16 баллов, (в среднем, $15,6 \pm 1,8$ баллов), что на 30 % выше, чем в контрольной группе, где оно составило $8,1 \pm 3,4$ баллов ($p < 0,001$).

Средний уровень содержания ДГЭАС в сыворотке крови до назначения терапии в I триместре составил $2,21 \pm 0,86$ мкг/мл (на 83,3 % больше нормы), во II триместре — $1,75 \pm 0,87$ мкг/мл (на 45,8 % больше нормы). Содержание тестостерона у пациенток основной группы в I триместре составило $4,1 \pm 0,7$ мкг/мл, во II триместре — $3,8 \pm 0,5$ мкг/мл.

Из всех женщин с клиническими проявлениями ГА повышенный уровень ДГЭАС был зарегистрирован у 92,3 %, в то время как превышение нормальных показателей 17КС — лишь у 40,7 %.

Как показали гормональные исследования, у 27 беременных (48,2 %) повышение ДГАС составило до 50 % от верхней границы нормы, у 15 (26,8 %) — от 50 до 100 %, у 6 (10,7 %) — от 100 до 150 %, у 4-х (7,1 %) — от 150 до 200 % и выше. У 33-х об-

следованных женщин (59,3 %), несмотря на нормальные значения 17-КС мочи, было выявлено повышение уровня ДГЭАС методом ИФА, что, в сочетании с клиническими проявлениями угрозы прерывания беременности, повышением гирсутного числа, подтверждало наличие у них гиперандрогении.

Все пациентки получали симптоматическую терапию угрозы прерывания беременности (но-шпа, настойка пустырника, свечи с папаверином ректально, физиолечение), проводилась профилактика плацентарной недостаточности (поливитамин, кислородные ингаляции, курантил, рибоксин). После лабораторного подтверждения гиперандрогении назначался дексаметазон в вечернее время суток. Критерием выбора дозы дексаметазона служили исходные показатели ДГЭАС, представленные в таблице.

Таблица
Зависимость дозы дексаметазона от уровня
дегидроэпиандростерона сульфата в крови беременных
с гиперандрогенией надпочечникового генеза

Уровень ДГЭАС (мкг/мл)	Степень превышения нормальных значений ДГЭАС (%)	Доза дексаметазона (мг/сутки)	Таблеток в сутки
1,2-1,8	50	0,125	0,25
1,9-2,4	100	0,25	0,25
2,5-3,2	150	0,375	0,75
Более 3,2	200	0,5	1

Примечание: ДГЭАС - дегидроэпиандростерона сульфат.

При превышении нормальных показателей ДГЭАС не более, чем на 50 % (1,2-1,8 мкг/мл) дексаметазон назначался в дозировке 0,125 мг/сутки (1/4 табл.), при показателях ДГЭАС от 1,9 до 2,4 мкг/мл (превышение нормальных показателей до 100 %) — в дозировке 0,25 мг/сутки (1/2 табл.), при превышении нормальных показателей ДГЭАС до 150 % (2,5-3,2 мкг/мл) — в дозировке 0,375 мг/сутки (3/4 табл.), при ДГЭАС больше нормы на 200 % (выше 3,2 мкг/мл) — 0,5 мг/сутки (1 табл.).

С целью оценки эффективности дозы дексаметазона повторное определение уровня ДГЭАС в сыворотке крови производилось через 2 недели после его назначения.

По истечении указанного периода терапии дексаметазоном согласно предложенным критериям, уровень ДГЭАС у беременных в I триместре снизился до $1,16 \pm 0,58$ мкг/мл или на 47,5 % ($p < 0,001$), во II триместре — до $1,12 \pm 0,15$ мкг/мл или на 28,5 % ($p < 0,001$), что соответствовало нормальным показателям для данного срока беременности. В дальнейшем контроль уровня ДГЭАС осуществлялся 1 раз в месяц, причем при нормализации показателей прием дексаметазона не прекращали. Особое внимание уделялось беременным в сроках 13, 24 и 28 недель, когда в эндокринных органах плода начинается активная продукция гормонов, что может сопровождаться повышением экскреции андрогенов [7].

У всех 56 женщин на фоне проводимой терапии были купированы симптомы угрозы прерывания беременности. Лечение дексаметазоном было продол-

жено в течение всей беременности, прием препарата был прекращен на 7-8 день после родов согласно имеющимся литературным данным [1]. Все женщины были родоразрешены в сроки от 37 до 41 недели, преждевременных родов в основной группе не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение уровня надпочечниковой гиперандрогении у беременных методом оценки ДГЭАС крови является на сегодняшний день более информативным, чем 17КС мочи. Нормализация показателей уровня ДГЭАС в сочетании с исчезновением клинических проявлений угрозы прерывания беременности (преждевременных родов) свидетельствует об адекватности терапии, назначаемой по предложенной схеме. Таким образом, разработанные критерии могут использоваться в клинической практике для подбора оптимальной дозы дексаметазона с целью коррекции надпочечниковой формы гиперандрогении у беременных.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности /В.М. Сидельникова. – М., 2002. – 305 с.
2. Абдурахманова, Р.А. Особенности течения беременности, исхода родов и становления лактации у женщин с гиперандрогенией /Р.А. Абдурахманова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 18 с.
3. Раисова, А.Т. Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией /А.Т. Раисова: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1990. – 39 с.
4. Манухин, И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии /И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М., 2003. – 250 с.
5. Дедов, И.И. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение: Метод. пособие /И.И. Дедов. – М., 2003. – 42 с.
6. Бархатова, Т.П. Надпочечниковая гиперандрогения как причинный фактор высокого риска невынашивания беременности и перинатальной патологии /Т.П. Бархатова, Е.С. Ляшко, Н.Д. Панченко //Невынашивание беременности: Сб. науч. тр. – М., 1984. – С. 79-89.
7. Качалина, Т.С. Гиперандрогения и невынашивание беременности /Т.С. Качалина //Рос. вест. ассоц. акуш.-гинеко. – 2004. – № 3. – С. 61-64.
8. Комаров, Е.К. Формы надпочечниковой гиперандрогении и значение корректирующей терапии в восстановлении нарушений репродуктивной функции у женщин /Е.К. Комаров //Рос. вест. ассоц. акуш.-гинеко. – 1997. – № 3. – С. 106-108.
9. Лабораторные методы исследования в клинике: Справ. /Под ред. Меньшикова В.В. – М., 1987. – 365 с.

* * *

КАРИЕС - ПРИЗНАК ДОСТАТКА И БЛАГОПОЛУЧИЯ

Кариес мучил людей во все времена, но начать серьезную борьбу с ним врачи решили только в последние годы. Большую роль в этом сыграла медицинская статистика. Оказывается, на сегодняшний день в мире страдает кариесом 99 % населения! А во многих странах – 100 %! Полученные цифры ужаснули не только стоматологов, но и их пациентов.

Интересно, что в оставшийся 1 % здоровых людей, кроме редких счастливых разных национальностей, входят абсолютно все эскимосы и все представители племени гунзу, обитающего в южных районах Памира. Словно по волшебству, кариес обходит их стороной.

Возможно, болезнетворный микроб по какой-то причине не прижился на зубах этих людей, а скорее всего, они просто никогда не ели сладостей. Недаром, в Средние века кариес считался болезнью гурманов и признаком достатка. Только бедняки и небогатые горожане, питающиеся грубой плебейской пищей, отличались здоровыми зубами. Остальным же синьорам иметь здоровые зубы было просто неприлично, а бедолаги, которым «не повезло» и от природы достались ровные белые зубы, старались реже улыбаться. Благородные рыцари и их знатные дамы приглушали запах изо рта ароматной водой, улыбались модными гнилыми зубами, и частенько посещали зубных врачей. Слава богу, эта несурзая мода давно прошла. Все мы хотим быть обладателями здоровых зубов, и в глубине души завидуем эскимосам.

DentaClass.ru.