

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОК С НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ФОРМОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY IN PATIENTS WITH ADRENAL FORM OF HYPERANDROGENISM DURING PREGNANCY

**I. Safaryan
I. Manukhin
M. Gevorkyan
E. Manukhina
M. Ovakimyan**

Summary. Background: hyperandrogenism or excess androgens is the most common endocrine pathology of the reproductive system, which affects about 5–10% of women in the population. Correction of hyperandrogenism during pregnancy remains an actual aspect of modern medicine. The use of glucocorticosteroids in pregnancy is still controversial. It should be noted that with a deficiency of C21-hydroxylase, the appointment of glucocorticosteroids is pathogenetically justified.

Objective: to identify risk factors for complications of gestation in patients with adrenal GA and normal body weight, to justify the appointment of glucocorticoid therapy to patients with НК-ВДКН, to determine the indications for increasing the dose.

Materials and methods: The study group included 25 pregnant women with non-classical form of congenital adrenal cortex dysfunction, whose diagnosis was confirmed before pregnancy. The appointment of metipred to patients was carried out under the control of the level of 17-OnP, at a selected dose not exceeding 0.5 mg until 14–16 weeks of pregnancy, i.e. before the time of placenta formation.

Results: Glucocorticosteroid therapy was carried out in 25 patients under the control of 17-OnP level and was carried out up to 14–16 weeks of pregnancy. The threat of termination of pregnancy before 12 weeks of pregnancy was observed in 24% (n=6) patients. A correlation was obtained between the level of 17-OnP and signs of threatened abortion. Thus, the level of 17-ОНП $\geq 5,6$ ng / ml indicates the need for correction of the dose of glucocorticoids. During treatment, there was a decrease in the threat of abortion in the first trimester.

Сафарян Ирма Романовна

Аспирант, ФГБОУ ВО «Московский Государственный
Медико-стоматологический Университет
им. А. И. Евдокимова»
safairma@yandex.ru

Манухин Игорь Борисович

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Московский
Государственный Медико-стоматологический
Университет им. А. И. Евдокимова»

Геворкян Марианна Арамовна

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Московский
Государственный Медико-стоматологический
Университет им. А. И. Евдокимова»

Манухина Екатерина Игоревна

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Московский
Государственный Медико-стоматологический
Университет им. А. И. Евдокимова»

Овакимян Марлен Артурович

К.м.н, ассистент, ФГБОУ ВО «Московский
Государственный Медико-стоматологический
Университет им. А. И. Евдокимова»

Аннотация. Введение: гиперандрогения или избыток андрогенов представляет наиболее частую эндокринную патологию репродуктивной системы, которой страдает около 5–10% женщин популяции. Актуальным аспектом современной медицины остается коррекция гиперандрогении во время беременности. До сих пор остается спорным вопрос использования глюкокортикоидов при беременности. Необходимо отметить, что при дефиците C21-гидроксилазы назначение глюкокортикоидов является патогенетически обоснованным.

Цель: выявить факторы риска развития осложнений гестации у пациенток с надпочечниковой ГА и нормальной массой тела, обосновать назначение глюкокортикоидной терапии пациенткам с НК-ВДКН, определить показания для повышения дозы.

Материалы и методы. В исследование вошли 25 беременных с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников, диагноз у которых был подтвержден до наступления беременности. Назначение Метипреда пациенткам проводилось под контролем уровня 17-ОНП, в подобранной дозе, не превышающей 0,5 мг до 14–16 недели беременности, т.е. до времени формирования плаценты.

Результаты. Терапия глюкокортикоидами проводилась 25 пациенткам под контролем уровня 17-ОНП и проводилась до 14–16 недель беременности. Угроза прерывания беременности до 12 недель беременности отмечалась у 24% (n=6) больных. Была получена корреляция между уровнем 17-ОНП и признаками угрозы прерывания беременности. Таким образом, уровень 17-ОНП $\geq 5,6$ нг/мл указывает на необходимость коррекции дозы

Conclusions: The administration of glucocorticoid therapy to patients with NK-VDKN is pathogenetically justified. Timely detection of NK-VDKN during pregnancy planning allows timely initiation of pathogenetic therapy and reduction of perinatal risks.

Keywords: adrenal hyperandrogenism, hormonal therapy, corticosteroids, the risk of miscarriage, androgens.

Введение

Гиперандрогения или избыток андрогенов представляет наиболее частую эндокринную патологию репродуктивной системы, которой страдает около 5–10% женщин популяции. Кроме того, у 35–40% пациенток, страдающих бесплодием, обусловленным хронической ановуляцией, и у пациенток с потерей плода в анамнезе, ранее была выявлена данная патология [1, 2, 3]. Наиболее частым заболеванием, протекающим с проявлениями гиперандрогении (ГА), является синдром поликистозных яичников (СПКЯ), который встречается у 80–85% женщин с избытком андрогенов. Другая причина проявлений гиперандрогении, которая встречается реже, но, не менее значима — неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (НК-ВДКН); также стоит отметить опухоли яичников и надпочечников, прием андрогенсодержащих препаратов, синдром или болезнь Иценко-Кушинга и гиперпролактинемия [4, 5, 6, 7]. Актуальным аспектом современной медицины остается коррекция гиперандрогении во время беременности. До сих пор остается спорным вопрос использования глюкокортикоидов [8]. Эффективность данной группы препаратов не вызывает сомнений, однако беременность сопровождается рядом гормональных сдвигов, в связи с чем, назначение глюкокортикоидов должно проводиться по строгим показаниям [9, 10]. Необходимо отметить, что при дефиците С21-гидроксилазы назначение глюкокортикоидов является патогенетически обоснованным. При СПКЯ назначение глюкокортикоидов недопустимо, так как усугубляет имеющуюся у большинства больных с СПКЯ инсулинорезистентность [10].

Цель исследования

Выявление факторов риска развития осложнений гестации у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и нормальной массой тела, обосновать назначение глюкокортикоидной терапии пациенткам с НК-ВДКН, определить показания для повышения дозы глюкокортикоидов.

глюкокортикоидов. На фоне лечения отмечалось снижение угрозы прерывания беременности в I триместре.

Заключение. Назначение глюкокортикоидной терапии пациенткам с НК-ВДКН является патогенетически обоснованным. Своевременное выявление НК-ВДКН при планировании беременности позволяет своевременно начать патогенетическую терапию и снизить перинатальные риски.

Ключевые слова: надпочечниковая гиперандрогения, гормонотерапия, глюкокортикоиды, угроза выкидыша, андрогены.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проводилось на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова: женская консультация, родильное отделение при государственном бюджетном учреждении «Городская клиническая больница имени В.П. Демикова» Департамента здравоохранения города Москвы.

В исследование были включены 25 пациенток. В группу вошли 25 беременных с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников (мутация V281L, приводящая к дефициту 21-гидроксилазы) в возрасте от 21 до 35, средний возраст составил $28,1 \pm 0,5$ лет. Все пациентки исследуемой группы имели нормальную массу тела, средний ИМТ составил $22,1 \pm 1,29$. Назначение метипреда пациенткам проводилось под контролем уровня 17-ОНП, в подобранной дозе, не превышающей 0,5 мг до 14–16 недели беременности, т.е. до времени формирования плаценты.

Результаты исследования и их обсуждения

Необходимым этапом исследования у пациенток группы с НК-ВДКН являлась медикаментозная коррекция ГА и восстановление нарушений менструальной и генеративной функций.

Пациентки предъявляли жалобы на бесплодие (первичное — 8(32%), вторичное — 12(48%), невынашивание в анамнезе — 10(40%), нарушение менструального цикла — 18(72%), гирсутизм — 6(24%).

С целью снижения уровней 17-ОНП и ДГЭА-С назначали глюкокортикоиды — Метипред (доза препарата — 0,125–0,5 мг/сутки) (Orion Corporation, Финляндия). На фоне лечения глюкокортикоидами восстановился регулярный менструальный цикл, и тестировалась овуляция у 56% (n=14). Остальным 11 (44%) больным в связи с тестированием недостаточности лютеиновой фазы добавили антиэстрогенный препарат (Клостилбегит (EGIS

Таблица 1. Показатели андрогенов у беременных с гиперандрогенией до и после предгравидарной подготовки
[The indicators of androgens in pregnant women with hyperandrogenism before and after pregravidarnaya training].

Показатели	Группа пациенток (n=25)	
	До лечения	После лечения
Тестостерон общий, нмоль/л	3,81±0,25	2,22±0,2*
Тестостерон свободный, пг/мл	3,79± 0,13	1,61±0,09*
Дигидротестостерон, пг/мл	451,0±12,1	183,4±39,6*
Андростендион, нмоль/л	13,6±3,9	9,9±2,5*
Дигидроэпиандростерон-сульфат, мкмоль/л	7,2±0,22	5,0±0,46*
17-оксипрогестерон, нмоль/л	15,8±1,3	5,5±1,5*

Примечание: * — статистически значимые различия до и после лечения (p<0,05).

Таблица 2. Характеристика показателей пациенток в зависимости от использования ГКС, после назначения ГКС (M±σ)
[Characteristics of indicators of patients depending on the use of corticosteroids, after the appointment of corticosteroids].

Показатель	Группа пациенток (n=25)
Тестостерон общий, нмоль/л	2,32±0,4
Тестостерон свободный, пг/мл	1,67±0,11
Дигидротестостерон, пг/мл	233,6±25,8
Андростендион, нмоль/л	9,3±1,5
Дигидроэпиандростерон-сульфат, мкмоль/л	5,7±0,34
17-оксипрогестерон, нмоль/л	5,9±1,4

Pharmaceuticals PLC, Венгрия)) по 50 мг с 5 по 9 день цикла, с целью стимуляции овуляции. Гормональная поддержка лютеиновой фазы менструального цикла осуществлялась при помощи натурального микронизированного прогестерона с 18 по 27 день менструального цикла.— Утрожестана 100 мг (Besins Healthcare SA, Бельгия) суточная доза — 200–300 мг). При обследовании пациенток выявлена инсулинорезистентность у 2 пациенток (8%), в связи с чем данным пациенткам назначались препараты группы бигуанидов (Глюкофаж (Merck Sante S.A.S, Франция) — суточная дозировка по 1000 мг) до наступления беременности.

В результате предгравидарной подготовки женщин с гиперандрогенией отмечалась положительная тенденция в отношении практически всех гормонов. Использование предгравидарной подготовки привело к значительному снижению уровня тестостерона, ДГТ и 17-ОНП. В то же время, снижение средних значений андростендиона и ДГЭА-С у пациенток с гиперандрогенией на фоне коррекции было не столь значительным (таблица 1).

На основании полученных результатов можно судить об эффективности предгравидарной подготовки в отно-

шении показателей андрогенов. В частности, отмечается положительная тенденция в отношении 17-оксипрогестерона, дигидроэпиандростерон-сульфата, андростендиона, дигидротестостерона, тестостерона свободного и общего.

Стоит отметить, что все пациентки с НК-ВДКН входят в группу высокого риска в различные сроки гестации. Основная часть работы была посвящена осложнениям беременности в исследуемой группе. Течение I триместра осложнилось угрозой прерывания беременности у 6 (24%) пациенток.

Лечение угрозы прерывания беременности в I триместре в стационарных условиях на сроке 7–9 недель беременности проводилось 2 (33,3%) пациенткам. Всем пациенткам с угрозой прерывания беременности проводилось лечение микронизированным прогестероном — Утрожестан 200 мг, суточная доза 400–600 мг.

Немаловажным этапом исследования являлась оценка эффективности использования глюкокортикостероидов (ГКС) у пациенток в исследуемой группе. Назначение

Таблица 3. Уровень показателя 17-оксипрогестерон после повышения дозировки Метипреда ($M \pm \sigma$) [Level 17-oksiprogesteron after increasing the dosage Metipred].

Показатель	До повышения дозировки	После повышения дозировки
17-оксипрогестерон, нмоль/л	8,4±0,13	5,4±0,4

Таблица 4. Уровни 17ОНП и ДГЭА-С у пациенток исследуемой группы [Levels of 17 OHP and DHEA-C in patients of the study group].

Гормон	Угроза прерывания беременности 7–9 недель	Истмико-цервикальная недостаточность	Плацентарная дисфункция
17-ОНП нг/мл	8,1 + 1,8	7,6+ 1,2	6,5+ 0,5
ДГЭА-С нмоль/л	9,7 + 0,9	9,0 + 0,37	8,3 + 0,3

данной группы препаратов осуществлялось по строгим показаниям, дозировка препарата рассчитывалась индивидуально. Всем пациенткам были назначены глюкокортикостероиды. На фоне назначения ГКС отмечались более выраженные достоверные гормональные изменения ($p < 0,05$) (таблица 2).

Необходимо отметить, что повышение Метипреда до 4 мг/сут потребовалось у 11 пациенток (44%). В ходе анализа 17-оксипрогестерона было отмечено достоверное снижение среднего показателя у данных пациенток после повышения дозировки препарата (таблица 3).

В ходе проведения корреляционного анализа было установлено, что повышение уровня 17-ОНП, ассоциировалось с повышением частоты угрозы прерывания беременности в I триместре ($r = 0,49$, $p < 0,05$).

Течение II триместра осложнилось угрозой прерывания беременности у 7 (28%) пациенток. Лечение угрозы прерывания беременности во II триместре в стационарных условиях проводилось 2 (28,6%) пациенткам.

Истмико-цервикальная недостаточность во II триместре беременности, в сроке 15–24 недель была отмечена у 9 (36%) пациенток исследуемой группы. Диагноз ИЦН выставлялся по данным влагалищного и ультразвукового исследования. Госпитализация для хирургической коррекции ИЦН (пессарий) потребовалось 1 (11,1%) пациентке. У остальных 8 (88,9%) коррекция ИЦН проводилась микронизированным прогестероном вагинально в дозировке 600мг/сут. до 36 недели беременности. Стоит отметить, что пациентке, которой потребовалось введение разгрузочного pessarium, проводилась санация влагалища с целью профилактики воспалительного процесса, который был удален в 37 недель беременности и не вызвали дополнительных осложнений.

В ходе исследования проводилась оценка частоты преэклампсии и плацентарной дисфункции в исследу-

емой группе. Осложнения беременности в виде преэклампсии были отмечены у 7 (28%) пациенток (преэклампсия легкой степени 5(20%) пациенток, средней степени — 2(8%)), у 12(48%) пациенток регистрировалась плацентарная дисфункция в различные сроки гестации.

При проведении корреляционного анализа между уровнем 17-ОНП и осложнениями беременности у пациенток было установлено, что превышение уровня 17ОНП более 5,6 нг/мл является критичным, и требует увеличения дозы глюкокортикоидов (таблица 4).

При анализе исходов беременности, необходимо отметить частоту преждевременных родов. Своевременные роды были отмечены у 23 (92%) пациенток, в то время как преждевременные роды регистрировались лишь у 2 (8%) пациентки.

Основной метод коррекции гиперандрогении во время беременности — глюкокортикоидная терапия. Недостаточность 21-гидроксилазы, связанная с дефицитом продукции кортизола требует заместительного лечения данными препаратами. В настоящее время рекомендуется проводить пренатальный скрининг ВДКН у плода в семьях, уже имевших детей с дефицитом 21-гидроксилазы. По многочисленным исследованиям, ГКС снижают частоту прерывания беременности ранних сроков, при этом у новорожденных детей не было выявлено отклонений, связанных с применением ГКС, что тоже является немало важным фактором. Использование препаратов данной группы, в частности Метипреда, связано с тем, что препарат не преодолевает плацентарный барьер и не угрожают подавлению функции коры надпочечников у здорового плода. Как правило, ГКС отменяются после 12 недель гестации, однако при выраженных формах ГА, диагностируемых до наступления беременности, прием препаратов рекомендуется продолжить [10].

Другие формы надпочечниковой гиперандрогении требуют использования кортикостероидов с целью тор-

можения кортикотропной функции гипофиза [11, 12]. Дексаметазон — длительно действующий синтетический глюкокортикоид. Данный препарат способствует угнетению аденокортикотропной функции гипофиза, не повышая артериальное давление и не вызывая образования отеков [11, 13]. Необходимо отметить, что в ранних работах исследователей подчеркивалась необходимость длительного применения данного препарата (на протяжении большей части беременности). В настоящее же время авторы свидетельствуют об ограниченных показаниях использования глюкокортикоидов у беременных. Среди них необходимо выделить наличие резко повышенного уровня андрогенов, увеличивающего риск вирилизации плода, а также наследственно-го дефекта ферментов, отвечающих за синтез кортизола в надпочечниках [9].

Выводы

1. Использование предгравидарной подготовки женщин с гиперандрогенией является эффектив-

ной в связи, с чем должна назначаться всем пациенткам с данной патологией. Использование данной терапии способствует снижению частоты осложнений беременности.

2. Использование глюкокортикостероидов является эффективным методом лечения у пациенток с гиперандрогенией, обусловленной врожденной дисфункцией коры надпочечников.
3. Применение микронизированного прогестерона является эффективным методом коррекции ИНЦ у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией, что позволяет избежать хирургической коррекции, и может являться терапией выбора.
4. Уровень 17ОНП > 5,6 нг/мл у пациенток с НК-ВДКН является критичным, и требует медикаментозной коррекции, а также увеличения дозы глюкокортикоидов, что снижает угрозу прерывания беременности в I триместре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е., Димитрова В. И., Майскова И. Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: Гэотар-Медиа; 2009. 196 с.
2. Ших Е.В., Махова А. А., Сметник А. А. Клиникофармакологический анализ лекарственных препаратов, наиболее часто применяемых для фармакотерапии фиброзно-кистозной мастопатии. *Акушерство и гинекология*. 2018 (9) 158–164.
3. Secreto G., Sieri S., Agnoli C., Gioni S., Muti P., Zumoff B., Sant M., Meneghini E, Krogh V. A novel approach to breast cancer prevention: reducing excessive ovarian androgen production in elderly women. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 158 (3): 553–561.
4. Cappelli V., Musacchio M. C., Bulfoni A., Morgante G., De Leo V. Natural molecules for the therapy of hyperandrogenism and metabolic disorders in PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21 (2): 15–29.
5. Luque-Ramírez M., Escobar-Morreale H. F. Adrenal Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016; 22 (36): 5588–5602.
6. Rachon D. Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012; 120 (4): 205–209.
7. Rosenfield R.L., Ehrmann D. A. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited *Endocr Rev*. 2016;37 (5): 467–520.
8. Yang R., Yang S., Li R., Liu P., Qiao J., Zhang Y. Effects of hyperandrogenism on metabolic abnormalities in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 Oct 18;14(1):67.
9. Малышева О.Г., Агаркова Л. А., Бухарина И. Ю. Гиперандрогения у беременных: этиопатогенез, диагностика, лечение, перинатальные исходы. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2013; 33 (5): 46–52.
10. Мельниченко Г.А., Семичева Т. В., Фадеев В. В. Применение глюкокортикоидов во время беременности. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2008; (1–2): 7–17.
11. Богатырева Е.М., Кутушева Г. Ф. Проблемы гиперандрогении надпочечникового генеза у девочек. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2015; (3): 273–279
12. Saraceno G, Barresi V, Trimarchi F, Cannavo S. Occult leydig cell tumour and androgen-receptor positive breast cancer in a woman with severe hyperandrogenism. *J Ovarian Res*. 2013;6 (1): 43.
13. Зуфарова Ш. А. Муфтайдинова Ш. К., Кузиева Г. А. Эффективность индивидуальной прегравидарной подготовки на ранних и поздних этапах беременности у пациенток с гиперандрогенией. *Молодой ученый*. 2017; 153 (19): 96–99.