

Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика

И. А. Иловайская

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»

Цель обзора: рассмотреть вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, а также подходы к лечению гиперандрогенных состояний.

Основные положения. Гиперандрогенемия — распространенное эндокринное расстройство. Главными клиническими маркерами гиперандрогенемии являются кожные проблемы (гирсутизм, акне и алопеция) и нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома, однако могут возникнуть и абдоминальное ожирение, и другие проявления. Наиболее частая причина гиперандрогенемии — синдром поликистозных яичников (СПКЯ), однако СПКЯ — это диагноз исключения, т. е. должны быть исключены другие эндокринопатии, которые могут сопровождаться нарушениями менструального цикла и повышением уровней андрогенов. К ним относятся неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (нкВДКН), гиперпролактинемия, гипотиреоз, реже встречаются андроген-продуцирующие опухоли, синдром HAIR-AN, синдром гиперкортицизма, акромегалия.

Заключение. Подтверждение биохимической гиперандрогенемии является не заключительным, а начальным этапом обследования, и требуется дифференциально-диагностический поиск ее причин. Комбинированные оральные контрацептивы часто становятся важной составляющей лечения СПКЯ, нкВДКН и некоторых других гиперандрогенных состояний.

Ключевые слова: гиперандрогенемия, диагностика, синдром поликистозных яичников, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, комбинированные оральные контрацептивы, дроспиренон.

Для цитирования: Иловайская И. А. Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 49–55.

Hyperandrogenic Disorders and Female Diseases: Differential Diagnosis and Treatment Approaches

I. A. Ilovaiskaya

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute

Objective of the Study: To discuss the diagnosis and differential diagnosis of hyperandrogenic disorders, and treatment approaches for these conditions.

Key Points: Hyperandrogenemia is a common endocrine disorder. The main clinical markers of hyperandrogenemia are skin problems (hirsutism, acne, and alopecia) and menstrual disturbances (hypomenorrhea). The condition may also, however, be accompanied by abdominal obesity and other manifestations. Hyperandrogenemia is most often caused by polycystic ovary syndrome (PCOS). PCOS is, however, a diagnosis of elimination, i.e., other endocrine disorders that may be accompanied by menstrual disturbances and hyperandrogenemia must be ruled out. Among them are non-classic congenital dysfunction of the adrenal cortex, hyperprolactinemia, hypothyroidism, and such less common conditions as androgen-secreting tumors, HAIR-AN syndrome, hypercorticism, and acromegaly.

Conclusion: Confirmation of biochemical hyperandrogenemia is not the final step, but the starting point of medical examination. When hyperandrogenemia is detected, differential diagnosis should be done to search for its causes. Combined oral contraceptives often become an important component of a treatment plan for PCOS, non-classic congenital dysfunction of the adrenal cortex, and some other conditions accompanied by hyperandrogenemia.

Keywords: hyperandrogenemia, diagnosis, polycystic ovary syndrome, non-classic congenital dysfunction of the adrenal cortex, combined oral contraceptives, drospirenone.

For reference: Ilovaiskaya I. A. Hyperandrogenic Disorders and Female Diseases: Differential Diagnosis and Treatment Approaches. Doctor.Ru. 2018. 6(150): 49–55.

Гиперандрогенемия — клинически значимое повышение уровней андрогенов в крови женщины — является распространенным эндокринным нарушением. По данным разных авторов, она встречается у 10–15% женщин репродуктивного возраста, у 15–20% пациенток с бесплодием, у 50–60% — с ановуляторным бесплодием [1–8]. Так как ановуляция — следствие эндокринных нарушений, можно сделать вывод о том, что гиперандрогенемия становится ведущей причиной эндокринного бесплодия. Повышение уровней андрогенов в крови может быть обусловлено различными заболеваниями, поэтому в каждом случае

выявления гиперандрогенемии требуется дифференциально-диагностический поиск для правильной диагностики заболевания.

Главным андрогеном является тестостерон (Т). Синтез Т в организме женщин происходит в яичниках, надпочечниках и жировой ткани [1]. Только очень небольшая доля от общего пула Т — 0,7–1% — циркулирует в плазме крови в свободном (биологически активном) виде. Основное количество циркулирующего Т связано с белками крови: до 25% находится в мобильном соединении альбумином и до 70–75% — с глобулином, который и носит название глобулина,

Иловайская Ирина Адольфовна — к. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского». 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, кор. 9. E-mail: irena.ilov@yandex.ru



связывающего половые гормоны (ГСПГ). Если концентрация альбумина в отсутствие серьезных заболеваний не подвергается значительным колебаниям, то концентрация ГСПГ может быть вариабельна (например, при инсулинорезистентности уровень ГСПГ значительно снижен), поэтому наличие гиперандрогенемии зависит от продукции не только Т, но и ГСПГ. Под воздействием двух основных ферментов из Т образуются другие гормоны: при участии ароматазы синтезируется эстрадиол, а при участии 5 α -редуктазы — дигидротестостерон, влияющий преимущественно на кожу.

Еще одним значимым андрогеном является дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС), который синтезируется преимущественно в надпочечниках. В физиологических условиях концентрация ДГЭАС в организме значительно превышает содержание других стероидных гормонов. Помимо Т и ДГЭАС, слабой андрогенной активностью обладают гормоны-предшественники андростендион и дегидроэпиандростерон, однако их физиологическое значение ограничено.

Исходя из особенностей физиологической секреции андрогенов, можно определить и возможные механизмы развития гиперандрогенемии, среди которых повышение уровней:

- общего Т (и ДГЭАС) вследствие их избыточного синтеза на фоне тех или иных заболеваний;
- свободного Т за счет снижения концентрации ГСПГ;
- общего Т за счет уменьшения его превращения в эстрадиол на фоне снижения активности ароматазы;
- дигидротестостерона за счет роста активности 5 α -редуктазы.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ

К классическим клиническим проявлениям гиперандрогенемии относятся нарушения менструального цикла и дерматологические симптомы [2–4, 8–10].

Среди нарушений менструального цикла при гиперандрогенемии чаще встречается гипоменструальный синдром (олиго- и/или опсоменорея, аменорея), но могут наблюдаться и аномальные маточные кровотечения [3]. Тем не менее у ряда пациенток может быть и овуляторный цикл с полноценной лютеиновой фазой. При регулярном менструальном цикле у женщин с кожными признаками гиперандрогенемии требуется фолликулометрия для подтверждения/исключения овуляторной дисфункции.

Характерные кожные симптомы гиперандрогенемии — гирсутизм, акне и андрогенная алопеция. Два последних (акне и алопеция) не являются самостоятельными клиническими маркерами гиперандрогенемии и имеют диагностическую значимость только при сочетании с овуляторной дисфункцией или другими проявлениями гиперандрогенемии (поликистозными изменениями структуры яичников, прибавкой массы тела, негроидным акантозом и пр.) [2, 8].

Гирсутизмом называют избыточный рост терминальных (стержневых, жестких и пигментированных) волос у женщин в условно выделенных андроген-зависимых зонах. Оценка гирсутизма проводится визуально, наиболее часто применяется модифицированную шкалу Ферримана — Галлвея [4, 8, 11]. Интенсивность роста волос в выделенных зонах оценивается в баллах, сумма баллов определяет наличие и выраженность избыточного роста волос.

По данным различных исследований, о наличии гирсутизма свидетельствует сумма баллов $\geq 6-8$ для представительниц европеоидной и негроидной рас [5–7, 12] и $\geq 3-6$ для представительниц азиатской расы [13, 14]. Гирсутизм легкой степени диагностируется, если сумма баллов варьирует от 8 до 15 баллов, умеренной степени — от 16 до 25 баллов, выраженному (тяжелому) гирсутизму соответствует сумма баллов более 25. Выраженность гирсутизма обычно не коррелирует с уровнями андрогенов [2, 4]. Этот факт можно объяснить тем, что рост волос зависит не только от уровней гормонов, но и от плотности распределения андрогеновых рецепторов, а также от их индивидуальной функциональной активности.

К клиническим проявлениям гиперандрогенемии также относят прибавку массы тела, перераспределение жировой ткани по абдоминальному типу, повышение АД и гликемии [8, 15–18].

ПРИЧИНЫ ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ

Наиболее частой причиной гиперандрогенемии является синдром поликистозных яичников (СПКЯ), который выявляется примерно у 70% женщин с гиперандрогенемией [2, 4, 8, 15–18]. Тем не менее СПКЯ — это диагноз исключения, т. е. должны быть исключены другие эндокринопатии, которые могут сопровождаться нарушениями менструального цикла и гиперандрогенемией. Суммируя рекомендации различных профессиональных сообществ, можно сказать, что к этим эндокринопатиям в первую очередь относятся неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (нкВДКН), гиперпролактинемия, гипотиреоз, реже встречаются андроген-продуцирующие опухоли, синдром HAIR-AN, синдром гиперкортицизма, акромегалия [2, 4, 8–10, 16, 18]. Общество по избытку андрогенов также советует рассматривать возможность идиопатического гирсутизма (гирсутизм на фоне нормальных концентраций андрогенов, овуляторного регулярного цикла и нормальной морфологической структуры яичников) и идиопатической гиперандрогенемии (биохимически подтвержденная гиперандрогенемия у женщин с регулярным менструальным циклом и нормальной морфологической структурой яичников в отсутствие других эндокринных расстройств) [8, 17, 18]. Возможные причины гиперандрогенемии суммированы в *таблице*.

Как при гиперпролактинемии, так и при гипотиреозе снижается активность ароматазы, вследствие чего тормозится

Таблица

Причины, проявления, диагностика и лечение гиперандрогенемии

Заболевания	Особенности анамнеза	Возможные клинические проявления	Диагностические критерии	Дальнейшая тактика ведения и подходы к лечению
Гипотиреоз	Семейный анамнез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, другие аутоиммунные заболевания	Любые виды нарушений менструального цикла, легкий/умеренный гирсутизм, избыток массы тела	Уровень тиреотропного гормона повышен, свободного тироксина — понижен	Препараты левотироксина, титрация дозы каждые 2 месяца до нормализации уровня тиреотропного гормона

Заболевания	Особенности анамнеза	Возможные клинические проявления	Диагностические критерии	Дальнейшая тактика ведения и подходы к лечению
Синдром гиперпролактинемии	–	Гипоменструальный синдром, галакторея, легкий/умеренный гирсутизм	Уровень пролактина повышен	Дообследование для уточнения причины гиперпролактинемии, назначение агонистов дофаминовых рецепторов
Неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников	Дебют в пубертате	Избыток массы тела, нарушения менструального цикла, акне, гирсутизм различной степени выраженности	<ul style="list-style-type: none"> Уровень 17-ОН-прогестерона базального или стимулированного > 30 пмоль/л. Выявление мутации 21-гидроксилазы 	Генетическое консультирование, назначение комбинированных оральных контрацептивов, при прогрессирующем гирсутизме или грубых нарушениях менструального цикла — глюкокортикоидов
Идиопатический гирсутизм	Дебют в пубертате или до полового созревания	Гирсутизм различной степени выраженности при нормальном овуляторном менструальном цикле, нормальной морфологии яичников	<ul style="list-style-type: none"> Уровни тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата в пределах референсных значений. Индекс свободных андрогенов в пределах нормальных значений 	Косметическая коррекция, комбинированные оральные контрацептивы
Идиопатическая гиперандрогения	Дебют в пубертате или до полового созревания	Гирсутизм различной степени выраженности при нормальном овуляторном менструальном цикле, нормальной морфологии яичников	<ul style="list-style-type: none"> Уровни тестостерона и/или дегидроэпиандростерона сульфата умеренно повышены. Индекс свободных андрогенов умеренно повышен 	Косметическая коррекция, комбинированные оральные контрацептивы (?)
Андроген-продуцирующие опухоли	Нормальные менструальная и репродуктивная функции до начала заболевания, быстрое начало	Тяжелый гирсутизм, акне, алопеция, маскулинизация, вирилизация	Уровни тестостерона и/или дегидроэпиандростерона сульфата повышены в 2–2,5 раза и более	Топическая диагностика (мультиспиральная компьютерная томография/магнитно-резонансная томография надпочечников и яичников). Оперативное удаление опухоли
Синдром HAIR-AN	Дебют в пубертате	Тяжелый гирсутизм, акне, алопеция, маскулинизация, вирилизация, абдоминальное ожирение, негроидный акантоз	<ul style="list-style-type: none"> Уровни тестостерона и/или дегидроэпиандростерона сульфата повышены в 2–2,5 раза и более. Уровень инсулина базального > 60 мЕ/мл и/или стимулированной глюкозой > 300 мЕ/мл 	Снижение массы тела, инсулинсенситайзеры, комбинированные оральные контрацептивы/антиандрогены
Эндогенный гиперкортицизм	При дебюте заболевания в период пубертата характерно снижение роста	Прибавка массы тела по абдоминальному типу, матронизм, остеопороз, стрии, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, гнойничковое поражение кожи	Один из трех признаков: <ul style="list-style-type: none"> уровень свободного кортизола в суточной моче повышен; уровень кортизола крови после 1 мг дексаметазона > 50 нмоль/л; уровень свободного кортизола в слюне в 23.00 > 9 пмоль/л 	Дообследование у нейроэндокринолога для уточнения диагноза и выбора тактики лечения
Акромегалия	Постепенное развитие симптомов после нормального пубертата	Утолщение кожных покровов, укрупнение черт лица, увеличение размеров кистей рук и стоп, головные боли, повышенная потливость, легкий/умеренный гирсутизм, часто миомы матки, аденомиоз	Содержание инсулиноподобного ростового фактора 1 типа выше референсных значений с учетом пола и возраста	Дообследование у нейроэндокринолога для уточнения диагноза и выбора тактики лечения

Заболевания	Особенности анамнеза	Возможные клинические проявления	Диагностические критерии	Дальнейшая тактика ведения и подходы к лечению
Ятрогенная гиперандрогенемия	Прием андрогенов/анаболиков	Гирсутизм различной степени выраженности, акне	<ul style="list-style-type: none"> Уровни тестостерона и/или дегидроэпиандростерона сульфата повышены. Индекс свободных андрогенов повышен 	Отмена препаратов, назначение комбинированных оральных контрацептивов
Синдром поликистозных яичников	Дебют в пубертате. Диагноз исключения!	Избыток массы тела/абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гирсутизм, нарушения углеводного обмена	Два признака из трех: <ul style="list-style-type: none"> олигоовуляция и/или ановуляция; клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенемии; эхо-признаки поликистозных яичников 	Комбинированные оральные контрацептивы, по показаниям — метформин

синтез эстрадиола из Т, и, соответственно, концентрация последнего повышается. Эти эндокринопатии часто сопровождаются нарушениями менструального цикла и фертильности, а также прибавкой массы тела, поэтому фенотип может быть схожим с СПКЯ.

При НКВДКН существенно повышается синтез андрогенов в коре надпочечников вследствие изменения активности ферментов, участвующих в синтезе кортизола. Наиболее часто это дефицит 21-гидроксилазы — микросомального Р450-зависимого фермента, который участвует в синтезе глюко- и минералокортикоидов. В зависимости от степени снижения активности 21-гидроксилазы выделяют различные клинические формы заболевания, которые обусловлены конкретной мутацией в гене CYP21. При неклассической форме заболевания сохраняется 20–30% от исходной активности фермента [9, 10, 19, 20]. Синтез минералокортикоидов при этом не страдает, снижается только синтез кортизола на этапе превращения 17-ОН-прогестерона (17 α -гидрокси-прогестерона) в дезоксикортизол (предшественник кортизола), что вызывает компенсаторное повышение секреции адренокортикотропного гормона. Надпочечники активно секретируют стероиды, предшествующие ферментативному блоку, в том числе 17-ОН-прогестерон и андрогены, биосинтез которых не зависит от 21-гидроксилазы. У девочек с НКВДКН может отмечаться небольшое ускорение процессов роста и костного созревания, однако конечный рост обычно не отличается от генетически детерминированного [9]. Характерным клиническим признаком является раннее адренархе (до 8 лет), опережающее телархе [9].

Синдром HAIR-AN наблюдается приблизительно у 3% пациенток с гиперандрогенемией и проявляется более высокими уровнями андрогенов (по сравнению с СПКЯ) на фоне выраженной инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [21]. Обычно этот синдром объединяет несколько схожих по клинической картине наследственных заболеваний — от разновидностей семейной липодистрофии до точечных мутаций генов рецептора инсулина, включая синдромы инсулинорезистентности типов А и В. Среди характерных клинических симптомов можно отметить абдоминальное ожирение и негроидный акантоз у пациенток с тяжелым гирсутизмом и алопецией [21].

Андроген-продуцирующие опухоли встречаются относительно редко, среди причин гиперандрогенемии их доля составляет всего 0,1–3%. Из особенностей клинической картины заболевания, помимо аменореи, можно отметить признаки маскулинизации (снижение тембра голоса, увеличение мышечной массы) и вирилизации (увеличение клито-

ра). Обычно заболеванию предшествует длительный период нормальной менструальной функции, возраст пациенток — старше 30 лет [22].

Акромегалия — нейроэндокринное заболевание, симптомокомплекс которого возникает на фоне избыточной секреции гормона роста опухолью гипофиза. Акромегалия в большинстве случаев диагностируется во время перехода к менопаузе или в постменопаузе, однако первые признаки заболевания, включающие нарушения менструального цикла, примерно у 50% пациенток появляются в репродуктивном периоде [9, 10]. Акромегалию следует заподозрить, если у женщины есть жалобы на утолщение кожных покровов, увеличение размеров кистей рук и стоп, укрупнение черт лица, избыточную потливость; также могут встречаться АГ, нарушения углеводного обмена, боли в суставах, изменение прикуса, огрубение голоса и другие проявления [10, 23, 24].

Синдром эндогенного гиперкортицизма — избыточная секреция гормонов коры надпочечников, в том числе и андрогенов. Он является относительно редким заболеванием, тем не менее необходимо рассматривать возможность его наличия у пациенток с гиперандрогенемией и прибавкой массы тела по абдоминальному типу. Могут наблюдаться и такие клинические признаки, как лунообразное лицо (матронизм), истончение кожи, мышечная слабость, нарушения углеводного обмена и другие [9, 10, 25].

ГОРМОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ

Общество по избытку андрогенов рекомендует проводить обследование женщин с гирсутизмом вне зависимости от степени его тяжести и наличия менструальной дисфункции [8, 17, 18]. Во-первых, как уже отмечалось выше, выраженность гирсутизма не коррелирует с тяжестью гиперандрогенемии. В таких случаях следует обращать внимание на другие кожные проявления гиперандрогенемии, а также на метаболические нарушения, которые более значимо коррелируют со степенью повышения уровней андрогенов [8, 15–17]. Во-вторых, регулярные менструальные циклы могут быть ановуляторными [2, 3, 9, 20, 26]. С другой стороны, при НКВДКН у 50–55% женщин могут наблюдаться регулярные овуляторные циклы [9, 17, 18, 20, 26], что не исключает наличие гиперандрогенемии. Однако НКВДКН ассоциирована с высоким риском заболеваемости потомства и в каждом случае требует генетического консультирования [20, 26]. Кроме того, существует овуляторный вариант СПКЯ [8, 15–17]. Поэтому если ранее рекомендовали исключение гиперандрогенемии при умеренном

и тяжелом гирсутизме (≤ 16 баллов по шкале Ферримана — Галвея) в случае его прогрессирования и сочетания с нарушениями менструального цикла и другими кожными проявлениями гиперандрогенемии, то в настоящее время показания для обследования расширились [2–4, 8, 15–18].

Исследованием первой линии является определение уровня общего Т [8, 16–18, 27, 28]. Так как Т секретируется и яичниками, и надпочечниками, повышение уровня общего Т может отмечаться при гиперандрогенемии как овариально-го, так и надпочечникового генеза.

В настоящее время предъявляются высокие требования к методам определения концентрации Т. Применение ИФА признано недостаточно точным, особенно в случаях небольшого/умеренного повышения уровня гормона, которые и составляют большинство наблюдений [28–31]. Наиболее чувствительными и специфичными методами определения содержания общего Т считаются газовая или жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (GC–MS или LC–MS) и радиоиммунный анализ с экстракцией органическими растворителями и последующей хроматографией [29–31]. Желательно, чтобы лаборатории имели собственные диапазоны референсных значений для указанных гормонов, полученные в ходе локальных популяционных исследований [28, 30].

Высоко нормальный уровень общего Т (т. е. уровень в пределах верхней квантили референсных значений) не исключает наличие биохимической гиперандрогенемии и может маскировать избыток андрогенов за счет снижения содержания ГСПГ [27, 32, 33]. Если у пациентки с клиническими признаками гиперандрогенемии уровень общего Т не выходит за пределы референсных значений, требуется определение концентрации свободного Т и/или ГСПГ [27]. К сожалению, до сих пор доступные методики исследования свободного Т не отличаются необходимой точностью и дешевизной [30]. Поэтому многие эксперты рекомендуют измерение концентрации ГСПГ с подсчетом индекса свободных андрогенов (ИСА) по формуле:

$$\text{ИСА} = [\text{общий Т (нмоль/л)}/\text{ГСПГ (нмоль/л)}] \times 100.$$

ИСА не имеет единиц измерения и у здоровых женщин обычно находится в пределах 7–10 [34]. Хотелось бы подчеркнуть, что ИСА не эквивалентен концентрации свободного Т, но является самостоятельным методом диагностики. Этот показатель считается наиболее чувствительным методом диагностики гиперандрогенемии у пациенток с СПКЯ [17, 18, 27].

ДГЭАС — преимущественно продукт коры надпочечников. Повышение его содержания заставляет подумать о наличии гиперандрогенемии надпочечникового генеза. Тем не менее умеренное повышение концентрации ДГЭАС отмечается у трети пациенток с СПКЯ [35] (с моделью овариальной гиперандрогенемии).

Определение уровня андростендиона с целью диагностики гиперандрогенемии не показано. Андростендион обладает слабой андрогенной активностью и является гормоном-предшественником для Т. Результаты недавних исследований показали, что при СПКЯ повышение уровня андростендиона и индекса «андростендион/общий Т» ассоциировано с более выраженными метаболическими нарушениями [36, 37]. Однако речь шла о повышении уровня андростендиона у пациенток с подтвержденным диагнозом СПКЯ, а не о возможности применения андростендиона в диагностике гипер-

андрогенемии. Референсные значения концентрации андростендиона не стандартизированы в большинстве лабораторий, поэтому ее определение с диагностической целью на сегодняшний день имеет много ограничений.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЧИН ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

После подтверждения биохимической гиперандрогенемии необходимо поставить правильный диагноз, который будет определять дальнейшую тактику ведения пациентки (см. табл.).

При выявлении гиперпролактинемии требуется дальнейшее обследование согласно Федеральным клиническим рекомендациям [9, 38], после постановки точного диагноза определяется лечебная тактика. В большинстве случаев гиперпролактинемии средства терапии первой линии — агонисты дофаминовых рецепторов. При обнаружении гипотиреоза пациентка нуждается в назначении препаратов левотироксина с титрацией дозы до нормализации уровня тиреотропного гормона [9]. После достижения нормопролактинемии и/или эутиреоза проводится повторная оценка уровней андрогенов, и, если сохраняется гиперандрогенемия, продолжается поиск причин повышения уровней андрогенов (например, известно сочетание гиперпролактинемии и СПКЯ).

Критерием диагностики нкВДКН является значимое¹ повышение базального уровня 17-ОН-прогестерона в образце крови, взятом в ранние утренние часы (7.00–8.00) [8–10, 19, 20, 26]. Базальные концентрации 17-ОН-прогестерона ниже этого порога, но выше 6 пмоль/л считаются пограничными, в таких случаях рекомендуется проведение стимуляционного теста с адренокортикотропным гормоном 1–24; уровень 17-ОН-прогестерона > 30 пмоль/л в ходе теста подтверждает наличие ВДКН (при неклассической форме этот показатель обычно не превышает 300 пмоль/л). При базальной концентрации 17-ОН-прогестерона < 6 пмоль/л и стимулированной < 30 пмоль/л диагноз нкВДКН маловероятен [10, 18–20].

При подтверждении диагноза решается вопрос о назначении глюкокортикоидов (ГК) и/или КОК. ГК назначают пациенткам с нкВДКН при наличии симптомов прогрессирующей гиперандрогенемии: гирсутизма, олигоменореи, бесплодия, вторичных поликистозных изменений яичников [9, 10, 19, 20]. Доза ГК подбирается индивидуально и титруется под контролем уровня общего Т в крови, который следует поддерживать на верхней границе референсных значений (при этом уровень 17-ОН-прогестерона может оставаться повышенным) [9, 20]. Из препаратов ГК предпочтение отдается лекарственным средствам со свойствами, наиболее приближенными к физиологическим, — гидрокортизону или преднизолону. Метилпреднизолон и дексаметазон имеют более длительный период полувыведения, чаще ассоциированы с симптомами передозировки ГК и менее приемлемы для длительной заместительной терапии. У пациенток с легкими/умеренными признаками гирсутизма и регулярным менструальным циклом с косметической целью также рекомендуется использовать КОК [2–4, 9, 10, 19, 20, 39].

При андроген-продуцирующих опухолях уровни андрогенов превышают верхнюю границу референсных значений в 2–2,5 раза и более [3, 8, 10, 22]. Возможными методами топической диагностики являются экспертное УЗИ яичников, МСКТ/МРТ яичников и надпочечников. Лечение — оперативное.

¹ Более 15 пмоль/л согласно [8], более 30 пмоль/л согласно [10, 24].

Схожее с опухолевым процессом повышение уровней андрогенов в сочетании с лабораторно доказанной гиперинсулинемией (уровень инсулина базальный > 60 мЕ/мл и/или стимулированный глюкозой > 300 мЕ/мл) свидетельствуют в пользу синдрома HAIR-AN. В таких случаях лечение — комплексное, направленное на поддержание массы тела, преодоление инсулинорезистентности/повышение инсулиночувствительности [3, 21, 40]. При отсутствии противопоказаний возможно применение КОК.

В заключение диагностического поиска рассматривается возможность постановки диагноза СПКЯ (диагноз исключения), для чего требуется наличие двух диагностических признаков из трех возможных [3, 8, 15–18, 27, 32, 33]:

- олиго- или ановуляции;
- клинических/биохимических признаков гиперандрогенемии;
- эхо-признаков поликистозных яичников (т. е. объем яичника $\geq 10 \text{ см}^3$ и/или наличие 25 фолликулов и более диаметром от 2 мм до 9 мм в эхографическом срезе каждого яичника при трансвагинальном исследовании с использованием высокочастотных датчиков).

Тактика лечения СПКЯ зависит от клинической симптоматики и часто включает КОК (первая линия лечения гирсутизма и акне), метформин (при наличии нарушений углеводного обмена), препараты для нормализации жирового обмена и функции печени [8, 15, 16, 32, 33].

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ПРИЧИН ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ

КОК обладают свойствами, которые используют с лечебной целью при таких гиперандрогенных состояниях, как СПКЯ, нкВДКН, идиопатическая гиперандрогенемия [2–4, 8–10, 15–18, 20, 27, 32, 33, 39]. При пероральном приеме этинилэстрадиол, проходя через печень, существенно активизирует синтез ГСПГ, поэтому увеличивается доля связанного Т и снижается содержание его свободной фракции. Кроме того, на фоне приема КОК блокируется выработка гипофизарного ЛГ, стимулирующего клетки теки яичников, таким образом снижается и синтез андрогенов.

Дополнительного косметического эффекта можно добиться при использовании КОК, в состав которых входят гестагены с антиандрогенными свойствами — ципротерона ацетат, дроспиренон, хлормадинона ацетат, диеногест. Эти типы гестагенов конкурентно ингибируют андрогенные рецепторы, блокируя действие циркулирующих андрогенов и снижая их биологические эффекты. Хотелось бы более подробно остановиться

на свойствах дроспиренона, оказывающего не только антиандрогенное, но и антиминералокортикоидное действие [41].

Систематический обзор 18 рандомизированных контролируемых исследований применения различных КОК у женщин с СПКЯ продемонстрировал эффективность дроспиренон-содержащих препаратов в нормализации гормонального баланса и показателей углеводного и жирового обмена. По сравнению с ципротерона ацетатом и диеногестом дроспиренон обладал сходной или более высокой кардиопротективной активностью [42].

На фоне применения КОК отмечается повышение частоты венозных тромбозов, однако это не связано с видом гестагенов. В проспективном контролируемом неинтервенционном когортном исследовании, выполненном в 2285 центрах США и 6 европейских стран с участием 85 109 женщин, был отмечен сходный профиль безопасности у КОК, содержащих дроспиренон (24-дневные и 21-дневные схемы), левоноргестрел или другие гестагены [43]. У женщин, получавших различные препараты, не различалась частота венозных и артериальных тромбозов, фатальных исходов, онкологических заболеваний, тяжелой депрессии и других серьезных событий [43].

Таким образом, дроспиренон-содержащие оральные контрацептивы обладают доказанной эффективностью и безопасностью, что позволяет их успешно использовать в широкой клинической практике у пациенток с гиперандрогенными заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперандрогенемия — распространенное эндокринное расстройство. Главными клиническими маркерами гиперандрогенемии являются кожные проблемы (гирсутизм, акне и алопеция) и нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома, однако могут возникнуть и абдоминальное ожирение, и другие проявления. Подтверждение биохимической гиперандрогенемии — не заключительный, а начальный этап обследования, и требуется дифференциально-диагностический поиск ее причин.

Наиболее частой причиной гиперандрогенемии является синдром поликистозных яичников (СПКЯ), однако СПКЯ — это диагноз исключения, т. е. должны быть исключены другие эндокринопатии, которые могут сопровождаться нарушениями менструального цикла и гиперандрогенемией. К ним относятся неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (нкВДКН), гиперпролактинемия, гипотиреоз, реже встречаются андроген-продуцирующие опухоли, синдром HAIR-AN, синдром гиперкортицизма, акромегалия. КОК являются важной составляющей лечения СПКЯ, нкВДКН и некоторых других гиперандрогенных состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Melmed S., Polonsky K. S., Larsen P. R., Kronenberg H. M., eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. N.Y.: Elsevier; 2016. 1936 p.
2. Martin K. A., Anderson R. R., Chang R. J., Ehrmann D. A., Lobo R. A., Murad M. H. et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. [Epub. ahead of print]. DOI: 10.1210/jc.2018-00241
3. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Радзинский В. Е., Манухин И. Б., ред. *Гинекология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1008 с. [Savel'eva G. M., Sukhikh G. T., Serov V. N., Radzinskii V. E., Manukhin I. B., red. *Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. М.: GEOTAR-Media; 2017. 1008 s. (in Russian)]
4. Escobar-Morreale H. F., Carmina E., Dewailly D., Gambineri A., Kelestimur F., Moghetti P. et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18(2): 146–70. DOI: 10.1093/humupd/dmr042

5. Gabrielli L., Aquino E. M. Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: a prevalence study in primary healthcare. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 96. DOI: 10.1186/1477-7827-10-96
6. March W. A., Moore V. M., Willson K. J., Phillips D. I., Norman R. J., Davies M. J. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum. Reprod.* 2010; 25(2): 544–51. DOI: 10.1093/humrep/dep399
7. Sanchón R., Gambineri A., Alpañés M., Martínez-García M. Á., Pasquali R., Escobar-Morreale H. F. Prevalence of functional disorders of androgen excess in unselected premenopausal women: a study in blood donors. *Hum. Reprod.* 2012; 27(4): 1209–16. DOI: 10.1093/humrep/des028
8. Legro R. S., Arslanian S. A., Ehrmann D. A., Hoeger K. M., Murad M. H., Pasquali R. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(12): 4565–92. DOI: 10.1210/jc.2013-2350
9. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., ред. *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ*. М.: Литтерра; 2013. 1024 с. [Dedov I. I., Mel'nichenko G. A.,

- red. Ratsional'naya farmakoterapiya zabolevanii endokrinnoi sistemy i narushenii obtmena veshchestv. M.: Litterra; 2013. 1024 s. (in Russian)]
10. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., ред. Эндокринология. Национальное руководство. М.: GEOTAR-Media; 2016. 1142 с. [Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., red. Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2016. 1142 s. (in Russian)]
 11. Yildiz B. O., Bolour S., Woods K., Moore A., Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum. Reprod. Update.* 2010; 16(1): 51–64. DOI: 10.1093/humupd/dmp024
 12. DeUgarte C. M., Woods K. S., Bartolucci A. A., Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(4): 1345–50.
 13. Cheewadhanaraks S., Peeyananjarasri K., Choksuchat C. Clinical diagnosis of hirsutism in Thai women. *J. Med. Assoc. Thai.* 2004; 87(5): 459–63.
 14. Zargar A. H., Wani A. I., Masoodi S. R., Laway B. A., Bashir M. I., Salahuddin M. Epidemiologic and etiologic aspects of hirsutism in Kashmiri women in the Indian subcontinent. *Fertil. Steril.* 2002; 77(4): 674–8.
 15. Wild R. A., Carmina E., Diamanti-Kandarakis E., Dokras A., Escobar-Morreale H. F., Futterweit W. et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 2038–49. DOI: 10.1210/jc.2009-2724
 16. Адамьян Л. В., Андреева Е. Н., Гаспарян С. А., Геворкян М. А., Григорян О. Р., Гринева Е. Н. и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 22 с. [Adamyan L. V., Andreeva E. N., Gasparyan S. A., Gevorkyan M. A., Grigoryan O. R., Grineva E. N. et al. Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). M.; 2015. 22 s. (in Russian)]
 17. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H. F., Futterweit W. et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4237–45. DOI: 10.1210/jc.2006-0178
 18. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H. F., Futterweit W. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil. Steril.* 2009; 91(2): 456–88. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
 19. Молашенко Н. В., Сазонова А. И., Трошина Е. А. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы у пациентов во взрослом возрасте. *Арх. акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева.* 2016; 3(1): 26–32. [Molashenko N. V., Sazonova A. I., Troshina E. A. Diagnostika i lechbenno-profilakticheskie meropriyatiya pri vrozhdennoi disfunktsii kory nadpochechnikov vsldestvie defitsita 21-gidrokisilazy u patsientov vo vzrosлом vozraste. Arkh. akusherstva i ginekologii im. V. F. Snegireva. 2016; 3(1): 26–32. (in Russian)] DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-1-26-32
 20. Speiser P. W., Azziz R., Baskin L. S., Ghizzoni L., Hensle T. W., Merke D. P. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(9): 4133–60. DOI: 10.1210/jc.2009-2631
 21. Rager K. M., Omar H. A. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Sci. World J.* 2006; 6: 116–21. DOI: 10.1100/tsw.2006.23
 22. Tong A., Jiang J., Wang F., Li C., Zhang Y., Wu X. Pure androgen-producing adrenal tumor: clinical features and pathogenesis. *Endocr. Pract.* 2017; 23(4): 399–407. DOI: 10.4158/EP161580.OR
 23. Katznelson L., Laws E. R. Jr., Melmed S., Molitch M. E., Murad M. H., Utz A. et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(11): 3933–51. DOI: 10.1210/jc.2014-2700
 24. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., ред. Федеральные клинические рекомендации по акромегалии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. М.; 2015. 35 с. [Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., red. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po akromegalii: klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika i metody lecheniya. M.; 2015. 35 s. (in Russian)]
 25. Debono M., Newell-Price J. D. Cushing's syndrome: where and how to find it. *Front. Horm. Res.* 2016; 46: 15–27. DOI: 10.1159/000443861
 26. Livadas S., Dracopoulou M., Dastamani A., Sertedaki A., Maniati-Christidi M., Magiakou A. M. et al. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individual with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2015; 82(4): 543–9. DOI: 10.1111/cen.12543
 27. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H. F., Franks S., Gambineri A. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 171(4): P1–29. DOI: 10.1530/EJE-14-0253
 28. Lizneva D., Gavrilova-Jordan L., Walker W., Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 37: 98–118. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003
 29. Moal V., Mathieu E., Reynier P., Matthiery Y., Gallois Y. Low serum testosterone assayed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Comparison with five immunoassay techniques. *Clin. Chim. Acta.* 2007; 386(1–2): 12–19. DOI: 10.1016/j.cca.2007.07.013
 30. Pugeat M., Plotton I., Brac de la Perrière A., Raverot G., Déchaud H., Raverot V. Management of endocrine disease hyperandrogenic states in women: pitfalls in laboratory diagnosis. *Eur. J. Endocrinol.* 2018; 178(4): R141–54. DOI: 10.1530/EJE-17-0776
 31. Janse F., Eijkemans M. J., Goverde A. J., Lentjes E. G., Hoek A., Lambalk C. B. et al. Assessment of androgen concentration in women: liquid chromatography-tandem mass spectrometry and extraction RIA show comparable results. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 165(6): 925–33. DOI: 10.1530/EJE-11-0482
 32. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W., Glueck J. S., Legro R. S., Carmina E.; American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — part 1. *Endocr. Pract.* 2015; 21(11): 1291–300. DOI: 10.4158/EP15748.DSC
 33. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W., Glueck J. S., Legro R. S., Carmina E.; American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American ASSOCIATION of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and ANDROGEN EXCESS and PCOS SOCIETY disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — part 2. *Endocr. Pract.* 2015; 21(12): 1415–26. DOI: 10.4158/EP15748.DSCPT2
 34. Ly L. P., Handelsman D. J. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 152(3): 471–8. DOI: 10.1530/eje.1.01844
 35. Christodoulaki C., Trakakis E., Pergialiotis V., Panagopoulos P., Chrelias C., Kassinis D. et al. Dehydroepiandrosterone-sulfate, insulin resistance and ovarian volume estimation in patients with polycystic ovarian syndrome. *J. Fam. Reprod. Health.* 2017; 11(1): 24–9.
 36. Lerchbaum E., Schwetz V., Rabe T., Giuliani A., Obermayer-Pietsch B. Hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome: exploration of the role of free testosterone and androstenedione in metabolic phenotype. *PLoS One.* 2014; 9(10): e108263. DOI: 10.1371/journal.pone.0108263
 37. O'Reilly M. W., Taylor A. E., Crabtree N. J., Hughes B. A., Capper F., Crowley R. K. et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(3): 1027–36. DOI: 10.1210/jc.2013-3399
 38. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., ред. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. М.; 2015. 19 с. [Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., red. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po giperprolaktinemii: klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika i metody lecheniya. M.; 2015. 19 s. (in Russian)]
 39. van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Carter B., Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photocoagulation therapy alone). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 4: CD010334. DOI: 10.1002/14651858.CD010334.pub2
 40. Saito K., Ando H., Goto K., Kakuma T., Kawano Y., Narahara H. et al. A case of hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome; increase in proliferating cell nuclear antigen and decrease in loricrin in acanthosis nigricans. *Ann. Dermatol.* 2016; 28(5): 637–9.
 41. Regidor P. A., Schindler A. E. Antiandrogenic and antiminerocorticoid health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and drospirenone. *Oncotarget.* 2017; 8(47): 83334–42. DOI: 10.18632/oncotarget.19833
 42. Li J., Ren J., Sun W. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 210: 13–21. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.013
 43. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception.* 2014; 89(4): 253–63. DOI: 10.1016/j.contraception.2014.01.023