

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ольга Геннадьевна МАЛЫШЕВА, Любовь Аглямона АГАРКОВА,
Ирина Юрьевна БУХАРИНА

ФГБУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии СО РАМН
634063, г. Томск, ул. Лазо, 5

В статье представлены современные литературные данные об этиологии и патогенезе, методах диагностики гиперандрогении у беременных. На сегодняшний день остается спорным вопрос о необходимости и методах коррекции гиперандрогении из-за возможного неблагоприятного влияния глюкокортикоидов на плод. Авторы описывают разные точки зрения на эту проблему, приводят новые методы лечения. Так как гиперандрогения относится к факторам риска развития осложнений беременности, приводятся последние данные литературы о перинатальных исходах у таких пациенток.

Ключевые слова: гиперандрогения, плацентарная недостаточность, невынашивание беременности, глюкокортикоиды.

Хорошо известно, что важнейшим фактором, который непосредственно влияет на течение беременности и исход родов, является гормональный дисбаланс. Среди всех эндокринных заболеваний, с которыми сталкиваются акушеры-гинекологи в своей практике, гиперандрогения по частоте встречаемости стоит на втором месте после заболеваний щитовидной железы [5] – возможно, вследствие повышения осведомленности практикующих специалистов в области эндокринологической гинекологии и улучшения качества лабораторной диагностики, но это не снимает остроты проблемы. Ни у кого уже не вызывает сомнений тот факт, что беременность на фоне гиперандрогении является беременностью высокого риска и сопровождается многочисленными осложнениями.

Синдром гиперандрогении (ГА) представляет собой достаточно обширную группу эндокринных заболеваний, которые возникают в силу весьма разнообразных патогенетических механизмов, но объединяются по принципу сходной клинической симптоматики вследствие избыточного количества и/или качества (активности) мужских половых гормонов [13, 15, 37]. Избыток андрогенов вызывает гиперандрогенное состояние, влияние которого на женский организм заключается в вирилизирующем и анаболическом действии

мужских половых гормонов и сопровождается нарушением фолликулогенеза и овуляции, а также репродуктивной функции [13, 28, 32].

Андрогены представляют собой стероидные соединения, содержащие 19 углеродных атомов (С-стероиды). К ним относятся дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭАС), андростендион, Δ4-андростендион, Δ5-андростендиол, тестостерон и 5α-дигидротестостерон [3, 15, 42]. Основными стероидпродуцирующими железами в организме женщины являются надпочечники и яичники, причем гормонообразование происходит по одинаковой схеме в обоих типах желез по причине общности их эмбрионального развития. Кроме того, андрогены у женщины образуются в результате периферического метаболизма стероидов в печени, селезенке, строме висцеральной и подкожной жировой клетчатки, мышцах и волосяных фолликулах. Надпочечники – главная структура, синтезирующая ДГЭА (75 %) и его менее активный метаболит ДГЭАС (85 %). ДГЭАС подвергается постоянному гидролизу, тем самым поддерживая постоянный уровень ДГЭА в плазме крови. Имеется мнение, что на долю надпочечниковых стероидов в общей концентрации андрогенов в плазме приходится почти 95 % ДГЭАС, 90 % ДГЭА, около 30 % андростендиона и только 5 % тестостерона [7, 22, 42, 45, 48].

Малышева О.Г. – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: ogm.201@yandex.ru

Агаркова Л.А. – д.м.н., проф., директор, e-mail: perinat@tomsk.net

Бухарина И.Ю. – к.м.н., старший научный сотрудник, ученый секретарь, e-mail: bukhariirina@yandex.ru

К числу выдающихся достижений молекулярной биологии и экспериментальной эндокринологии в последние десятилетия относится выявление специфических рецепторов в органах-мишенях. Было показано, что цитозольные рецепторы андрогенов, которые представляют собой белки определенной структуры, существуют в ряде органов (мышечная и костная ткань, кожа, сальные железы, гипофиз, гипоталамус и др.) и подвергаются воздействию множества циркулирующих метаболитов андрогенов, поступающих в цитоплазму путем пассивной диффузии [15, 30, 45]. Свободные андрогены проникают через клеточную мембрану, превращаясь во внутриклеточные метаболиты с высокой биологической активностью.

В последние годы исследователями уделяется большое внимание ферменту 5 α -редуктазы, повышенная активность которого, полагают, и определяет андрогенный эффект в тканях-мишенях [12, 37, 42, 57]. Так, под влиянием фермента 5 α -редуктазы тестостерон превращается в клетке в дегидротестостерон, андрогенная активность которого в 2 раза выше, чем тестостерона. В связи с этим от содержания 5 α -редуктазы зависят уровень самого активного андрогена дигидротестостерона и степень выраженности андрогенизации. Именно дигидротестостерон с наибольшим сродством связывается со специфическими цитоплазматическими рецепторными белками, в результате чего образуется андроген-рецепторный комплекс [28, 42].

Нередко отсутствие соответствия между клиническими проявлениями и степенью секреции андрогенов может быть объяснено изменением баланса между фракциями, а также различной чувствительностью рецепторов в органах-мишенях и различным количеством этих рецепторов [11, 28, 29, 48].

Учитывая многообразие факторов, обуславливающих гиперандрогенные проявления, для облегчения их трактовки авторами предлагаются разные классификации ГА. Единого мнения относительно классификации гиперандрогенных состояний до настоящего момента нет. В зависимости от уровня поражения некоторые авторы выделяют ГА надпочечникового, яичникового, центрального генеза и конституциональную ГА [37, 40, 42, 59]. Существует также распределение ГА на истинную, с повышением содержания андрогенов в биохимических жидкостях (яичникового и надпочечникового генеза) и другие формы, связанные с различными факторами, влияющими на уровень андрогенов в организме (транспортная, рецепторная, ятрогенная ГА и т. д.) [13, 45]. Большинство исследователей придерживаются

классификации, которая подразделяет ГА на формы: неопухолевые (функциональные), опухолевые, транспортные, рецепторные [12, 13, 19, 41].

Клинические симптомы синдрома ГА немногочисленны (всего около десяти признаков), но в зависимости от тяжести процесса общий облик больных может существенно различаться. Необходимо помнить, что выраженность симптомов маскулинизации далеко не всегда отражает степень ГА, так как биологический эффект действия гормона зависит не только от его концентрации, но и от скорости превращения прогормонов в андрогены, а также от количества андрогенных рецепторов в клетках-мишенях [15, 29, 31, 41, 59].

В клинической практике значительно чаще встречаются больные с «мягкой», «латентной» формой ГА (формой «позднего начала»), симптомы которой проявляются после менархе в связи с активацией системы «гипоталамус – гипофиз – яичники» и надпочечников. Наступление беременности при стертых формах заболевания – не такой уж редкий факт, свидетельством этому является большой удельный вес ГА в структуре причин привычного невынашивания [1, 21, 32].

Нерезко выраженный дефицит ферментных систем при ГА компенсируется или может оставаться скрытым до тех пор, пока какой-либо фактор не проявит его. Такими факторами могут быть периоды выраженной гормональной перестройки организма (пубертатный период, беременность, роды и др.) [3, 10, 22, 27, 32]. Так, во время гестации проявляется скрытая неполноценность ферментных систем стероидогенеза, что способствует повышению уровня андрогенов и развитию клиники ГА.

Что касается лабораторной диагностики, истинную причину гиперандрогении установить крайне сложно, о чем также свидетельствуют результаты многочисленных исследований. Так, R. Barbieri [42] сообщает, что у 3 % обследованных пациенток с гиперандрогенией была выявлена недостаточность 21-гидроксилазы надпочечников, у 4 % – опухоли яичников или надпочечников, синдром Иценко-Кушинга или гиперпролактинемия. Более чем у 90 % пациенток причину гиперандрогении установить не удалось. Предпринимаются попытки найти диагностические критерии, позволяющие определить основной источник повышенного уровня андрогенов. Однако аналогичный спектр синтезируемых яичниками и надпочечниками гормонов затрудняет определение источника гиперандрогении только по базальному уровню этих гормонов в плазме крови [7, 10, 13, 15]. Так, несмотря на то, что синтез ДГЭАС происходит в основном в надпочечниках, у большинства женщин со стертой формой врож-

денной гиперплазии коры надпочечников содержание этого гормона не изменено. Напротив, у 50–60 % женщин с синдромом поликистозных яичников при яичниковой форме гиперандрогении выявляются высокие концентрации ДГЭАС [3, 8, 19, 48].

В единичных сообщениях встречается информация о том, что возможно проведение селективной катетеризации яичниковых и надпочечниковых вен с определением содержания гормонов в образцах крови, непосредственно оттекающей от органов [59]. Дифференциальным критерием овариальной или надпочечниковой гиперандрогении является градиент концентрации указанных гормонов (в крови, оттекающей от органа, в нижней полой вене, в кубитальной вене). Несмотря на высокую информативность данного метода, его использование в клинической практике ограничено ввиду технической сложности и инвазивности. Кроме того, учитывая пульсирующий характер секреции гормонов как надпочечников, так и яичников, вопрос о достоверности этого метода остается дискуссионным [45].

Для диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) в настоящее время стали широко использоваться методы молекулярной генетики, позволяющие выявить диагностически значимые мутации гена *CYP21P*, приводящие к дефициту фермента 21-гидроксилазы [12, 13, 37, 45, 39, 40].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что андрогены выделяются с мочой в виде метаболитов, объединенных в группу 17-кетостероидов (17-КС). Однако по уровню этих метаболитов можно лишь косвенно судить о степени выраженности гиперандрогении, но не об ее источнике. Уровень экскреции с мочой 17-КС при гиперандрогении колеблется в широких пределах и малоинформативен. Определение содержания фракций 17-КС (ДГА, 11-окисленных стероидов, андростерона, этиохоланолона) также не обеспечивает выявления локализации источника гиперандрогении [5, 8, 13, 45, 59]. По мнению некоторых авторов, проводить исследование уровня 17-КС мочи для уточнения источника гиперандрогении на сегодняшний день вообще не является обязательным [8, 19].

Лишь в очень малых количествах (менее 6 мкг/сут) тестостерон попадает в мочу [48]. Из этого следует, что нормальный уровень 17-КС, свидетельствующий об отсутствии усиления андрогенсекретирующей функции надпочечников, отнюдь не исключает наличия яичниковой гиперандрогении, для которой характерно возрастание содержания тестостерона в крови. Поэтому для уточнения источника гиперандрогении (для

подтверждения или исключения ее яичникового компонента), по мнению большинства исследователей, обязательно определение концентрации тестостерона в сыворотке крови [5, 8, 11, 17, 45]. Для аналогичного подтверждения или исключения надпочечникового компонента гиперандрогении в научной литературе имеется обоснованная позиция авторов, ограничивающих гормональные исследования определением только уровня ДГЭАС, т.е. без параллельного определения еще и содержания 17- α -гидроксипрогестерона (17-ОН-ПГ). Это объясняется тем, что последний, будучи прогестином, является косвенным маркером надпочечниковой гиперандрогении, ассоциируемой в основном лишь с ВДКН. В отличие от этого ДГЭАС, относящийся по структуре и биологическим функциям к андрогенам, при увеличении его уровня в крови прямо подтверждает усиление андрогенпродуцирующей функции надпочечников, причем при любых причинах (т.е. не только при ВДКН), обуславливающих надпочечниковую гиперандрогению, например, при гиперпролактинемии [5, 36, 47].

Перечисленное позволяет заключить, что ДГЭАС, как маркер надпочечниковой гиперандрогении, обладает большей специфичностью по сравнению с 17- α -гидроксипрогестероном.

Таким образом, если суммировать имеющиеся в литературе данные, то можно сформулировать основные этапы диагностики гиперандрогении, которую желательно проводить еще до наступления беременности: помимо клинико-анамnestического обследования с подсчетом гирсутного числа и оценки характера менограмм, эхографии органов малого таза и надпочечников, необходимо проведение лабораторного обследования, включающего определение содержания свободного и общего тестостерона, дегидротестостерона, тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина, ДГА и ДГЭАС, 17- α -гидроксипрогестерона и кортизола, а также уровня лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина, что позволяет уточнить генез гиперандрогении у ряда больных [5, 8, 11, 20, 28, 31, 45].

Что касается функциональных проб, то их использование при беременности ограничено [10, 27, 40, 45].

Беременные с гиперандрогенией относятся к группе риска по развитию осложнений гестационного процесса. Обращает на себя внимание то, что 90 % пациенток с гиперандрогенией имеют какую-либо экстрагенитальную патологию (заболевания желудочно-кишечного тракта, патологию верхних дыхательных путей, заболевания мочевыделительной системы, вегетососудистую дистонию). У беременных с гиперандрогенией

достоверно чаще, чем у здоровых женщин, отмечаются стрессовые ситуации в семье и на работе, более высокий инфекционный индекс, увеличена частота оперативных вмешательств и травм [1, 4, 5, 13, 18, 32]. Так, В.М. Сидельникова [32] отмечает, что у каждой второй пациентки со смешанной формой гиперандрогении в жизни отмечены стрессовые ситуации, травмы, высокий инфекционный индекс. В.В. Васильева, изучавшая спектральные характеристики мозга у беременных с синдромом гиперандрогении, также указывает на имеющиеся изменения на электроэнцефалограммах и краниограммах у таких пациенток [6].

Многие авторы отводят средовым факторам (различные заболевания, инфекции, травмы, психосоциальный стресс) значительную роль в генезе нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковых взаимоотношений на различных этапах развития женского организма [4, 6, 12, 18, 23, 24].

В последние годы появились исследования, посвященные изучению различных аспектов гиперандрогении у беременных. Так, авторами исследовалось состояние порфиринового обмена при ГА, имеются работы, посвященные особенностям психосоциального статуса беременных с ГА и репродуктивными потерями в анамнезе [9, 24].

При выявлении гиперандрогении любого генеза как во время, так и до планируемой беременности перед практическим врачом встает вопрос о необходимости коррекции этого состояния и тактике ведения беременности. Вопросы лечения данной патологии являются спорными в современном акушерстве. С одной стороны, негативное влияние ГА на течение беременности и исход родов не вызывает сомнений [1, 4, 16, 21, 27, 32, 39, 46, 60]. Имеются данные о морфологических изменениях плаценты при данной патологии [2, 14]. Зарубежные авторы указывают на уменьшение веса плаценты и новорожденных при ГА, а также на неблагоприятное влияние на потомство женского пола [61]. С другой стороны, в литературе периодически появляются сообщения о неблагоприятном воздействии применяемых глюкокортикоидов на плод, которое выражается в угнетении функции надпочечников у плода, влиянии на артериальное давление и обмен веществ [38, 54, 55].

Основным методом коррекции гиперандрогении при беременности служит применение глюкокортикоидных гормонов (дексаметазон, метипред). При недостаточности 21-гидроксилазы, связанной с дефицитом продукции кортизола, это заместительное лечение. При других формах надпочечниковой гиперандрогении применение

кортикостероидов направлено на торможение кортикотропной функции гипофиза и является корригирующим [1, 4, 13, 16, 32]. Дексаметазон относится к длительно действующим синтетическим глюкокортикоидам. Этот препарат угнетает адренкортикотропную функцию гипофиза, не повышает артериальное давление и не вызывает образование отеков [4, 32]. Если в работах десятилетней давности и более авторами настоятельно рекомендовалось длительное применение дексаметазона на протяжении практически всей беременности [4, 16, 32], то в настоящее время приняты крайне ограниченные показания для применения глюкокортикоидов у беременных. Главным образом, это резко повышенный уровень андрогенов, увеличивающий риск вирилизации плода, а также наследственный дефект ферментов, отвечающих за синтез кортизола в надпочечниках.

В последние годы в литературе появились рекомендации по применению инсулинсенситайзеров во время беременности, особенно у больных с яичниковой формой гиперандрогении (синдром поликистозных яичников, СПКЯ) [40, 44, 51]. В ряде исследований (несколько клинических случаев, когортные исследования, одно рандомизированное контролируемое исследование с общим числом пациенток с СПКЯ более 500), где метформин назначался в первом триместре беременности (в дозе 0,5–2,55 г/сут) или на протяжении всей беременности (1–2,55 г/сут), применение этого препарата не привело к увеличению числа врожденных аномалий плода и неблагоприятных перинатальных исходов. Однако для подтверждения этих данных необходимы результаты рандомизированных контролируемых исследований. Предполагается, что инсулинсенситайзеры снижают уровень метаболических осложнений (ожирение, гипертензия), а также частоту преждевременных родов и выкидышей в раннем сроке [44, 51]. Необходимо также учитывать тот факт, что частота инсулинорезистентности (ИР) в 2–5 раз выше, чем частота СПКЯ, т.е. у женщин может наблюдаться ИР без СПКЯ или СПКЯ без ИР. В этом случае очень важен дифференцированный подход к назначению терапии.

Если суммировать имеющиеся в современной литературе данные, то можно выделить ряд следующих наиболее распространенных осложнений беременности на фоне гиперандрогении: невынашивание беременности, неразвивающаяся беременность, истмико-цервикальная недостаточность, плацентарная недостаточность, приводящая к хронической внутриутробной гипоксии плода, задержке внутриутробного развития вплоть до его антенатальной гибели [1, 4, 5, 14, 21].

Угроза преждевременных родов стоит на первом месте среди осложнений беременности у женщин с гиперандрогенией, причем у 2/3 женщин признаки угрозы прерывания выявляются в I триместре беременности [1, 4, 27, 32]. В этот период частота данного осложнения четко коррелирует с уровнем секреции андрогенов [21].

Второе место среди осложнений гестации у женщин с гиперандрогенией занимает плацентарная недостаточность, которая развивается со II триместра беременности и сопровождается нарушениями гемодинамики в системе мать–плацента–плод [1, 2, 14, 21].

Сложившееся в результате предшествующей гиперандрогении недоразвитие внутренних половых органов определяет, по мнению ряда авторов, развитие истмико-цервикальной недостаточности [32].

В последние годы появились сообщения о взаимосвязи между концентрацией тестостерона в сыворотке крови и развитием преэклампсии у беременных [52]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень свободного тестостерона может считаться важным фактором риска для преэклампсии и может быть вовлечен в ее патогенез.

У пациенток с СПКЯ (особенно с длительным анамнезом) велик риск развития гестационного сахарного диабета во время беременности [51, 56]. Кроме того, в экспериментах на животных показано, что самки, рожденные от матерей с гиперандрогенией, имеют более низкий вес при рождении и высокую инсулинорезистентность, которая стартует в раннем возрасте [58, 60], в то время как у самцов были снижены содержание тестостерона и секреция лютеинизирующего гормона (тест с гонадотропным рилинг-гормоном). Авторы считают, что во время беременности необходимо корректировать повышенный уровень андрогенов матери, чтобы снизить риск развития у потомства репродуктивных и метаболических нарушений во взрослом возрасте [60].

Большинство женщин с дефицитом 21-гидроксилазы с неклассической гиперплазией коры надпочечников являются носителями по меньшей мере одной аллели, на которые влияют мутации гена *CYP21*. Такие пациентки имеют высокий риск рождения ребенка с классической надпочечниковой гиперплазией, около 15 % детей от таких матерей имеют неклассическую форму гиперплазии коры надпочечников [58].

Ж.А. Виггу и соавт. установили, что уровень свободного тестостерона в пуповинной крови у девочек, рожденных от матерей с гиперандрогенией (СПКЯ), значительно выше, чем у девочек, рожденных от здоровых матерей, и приближается к таковому у новорожденных мальчиков [46].

В 2009 г. начато проспективное когортное исследование по установлению взаимосвязи между внутриутробным влиянием повышенного уровня андрогенов матери на последующее развитие синдрома поликистозных яичников у потомства [53]. Изучено состояние здоровья 14–17-летних девушек, взаимосвязи не обнаружено, исследование продолжается в настоящее время.

Что касается вирилизации плода женского пола, то она наиболее часто встречается у беременных с врожденной гиперплазией коры надпочечников, другие причины менее значимы. Наиболее негативное влияние на плод оказывает повышенный уровень андрогенов матери в первом триместре. Умеренный гиперандрогенизм матери во втором и третьем триместрах не обязательно приводит к вирилизации плода [38, 56].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманова Р.А. Гиперандрогения – фактор риска развития акушерской и перинатальной патологии // III Региональный научный форум «Мать и дитя». М., 2009. 5 с.
2. Агаркова Л.А., Логвинов С.В., Диш О.Г. и др. Морфологические особенности плаценты при гиперандрогении // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2006. (3). 16–19.
3. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы // Пробл. эндокринологии. 1998. (1). 3–12.
4. Бархатова Т.П., Ляшко Е.С., Фанченко Н.В. Надпочечниковая гиперандрогения как причинный фактор высокого риска невынашивания беременности и перинатальной патологии // Невынашивание беременности. М., 1984. 79–89.
5. Боткина Т.В. Комплексная оценка состояния репродуктивной системы у женщин с гиперандрогенией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2001.
6. Васильева В.В. Спектральные характеристики биоэлектрической активности мозга у беременных с синдромом гиперандрогении в анамнезе // Валеология. 2010. (3). 14–18.
7. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М., 2002. 360–395.
8. Волкова Н.И., Димитриади Т.А. Диагностика синдрома гиперандрогении в реальной практике (ретроспективный анализ) // Фарматека. 2009. 17. 48–51.
9. Габитова Н.А., Агаркова Л.А., Удут В.В. Метаболизм порфириновых фракций у беременных с плацентарной недостаточностью при гиперандрогении // Сиб. мед. журн. 2010. 25. (4). 48–51.
10. Глазкова О.И. Оптимизация диагностики и лечения бесплодия у женщин с хронической ановуляцией и гиперандрогенией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.

11. Гродницкая Е.Э., Курцер М.А. Гирсутизм: патогенез, клиника, диагностика, лечение // Акушерство и гинекология. 2012. 4. (1). 87–91.
12. Дедов И.И. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение: методическое пособие для врачей. М., 2003. 42 с.
13. Дурян Э.Р., Байрабина Г.В. Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении // Акушерство и гинекология. 2002. (4). 62–64.
14. Диш О.Г. Клинико-морфологические аспекты формирования плацентарной недостаточности при смешанных формах гиперандрогении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2007.
15. Йен С.С.К. Физиология андрогенов у женщин // Репродуктивная эндокринология. 1998. (1). 617–684.
16. Качалина Т.С. Гиперандрогения и невынашивание беременности // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2004. (3). 61–64.
17. Козловене Д., Казанавичюс Г., Круминис В. Концентрация тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата и индексы свободных андрогенов крови у женщин с гирсутизмом // Пробл. эндокринологии. 2008. 54. (2). 42–46.
18. Комаров Е.К. Репродуктивная функция у женщин с периферической гиперандрогенией // Журн. акушерства и женских болезней. 2009. 58. (4). 57–62.
19. Краснопольская К.В., Калугина А.С. Диагностика и терапия гиперандрогенных состояний в программах ЭКО (обзор литературы) // Пробл. репродукции. 2004. (5). 25–29.
20. Липсетт М.Б. Стероидные гормоны // Репродуктивная эндокринология. 1998. (1). 193–211.
21. Ляшко Е.С., Сонич М.Г., Тимофеев С.А. Влияние гиперандрогении на репродуктивную функцию женщины // Мед. помощь. 2000. (4). 22–25.
22. Магулария Т.Т. Характеристика гормональной функции яичников и надпочечников у женщин с гирсутизмом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1993.
23. Манухина Е.И., Геворкян Е.М., Кузнецова Е.М. Современный взгляд на нарушения репродуктивной функции у пациенток с гиперандрогенией // Пробл. репродукции. 2011. 17. (2). 12–17.
24. Нелидова Н.Э., Габитова Н.А., Агаркова Л.А. Психологическое состояние беременной женщины при гиперандрогении в первом триместре беременности // Клинико-биологические проблемы охраны психического здоровья матери и ребенка: тез. докл. Томск, 2009. 99.
25. Першина Е.В. Восстановление репродуктивной функции у больных с сочетанной формой гиперандрогении // Врач. 2010. (7). 46–50.
26. Рагимова Э.З. Принципы терапии клинических проявлений у больных с гиперандрогенией // Рос. вестн. акушера-гинеколога, 2007. (6). 16–19.
27. Раисова А.Т. Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990.
28. Роговская С.И. Андрогены и антиандрогены // Гинеколог. 2004. (10). 13–21.
29. Розен В.Б. Рецепторы и стероидные гормоны. М., 1981. 312 с.
30. Саидова Р.А., Гусейнова З.С., Олимпиева С.П. Информативность гормональных показателей ранних сроков беременности для диагностики неразвивающейся беременности у пациенток с гиперандрогенией // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011. 11. (4). 4–8.
31. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М., 2006. 488 с.
32. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М., 2002. 304 с.
33. Сидельникова В.М. Глюкокортикоиды в акушерской практике – за и против // Акушерство и гинекология. 2010. (1). 3–5.
34. Суплотова Л.А. Применение глюкокортикоидных препаратов в терапии андроген-зависимых осложнений беременных // Пробл. репродукции. 2007. 13. (1). 92–95.
35. Чагай Н.Б. Сложности дифференциальной диагностики и терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у пациенток репродуктивного возраста // Пробл. репродукции. 2009. 15. (3). 93–98.
36. Чернуха Г.Е. Гиперандрогения и принципы их терапии у женщин репродуктивного возраста // Медицина. Качество жизни. 2004. (2). 17–20.
37. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении – современные подходы к диагностике и новые технологии // Лечащий врач. 2003. (10). 36–39.
38. Шустикова Е.Ф. Осложнения глюкокортикоидной терапии при беременности // Вопр. гинекол. акушерства перинатол. 2011. 10. (1). 40–42.
39. Amalfi S., Velez L.M., Heber M.F. et al. Prenatal hyperandrogenization induces metabolic and endocrine alterations which depends on the level of testosterone exposure // PloS One. 2012. 7. (5). e37658.
40. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders // Endocr. Pract. 2001. 7. 121–134.
41. Androgen excess disorders in women: polycystic ovary syndrome and other disorders / Eds. R. Azziz, J.E. Nestler, D. Dewailly. 2-nd edition. Totowa: Humana Press, 2006. 466 p.
42. Barbieri R.L. Hyperandrogenic disorders // Clin. Obstet. Gynecol. 1990. 33. (3). 640–654.
43. Blanche H., Vexiau P., Clauin S. et al. Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women // Hum. Genet. 1997. 101. (1). 56–60.
44. Bolton S., Cleary B., Walsh J. et al. Continuation of metformin in the first trimester of women with

polycystic ovarian syndrome is not associated with increased perinatal morbidity // *Eur. J. Pediatr.* 2009. 168. 203–206.

45. Breckwoldt M. Diagnosis and therapy of androgenization. Berlin: Diesbach Verlag, 1992. 253–267.

46. Burry J.A., Kay A.R., Navaratnarajak R. et al. Umbilical vein testosterone in female infants born to mothers with polycystic ovary syndrome is elevated to male levels // *Obstet. Gynecol.* 2010. 30. (3). 444–446.

47. Carmina E., Lobo R.A. Adrenal hyperandrogenism in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome // *J. Endocrinol. Invest.* 1998. 21. (9). 580–588.

48. Chapman J.M., Wittert R.G., Norman R.J. Plasma androgen levels // *Clin. Endocrinol.* 1997. 46. (2). 175–181.

49. De Vana G.W., Czekala H.L., Judd H.L. Hyperandrogenia in syndrome polycystic ovarian // *Am. J. Obstet.* 1998. 35. 20–25.

50. Gonzales F. Adrenal involvement in polycystic ovary syndrome // *Semin. Reprod. Endocrinol.* 1997. 15. 137–157.

51. Ghazeeri G.S., Nassar A.H., Younes Z., Awward J.T. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2012. 96. (6). 658–678.

52. Ghorashi V., Sheikhsaten M. The relationship between serum concentration of free testosterone and pre-eclampsia // *Endocrinol. Pol.* 2008. 59. (5). 390–392.

53. Hickey M., Sloboda D.M., Atkison N.C. et al. The relationship between maternal and umbilical cord androgen levels and polycystic ovary syndrome in

adolescence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94. (10). 3714–3720.

54. Kurtoglu S., Sarici D., Akin M.A. et al. Fetal adrenal suppression due to maternal corticosteroid use: case report // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2011. 3. (3). 160–162.

55. Lee J.Y., Park S.J., Kim S.H., Kim M.N. Prenatal administration of dexamethasone during early pregnancy negatively affects placental development and function in mice // *J. Anim. Sci.* 2012. 90. (13). 4846–4856.

56. Lo J.C., Grumbach M.M. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia // *Endocr. Metab. Clin.* 2001. 30(1). P. 207–29.

57. McKenna T.J., Cunningham S.K. The pathogenesis of adrenal and extra adrenal hyperandrogenism // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1993. 45. (1–3). 117–121.

58. Moran C., Azziz R., Weintrob N. et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocr. Metab.* 2006. 91. (9). 3451–3456.

59. Rabe T., Grunwald B., Runnebaum K. Hyperandrogenism in women // *Gynec. Endocr.* 2001. 7. 517–579.

60. Recabarren S.E., Sir-Petermann T., Maliqueo M. et al. Prenatal exposure to androgens as a factor of fetal programming // *Rev. Med. Chil.* 2006. 134. (1). 101–108.

61. Sun M., Maliqueo M., Benrick A. et al. Maternal androgen excess reduce placental and fetal weights, increase placental steroidogenesis and leads to long-term health effects in their female offspring // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. 303. E1373–E1385.

HYPERANDROGENISM IN PREGNANT WOMEN: ETHIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT, PERINATAL OUTCOMES (REVIEW)

Olga Gennad'evna MALYSHEVA, Lyubov' Aglyamovna AGARKOVA,
Irina Yur'evna BUKHARINA

Institute for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of SB RAMS
634063, Tomsk, Lazo str., 5

The review represents the modern data on etiology, pathogenesis and diagnostics of pregnant hyperandrogenism. Nowadays there is not common opinion about necessity and the methods of treatment because of negative influence of glucocorticoids on fetus. Different points of view are shown; new methods of metformin treatment are given. As the hyperandrogenism is considered to be the risk factor for pregnancy complications, the latest data on pregnancy outcomes are represented.

Key words: hyperandrogenism, habitual miscarriage of pregnancy, placental insufficiency, glucocorticoids.

Malysheva O.G. – candidate of medical sciences, researcher; e-mail: ogm.201@yandex.ru

Agarkova L.A. – doctor of medical sciences, professor, director; e-mail: perinat@tomsk.net

Bukharina I.Yu. – candidate of medical sciences, senior researcher, scientific secretary; e-mail: ogm.201@yandex.ru