



# Гиперандрогения у девочек-подростков

Г. Н. МАНСУРОВА, Л. М. ТУХВАТУЛЛИНА

Казанская государственная медицинская академия

Пубертатный период является критической, но важной фазой развития человека. Качество репродуктивной функции, прогноз фертильности, социальная адаптация, соматическое здоровье у взрослого поколения во многом зависят от полноценности и благополучия течения периода пубертата.

Гиперандрогенией обозначается состояние, которое развивается вследствие избытка мужских половых гормонов. В женском организме гиперандрогения проявляется ростом волос на лице и теле по мужскому типу, угревой сыпью, себореей, выпадением волос, огрубением голоса, гипертрофией клитора, маскулинизацией фенотипа [5]. Источником мужских половых гормонов (андрогенов) в организме женщины являются надпочечники и яичники. Кроме того, андрогены образуются в результате периферического метаболизма в печени, мышцах, коже и жировой ткани. Основным андрогеном надпочечников является дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С); в яичниках вырабатываются тестостерон и андростендион. В физиологических условиях андрогены выполняют роль анаболических факторов.

Синдром гиперандрогении 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 в женском организме. Наиболее широко распространены следующие гиперандрогенные состояния:

- Синдром поликистозных яичников (СПКЯ):
  - а) первичный (синдром Штейна-Левенталя);
  - б) вторичный (в рамках нейроэндокринной формы так называемого гипоталамического синдрома, при синдроме гиперпролактинемии, на фоне первичного гипотиреоза).
- Идиопатический гирсутизм.
- Врожденная дисфункция коры надпочечников.
- Стромальный текоматоз яичников.
- Вирилизующие опухоли.
- Другие более редкие варианты.

В большинстве случаев причины формирования этих заболеваний достаточно подробно изучены и имеются специфические эффективные методы их коррекции. И, тем не менее, интерес ученых и клиницистов самых различных специальностей к проблеме гиперандрогении не иссякает. Причем объектом неуклонного и наиболее пристального внимания, особенно на протяжении последнего десятилетия, служит СПКЯ, называемый иначе синдромом гиперандрогенной дисфункции поликистозных яичников [10].

Клиника гиперандрогении состоит из немногочисленных симптомов (всего около десяти признаков), но, в зависимости от тяжести процесса, общий облик больных может существенно различаться. Рассматриваются 4 основных клинических проявления гиперандрогении: акне, жирная себорея, гирсутизм, андрогенное поредение волос. Подобные дерматопатии являются первыми и порой единственными ранними диагностическими признаками синдрома гиперан-

дрогении, которые в дальнейшем могут привести к серьезным нарушениям фертильности у женщин репродуктивного возраста [4, 10].

Гирсутизм — это не только признак гиперандрогении, наиболее яркий и «броский», когда речь идет о врачебной диагностике, но и фактор, более всего травмирующий психику пациентки. Шкала Ферримана-Голлвея позволяет в течение минуты оценить в баллах степень тяжести гирсутизма. По шкале легко подсчитывается показатель так называемого гормонального числа (четырёхбалльная оценка в девяти андроген-зависимых зонах). Оно отражает андрогенную насыщенность пациентки, как правило, намного точнее, чем показатель концентрации тестостерона в сыворотке крови. Хорошо известно, что последний, даже при выраженной патологии, может оставаться в пределах референтной нормы (за счет снижения уровня биологически неактивной фракции гормона, связанной с транспортным белком ТЭСГ), тогда как результат визуальной скрининг-диагностики по гормональному числу Ферримана-Голлвея заслуживает большего доверия, поскольку уже неоднократно была показана прямая корреляция величины данного маркера с концентрацией свободных андрогенов. Именно свободная фракция тестостерона и определяет тяжесть процесса, поэтому на практике гормональный балл оценки гирсутизма вполне может рассматриваться в качестве надежного «зеркала» гиперандрогении [10].

Андрогенная алопеция — надежный диагностический маркер вирильных вариантов гиперандрогении. Как и другие типы эндокринного облысения, она носит диффузный, а не очаговый (гнездный) характер. Но в отличие от облысения при других заболеваниях желез внутренней секреции (первичном гипотиреозе, полигландулярной недостаточности, пангипопитуитаризме и др.), андрогенной алопеции присуща определенная динамика. Как правило, она манифестируется выпадением волос в височных областях (бitemпоральная алопеция с формированием симптомов «височных зальсин»), а затем распространяется на теменную область (париетальная алопеция, «плешивость») [10].

Частота гиперандрогенных состояний в структуре гинекологических заболеваний колеблется от 1,4 до 3% [9].

Некоторые исследователи отмечают, что гипертрихоз может быть обусловлен побочным действием отдельных препаратов, таких как фенитоин, пеницилламин, diaзоксид, миноксидил, циклоспорин, глюкокортикоиды и пр. Наряду с этим, избыточный рост волос по мужскому типу, т.е. гирсутизм, часто обнаруживается при осмотре девушек с нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи, аменореи и маточных кровотечений, у больных с гипоталамическим синдромом периода полового созревания, с нарушением функции щитовидной железы, ожирением, сахарным диабетом, дисменореей, нервной анорексией. Симптомы гиперандрогении иногда наблюдаются и у больных с патологией печени и желчевыводящих путей, с дефицитом витаминов, минералов и микроэлементов, порфирией и дерматомиозитом, с хроническими заболеваниями почек

и дыхательной системы, в том числе на фоне туберкулезной интоксикации [9].

Гиперандрогения подростков требует от врача особого умения разобраться в истинных причинах и назначить наиболее рациональный способ их устранения. Трудности диагностики связаны с тем, что функция яичников, надпочечников, гипоталамуса и гипофиза тесно переплетены друг с другом, и поражение любого из этих отделов нейроэндокринной регуляции женского организма не может не оказывать влияния на состояние других ее звеньев и в итоге — на функционирование репродуктивной системы в целом.

Синдром гиперандрогении может возникнуть на фоне функционального или органического расстройства гипоталамо-гипофизарной системы, доброкачественных и злокачественных опухолей яичников, гиперплазии или опухолей надпочечников, дисфункции печени. В связи с этим различают гипоталамо-гипофизарный (идиопатический), яичниковый и надпочечниковый типы гиперандрогении.

Важно помнить, что повышение уровня активных андрогенов может возникнуть как результат генетических мутаций, но проявиться к периоду полового созревания. Кроме того, повышение уровня этих гормонов может оказаться следствием неполноценности развития центральных и периферических звеньев репродуктивной системы. Наряду с этим гиперандрогения может явиться отражением прогрессирующего роста гормонпродуцирующих клеток яичников, надпочечников, гипофиза и гипоталамических структур, а может быть проявлением повышенной чувствительности волосяных фолликулов к андрогенам и их активным метаболитам. Нельзя забывать, что нередко единственной причиной гиперандрогенных проявлений может оказаться нарушение механизмов, обеспечивающих связывание эстрадиола и тестостерона с белковыми соединениями, транспортирующими и нейтрализующими половые стероиды (глобулины и альбумины, связывающие половые гормоны).

В ряде случаев повышенный рост волос может появиться в 6–8 лет, т. е. в период адренархе, когда происходит физиологическое увеличение содержания 17-гидроксипрогестерона, ДЭА и его сульфата, а затем и андростендиона при достаточно стабильном уровне тестостерона. Повышение андрогенпродуцирующей активности у девочек 6–8 лет совпадает с увеличением общего объема яичников за счет возрастания массы стромальных и тека-клеточных их компонентов. Следует отметить, что адренархе опережает повышение гонадотропинов примерно на 2 года и не связано ни с повышением чувствительности гонадотрофов к гонадотропин-рилизинг гормону (ГнРГ), ни с увеличением амплитуды и частоты ночных выбросов ЛГ. Важно отметить, что адренархе в норме не проявляется половым оволосением, а создает предпосылки к появлению роста волос вначале на лобке, а затем в подмышечных областях [10].

Следует считать, что девочки с преждевременным адренархе (ПА) нередко являются группой риска развития синдрома овариальной гиперандрогении на фоне поликистозной трансформации яичников.

Преждевременное адренархе может служить первым маркером ряда метаболических нарушений, приводящих у половозрелых женщин к развитию метаболического синдрома. Основными составляющими этого синдрома у девочек пубертатного периода и у взрослых женщин являются гиперинсулинизм и инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперандрогения, гипертензия. В детстве при ПА нередко выявляются нарастающие признаки инсулинорезистентности и гиперинсулинизма. Выраженность этих признаков, как правило, не зависит от массы тела. Особый вид инсули-

норезистентности имеет место при метаболическом синдроме, включающем ожирение, избыток андрогенов, аменорею, поликистоз яичников и папиллярно-пигментную дистрофию кожи в области шеи, подмышек и кожных складок (acanthosis nigricans) [1, 2].

Выраженную вирилизацию могут вызвать андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников (синдром Кушинга, обусловленный аденомой или раком надпочечника) или яичников (андробластома, липидоклеточная опухоль, гонадобластома).

Появление или усугубление гирсутизма, особенно у больных с олигоменореей и аменореей, может быть обусловлено гиперпролактинемией. Повышенная секреция пролактина напрямую стимулирует стероидогенез в надпочечниках, поэтому у больных с аденомой гипофиза, как правило, существенно увеличено содержание ДЭА и ДЭА-сульфата при умеренной тестостеронемии.

В основе гиперандрогении у больных с нарушением функции щитовидной железы лежит существенное уменьшение продукции глобулинов, связывающих половые стероиды (ГСПС). Вследствие снижения уровня ГСПС возрастает скорость превращения андростендиона в тестостерон.

Эффективность проводимого лечения гиперандрогении во многом обусловлена правильным диагностическим скринингом и выбором метода лечения. Базовый диагностический поиск должен включать: общий анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, холестерин, билирубин, триглицериды, глюкоза), исследование гормонального профиля (ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ, 17ОН-прогестерон, тестостерон общ. и своб., ДГЭА-С, кортизол), УЗИ органов малого таза. Дальнейшее обследование зависит от полученных результатов. При выявлении патологии больных ведут совместно гинеколог, эндокринолог, дерматолог.

Лечение гиперандрогенных состояний является трудной задачей. Применение только косметических мероприятий, особенно при тяжелых формах заболевания, приводит к кратковременному клиническому эффекту и исключительно редко к излечению. Сложные патогенетические варианты и этиологические факторы требуют индивидуального подхода к выбору метода лечения.

У больных с преимущественно центральными механизмами формирования гиперандрогении наиболее эффективно применение препаратов, оказывающих регулирующее и корригирующее действие на функцию гипоталамо-гипофизарной системы. Лечение следует начинать с ликвидации метаболических нарушений. Важно выполнение профилактических мероприятий, направленных на формирование стереотипа здорового питания и предупреждение набора избыточной массы тела. Сокращение в рационе продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов и насыщенных жиров приводит к нормализации углеводного и липидного обменов, а также к снижению уровня андрогенов. Общее количество жиров в сутки не должно превышать 30%. Положительный эффект оказывает включение в рацион свежих фруктов (абрикосы, киви), сухофруктов (урюк, курага), свежих овощей (репа, брюква). Борьба с гиподинамией и поддержание нормальных росто-весовых соотношений с помощью регулярных физических упражнений — второй важный фактор профилактики инсулинорезистентности и немедикаментозной борьбы с проявлениями гиперандрогении. Благоприятное действие физических нагрузок проявляется спустя месяц от их начала. Важным моментом является соблюдение продолжительности сна в ночное время суток не менее 8 ч и исключение умственных и физических нагрузок в вечерние часы.

У больных с предрасположенностью к инсулинорезистентности, так же как при выявлении патологического уровня инсулина и гипергликемии, положительный клинический эффект оказывают препараты, способные повышать чувствительность тканей к инсулину. Использование с этой целью бигуанидов (метформин, буформин и др.) значительно улучшает чувствительность тканей к данному гормону.

Устранение автономной продукции гормонов опухолью ЦНС, яичников или надпочечников возможно хирургическим путем. Желательно направлять девочек на плановую операцию на яичниках и надпочечниках в стационары, имеющих опыт эндоскопического оперативного вмешательства.

Клиновидную резекцию поликистозных яичников у девочек-подростков производить нецелесообразно, так как уменьшение объема клеток, продуцирующих андрогены, лишь временно устраняет гиперандрогению. Клиновидная резекция, демедуляция или каутеризация яичников у девушек возможны при неэффективности лечения в конце пубертатного периода, т. е. в возрасте 18 лет и старше, при желании иметь беременность [9].

При выявлении первичного гипотиреоза, как причины гиперандрогении, оправданным является назначение заместительной терапии тиреоидными гормонами.

Антагонист альдостерона — спиронолактон (Верошпирон) — обладает антиандрогенным эффектом, блокируя периферические рецепторы и синтез андрогенов в надпочечниках и яичниках, снижая активность цитохрома P4-50c17. Кроме того, спиронолактон подавляет активность фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, способствует снижению массы тела. Длительность лечения от 6 до 24 месяцев и более. При длительном приеме по 100 мг в день отмечается уменьшение гирсутизма.

В последние годы в клинической практике используется новый аналог спиронолактона — дроспиренон. Дроспиренон является производным 17 $\alpha$ -спиролактона, фармакологические свойства которого представляют уникальную комбинацию прогестагенного, антиминералокортикоидного и антиандрогенного эффектов без эстрогенной, андрогенной и глюкокортикоидной активности [15, 16]. Дроспиренон в составе комбинированного контрацептива Ярина обеспечивает антиандрогенный эффект при сохранении всей гаммы эффектов современных контрацептивов. Препарат Ярина, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, относится к комбинированным монофазным низкодозированным гормональным контрацептивам. Антиандрогенная активность Ярины реализуется так же, как и у других КОК, т. е. связана с антигонадотропным эффектом эстроген-гестагенной комбинации [3, 11, 12, 13].

Для устранения гиперандрогении широко используется препарат Диане-35. В каждой таблетке монофазного препарата с контрацептивным эффектом содержится 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетат. Этинилэстрадиол в комбинации с прогестагеном повышает синтез ГСПС в клетках печени, снижает секрецию тестостерона и андростендиона яичниками и секрецию ДЭА и андростендиона надпочечниками. Ципротерон ацетат обладает выраженными антиандрогенными свойствами. Для усиления центрального и периферического действия у больных с гирсутизмом при яичниковых формах гиперандрогении предлагается комбинировать Диане-35 с препаратом Андрокур-10, содержащим в каждой таблетке 10 мг ципротерона ацетата и назначаемым с 1 по 15 дни цикла приема Диане-35 [7, 8].

Среди производных 19-нортестостерона на сегодняшний день существует прогестаген, обладающий антиандрогенной активностью — диенгест (входит в состав КОК «Жанин»).

С точки зрения антиандрогенного эффекта важно, что диенгест, в отличие от «классических» производных 19-нортестостерона (норэтистерон, левоноргестрел, дезогестрел), не связывается в крови с транспортным белком, переносящим эндогенный тестостерон (ГСПС) [6].

Клиническим антиандрогенным эффектом обладают также КОК, содержащие в качестве гестагенного компонента «классические» 19-нортестостероиды (например, дезогестрел, входящий в состав КОК «Марвелон», «Мерсилон», «Регулон», «Новинет» и «Три-Мерси»). Выраженное антигонадотропное действие КОК, содержащих дезогестрел, проявляется нормализацией соотношения ЛГ и ФСГ, уменьшением объема клеток, продуцирующих андрогены в яичниках, улучшением биохимических условий жизнедеятельности фолликулов яичника [9].

В последние годы для усиления блокирующего действия КОК рекомендуются пролонгированные 63-дневные схемы применения препаратов, с возможным продлением на срок до 9-12 месяцев. Пациентки начинают прием КОК в 1-й день менструального цикла и продолжают прием без перерыва в течение 63 дней, т. е. 3 упаковки подряд.

Уменьшение угревых высыпаний, снижение сальности кожи и выраженности гирсутизма отмечаются уже спустя 2-3 месяца от начала приема КОК последнего поколения, но заметное замедление роста волос в гормонально зависимых областях тела отмечается лишь через 12 месяцев.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гуркин Ю. А. Гинекология подростков. — СПб. — 2000.
2. Кокolina В. Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста: руководство для врачей. 4-е издание, переработанное, дополненное. — М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. — 340 с.
3. Крейхилл М. Детская гинекология. // Педиатрия. / ред. Грэф Д. М., 1997. — С. 457-481.
4. Мазитова Л. П. Современные аспекты патогенеза и подходы к терапии акне у подростков. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2008. — № 1. — С. 53-58.
5. Манушарова Р. А. Гиперандрогенные состояния и инсулинорезистентность. // Лечащий врач. — 2003. — № 10.
6. Острейкова Л. И. Возможности применения нового низкодозированного контрацептива «Жанин». // Гинекология. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 22-26.
7. Прилепская В. Н. Контрацептивные гормоны в терапии и профилактике гинекологических заболеваний. В кн.: Практическая гинекология, под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-форм, 2006; 465-82.
8. Прилепская В. Н., Назарова М. Н. Гормональная контрацепция. В кн.: Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. — М.: МЕДпрессинформ, 2004; 381-470.
9. Уварова Е. В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков. // Леч. врач. — 2008. — № 3. — С. 89-75.
10. Шилин Д. Е. Синдром изолированного пубархе у девочек: новый взгляд на старую проблему. Материалы республиканского совещания-семинара главных детских эндокринологов субъектов РФ. — Смоленск, 1999. — С. 112-126.
11. Boschitsch E., Skarabis H., Wuttke W., Heithecker R. The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being. // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. — 2000; 5 (3): 34-40.
12. Fuhrmann U., Krattenmacher R., Slater E. P., Fritzmeier K. H. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. — Contraception. — 1996; 54: 243-51.
13. Guido M., Romualdi D., Giuliani M. et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004; 89 (6): 2817-23.
14. Shulman L. P. Safety and efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone. // J. Reprod. Med. — 2002; 47 (Suppl. 11): 981-4.
15. Thorneycroft I. H. Evolution of progestins. Focus on the novel progestin drospirenone. // J. Reprod. Med. — 2002; 47 (Suppl. 11): 975-80.
16. Van Vloten W. A., Van Haselen C. W., Van Zuuren E. J. et al. The effect of two combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. — Cutis. — 2002; 69 (Suppl. 4): 2-15.