



© О. В. Барашева¹,
Е. В. Плотникова¹,
Н. П. Шабалов²

¹ ГБОУ ВПО СПбГПМА

Минздравсоцразвития России;

² ФГБОУ ВПО ВМедА им. С. М. Кирова
Минобороны России

Резюме. В статье обобщены последние данные литературы по проблеме синдрома гиперандрогении и особенностях его течения у подростков. Изложены основные клинико-лабораторные характеристики различных этиопатогенетических вариантов синдрома гиперандрогении, отражены результаты российских и зарубежных исследователей по этой проблеме, представлены современные подходы в диагностике и лечении данного синдрома.

Ключевые слова: гиперандрогения; гирсутизм; вирилизация; синдром поликистозных яичников; неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников; 21-гидроксилазная недостаточность; подросток; тестостерон; индекс свободных андрогенов; дегидроэпиандростерона сульфат; дигидротестостерон; андрогеновый рецептор.

СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГАНИИ И ЕГО ОСОБЕННОСТИ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Синдром гиперандрогении (СГА) — симптомокомплекс, развивающийся в женском организме вследствие избытка андрогенов или усиления их эффектов в тканях-мишенях [5]. Являясь результатом серьезных нарушений в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-надпочечники, гиперандрогения может сопровождаться гирсутизмом, нарушением менструального цикла, невынашиванием беременности, бесплодием, патологией метаболических процессов: гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью (ИР) [8, 27]. Нередко гирсутизм является клиническим симптомом синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). По данным ряда исследователей СПКЯ выявляют у 4–12 % женщин репродуктивного возраста [58], возрастая до 18–20 % среди пациенток с бесплодием и до 70 % в структуре эндокринного бесплодия [7, 8]. Намного реже, чем гирсутизм, встречается вирилизация, но в основе ее могут быть серьезные патологические процессы, такие как малигнизация. Неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (НКВГКН) признана наиболее частой причиной адреналовой гиперандрогении [47]. Клинические проявления при этом заболевании могут быть минимальны, а наступившая беременность служит провоцирующим фактором, выявляющим скрытую дисфункцию стероидогенеза, в связи с чем своевременная диагностики НКВГКН важна для репродуктивного здоровья. Ко всему сказанному нужно добавить, что симптомы гиперандрогении являются причиной глубоких переживаний у многих пациенток [47, 52].

Проблема гиперандрогенных нарушений касается не только женщин фертильного возраста, но и девочек-подростков. Пубертат относится критическому периоду в развитии женского организма, так как на его фоне генетические и средовые факторы способствуют манифестации различных нейроэндокринных синдромов [1, 7]. Следовательно, для оптимального подхода к решению ряда проблем репродуктологии и эндокринной гинекологии необходимо раннее выявление нарушений эндокринной системы у девочек в период полового созревания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СГА

Распространенность гирсутизма среди подростков Центрального федерального округа России по данным на 2003 год составила 7 % [19]. Исследования, проведенные в США, выявили, что от 2 до 8 % женского населения имеют гирсутизм, причем нет различий в распространенности среди представительниц европеоидной и негроидной расы [39]. В целом считается довольно сложным проведение оценки распространенности гирсутизма в общей популяции [52]. Частота СГА в структуре гинекологических заболеваний колеблется от 1,4 до 3% [16]. Частота НКВГКН вследствие 21-гидроксилазной (21-Г) недостаточности в общей популяции очень высока — до 0,3 %. В некоторых этнических

УДК: 618.11-008.6-053.7

группах этот ферментативный дефект встречается еще чаще: 1,6 % в Югославии, 1,9 % — в Испании, 3,7 % — у евреев западной Европы (Ashkenazi). По данным популяционного исследования в США, частота НКВГКН составила 1 % среди разнородного населения Нью-Йорка [47].

КЛИНИКА СГА

Клинические проявления чрезмерного влияния андрогенов в женском организме многочисленны, но основным поводом для обращения к врачу все же является избыточный рост терминальных волос с распределением их по мужскому типу, то есть гирсутизм. Этот термин нередко путают с понятием гипертрихоз — избыточный рост волос в индифферентных зонах (предплечье, голень) [27]. Наиболее объективным способом оценки степени тяжести гирсутизма является полуколичественный метод с использованием шкалы Ферримена-Голлвея [33]. Сумма баллов, соответствующая выраженности оволосения в андрогензависимых зонах, называется «гормональным числом». «Гирсутное число» дополнительно учитывает степень выраженности оволосения в индифферентных зонах и суммируется к «гормональному числу». Значение «гормонального числа» определяет степень гирсутизма. Не существует абсолютных границ, определяющих степень гирсутизма по шкале Ферримена-Голлвея. «Гормональное число» от 5–6 до 12–14 баллов отражает легкую степень гирсутизма [52, 11].

Вирилизация представляет собой широкий спектр симптомов наряду с гирсутизмом, предполагающих выраженный избыток андрогенов. К ним относят признаки маскулинизации (клиторомегалия, снижения тембра голоса, повышение мышечной массы), фронтально-височную алопецию, усиление либидо или же признаки дефеминизации в постпубертатном периоде (атрофия молочных желез, изменение телосложения, вторичная аменорея). Гирсутизм с признаками вирилизации требует незамедлительного обследования, направленного на поиск или исключение опухолевого процесса. [52] При преждевременном появлении аксиллярных и лобковых волос (до 8 лет у девочек и до 9 лет у мальчиков), также необходимо исключить вирилизирующие опухоли [23].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СГА В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Гирсутизм у подростков с СГА диагностируется в большинстве случаев после менархе, в связи с пубертатным усилением функции гипоталамо-гипофизарной системы. В литературе существует описательный термин «перименархеальный дебют»

СГА. На начальных стадиях формирования СГА гирсутизм минимален или совсем отсутствует. Часто у подростков с СГА гирсутизм сочетается с угревой сыпью и себореей [14, 18]. Одним из клинических признаков СГА является нарушение менструальной функции преимущественно по типу олиго- и опсоменореи. В связи с особенностями становления менструальной функции в период пубертата, существуют определенные сложности в оценке функции яичников и менструального ритма. Это связано с тем, что формирование овуляторного цикла у девочек происходит лишь спустя определенное время после менархе (1,5–2 года), а термин «хроническая ановуляция» у девушек употребляется редко [14]. По данным испанских исследователей, маркерами гиперандрогенной ановуляции у девочек-подростков являются: ИР, повышенный индекс свободных андрогенов ($\text{ИСА} = \text{Тестостерон общий} / \text{ГСПС}^1 \times 100$), увеличение окружности талии. Эти показатели чаще всего выявлялись у девочек с нерегулярными менструальными циклами [55]. Считается, что в период пубертата, ускорение темпов физического развития, опережение костного возраста по отношению к паспортному и преждевременное закрытие зон роста следует учитывать в пользу понятия «гиперандрогения» [1]. И хотя для физиологии пубертата характерна ИР, обусловленная повышенной продукцией гормона роста (инсулин в этот период необходим как важный митогенный фактор для нормального физиологического развития и созревания органов и тканей репродуктивной системы), но если секреция инсулина возрастает до эстрогенизации, повышен риск ранней манифестации метаболического синдрома [6].

КЛАССИФИКАЦИЯ СГА

До настоящего времени нет единой классификации СГА. Многообразие вариантов клинических проявлений данного синдрома обусловлено различными нарушениями биосинтеза, транспорта и метаболизма андрогенов, конституциональными особенностями чувствительности рецепторов к андрогенам, относительным дефицитом эстрогенов, функциональными нарушениями системы кора-гипоталамус-гипофиз-яичники/надпочечники. Часто в клинической практике используется классификация, в основе которой выделяют две основные формы СГА: опухолевую и неопухолевую, или функциональную. Функциональную гиперандрогению в зависимости от причины нарушений подразделяют на: яичниковую, надпочечниковую, смешанную, рецепторную (обусловленную повышением

¹ Глобулин связывающий половые стероиды.

периферической чувствительности тканей к андрогенам), транспортную (развивающуюся вследствие нарушения связывания тестостерона с белками крови и повышение вследствие этого концентрации свободных андрогенов) и ятрогенную [2]. При этом гиперандрогения, развившаяся при ряде заболеваний гипоталамо-гипофизарной области и других эндокринных желез, выделяется как отдельная подгруппа. Патогенез синдрома гиперандрогении неопухолевого генеза представлен на схеме 1.

Сходство клинических симптомов при СГА различного генеза усложняет поиск ее причины. Это связано с филогенетической общностью яичников и коры надпочечников, схожим спектром синтезируемых ими андрогенов, а также обоюдной зависимостью функции этих желез от центральной регуляции (кора-гипоталамус-гипофиз).

ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ СГ

СГА опухолевого генеза. На первом этапе диагностического поиска необходимо определить, имеют ли место вирилизирующий синдром, который в большинстве случаев присутствует при опухолях яичников и надпочечников [42]. Повы-

шение уровня общего тестостерона более 150 нг/дл (5,2 нмоль/л), свободного тестостерона выше 2 нг/дл (0,07 нмоль/л), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) выше 700 мкг/дл (19 мкмоль/л) также требует незамедлительного обследования, чтобы исключить андроген-секретирующие опухоли [42, 43]. Надо учитывать, что при надпочечниковых карциномах может быть значимо повышен в крови уровень как тестостерона, так и андростендиона (А4). Тестостерон образуется, как правило, в результате экстраовариальной конверсии А4, ДГЭА и ДГЭА-С [37]. Французский консенсус по гиперандрогении у женщин предполагает на первом этапе диагностического поиска проводить исследование уровня тестостерона и ДГЭА-С. Если уровень ДГЭА-С больше 600 мкг/дл, — вероятен диагноз андрогенпродуцирующая опухоль надпочечников. Если ДГЭА-С в норме, а уровень тестостерона в 2 раза превышает норму — диагноз в этом случае колеблется между гипертекозом яичников, как правило связанным с инсулинорезистентностью, и андроген-продуцирующей опухолью яичников. На следующем этапе диагностики проводятся визуализирующие методы исследова-

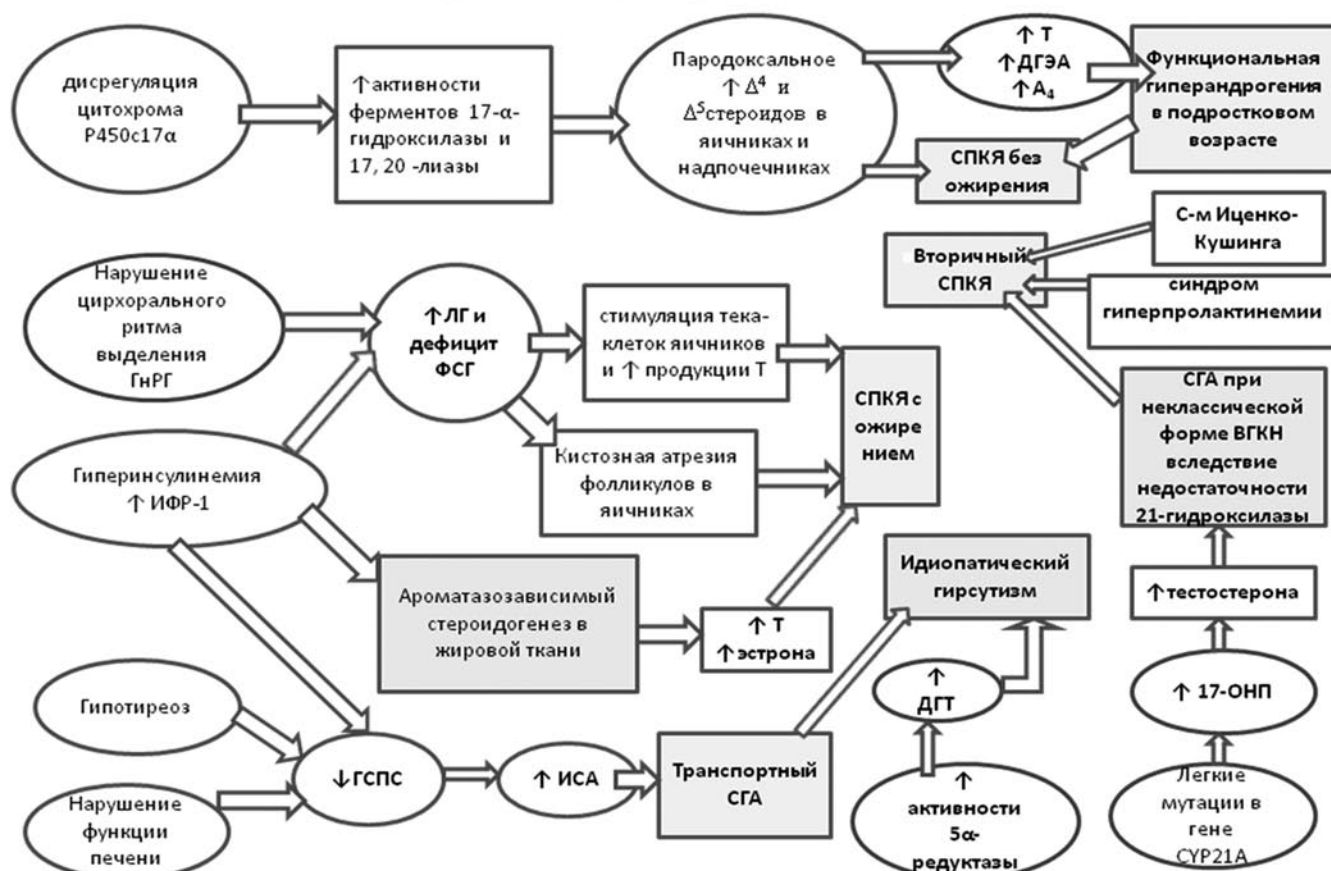


Схема 1. Патогенез синдрома гиперандрогении неопухолевого генеза

ния: ультразвуковое исследование (УЗИ) яичников и надпочечников, магнитно-резонансная томография надпочечников [53]. В ряде случаев показано проведение малой и большой дексаметазоновых проб [12, 37].

Надпочечниковая гиперандрогения неопухолевого генеза. НКВГКН вследствие недостаточности 21-Г. У девочек с НКВГКН при рождении признаки пренатальной вирилизации отсутствуют, наружные гениталии сформированы по женскому типу. Нередко заболевание манифестирует в препубертатном периоде с клиники преждевременного адrenaрхе: может наблюдаться преждевременное пубархе, ускорение роста и костного возраста на 2 и более SD [22]. Симптомы умеренной вирилизации могут появляться с пубертатного возраста (маскулинизация телосложения, клиторомегалия), гирсутизм I–II степени, нарушения менструального цикла [11]. По данным зарубежных работ, гирсутизм у подростков с НКВГКН наблюдается приблизительно в 60 % случаев, олигоменорея составляет 54 % и угревая сыпь 33 % [44]. Многие исследователи полагают, что клиническая картина при НКВГКН заметно не отличается от таковой при других неопухолевых вариантах СГА [11, 32, 38, 47]. В зависимости от степени недостаточности 21-Г снижается уровень секреции кортизола. По принципу «обратной связи» увеличивается выработка адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом, приводящая к гиперплазии коры надпочечников и активации синтеза андрогенов, так как ферментативного блока на пути их синтеза при ВГКН нет [3]. Происходит накопление промежуточного продукта стероидогенеза — 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП). Диагностика 21-Г недостаточности в ряде случаев должна включать оценку не только базального уровня 17-ОНП, но и стимулированного [11, 32, 38, 47]. Так, при базальном уровне 17-ОНП от 2 до 5 нг/мл рекомендуется проводить АКТГ-стимуляционный тест в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла. Препарат АКТГ (Synacten-Derpot) вводят внутримышечно в дозе 0,2 мг/м², но не более 0,25 мг; взятие крови для исследования стимулированных уровней осуществляют через 1 час и 10–12 часов после введения препарата. Диагностическим является повышение уровня 17-ОНП (базального, либо АКТГ-стимулированного) выше 10 нг/мл [22, 32]. В отдельных случаях может помочь проведение молекулярно-генетического исследования гена *CYP21A2*.

НКВГКН при недостаточности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3β-ГСД) и 11-гидроксилазы.

Из-за редкости этих двух форм ВГКН — нет точной оценки их распространенности. Большинство случаев НКВГКН вследствие недостаточности 3β-ГСД основывается на относительном повышении Δ5 стероидов, таких как прегненолон, ДГЭА и ДГЭА-С, а не на генетическом исследовании [41, 59]. Известно лишь несколько отдельных докладов о НКВГКН вследствие недостаточности 11-гидроксилазы (P450c11) [35]. Это заболевание может протекать без артериальной гипертензии и манифестировать лишь синдромом преждевременного адrenaрхе [15].

Неопухолевая гиперандрогения овариального генеза. СПКЯ является классическим типом неопухолевой гиперандрогении яичникового генеза, которой в зарубежной литературе соответствует название — функциональная яичниковая гиперандрогения [27]. В настоящее время диагноз СПКЯ устанавливается на основании наличия двух из трех критериев: гиперандрогения, хроническая ановуляция, эхографические признаки поликистозных яичников [61]. Ультразвуковая семиотика поликистозных яичников включает либо 12 фолликулов и более, имеющих диаметр 2–9 мм, либо увеличение овариального объема (>10 см³). При наличии доминантного фолликула (>10 мм) или желтого тела, ультразвуковое исследование (УЗИ) необходимо повторить во время следующего менструального цикла [24]. Оценка маркера-индикатора ($\text{ЛГ}^2/\text{ФСГ}^3 > 2$) предлагается в качестве дополнительного критерия СПКЯ [61].

СПКЯ в подростковом возрасте можно предположить, если у пациентки имеются нерегулярные менструации, акне, гирсутизм, ожирение и признаки ИР, такие как пигментно-сосочковая дистрофия кожи (acanthosis nigricans). Нередко у девушек выявляют гормональные маркеры гиперандрогении и поликистозные яичники по УЗИ, что позволяет поставить диагноз. Однако некоторые подростки не имеют клинических симптомов и гормональных доказательств гиперандрогении, несмотря на поликистозные яичники [46, 49]. Для диагностики СПКЯ у девочек предложено учитывать наличие 4 из 5 критериев [4, 29]:

1. Олигоменорея или аменорея через 2 года после менархе.
2. Клиническая гиперандрогения: выраженные акне, гирсутизм.
3. Биохимическая гиперандрогения: повышение уровня тестостерона плазмы > 50 нг/дл, превышение соотношения ЛГ/ФСГ > 2.

² ЛГ — лютеинизирующий гормон.

³ ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

4. ИР/гиперинсулинемия: абдоминальное ожирение, черный акантоз, нарушение толерантности к глюкозе.
5. Поликистозные яичники по данным УЗИ: увеличение объема яичников более 10 мл, а также признаки поликистозного изменения последних (12 и более фолликулов диаметром до 9 мм, распределенных, в основном, по периферии, с возможным уплотнением стромы и капсулы гонады)

Более тяжелые формы функциональной яичниковой гиперандрогении и HAIR-AN-синдрома, как правило наследуемые, и представлены нарушениями углеводного обмена [27].

СГА при других эндокринных заболеваниях. СГА при гипотериозе. Гиперандрогения обусловлена снижением уровня ГСПС при гипотриоксинемии и, соответственно, повышением фракции свободного тестостерона [11].

СГА при синдроме Иценко-Кушинга. Дифференциальный диагноз чаще всего приходится проводить с СПКЯ, так как у больных с синдромом Иценко-Кушинга может иметь место вторичный поликистоз яичников. Но при СПКЯ суточный ритм секреции кортизола сохранен, а при проведении малой дексаметазоновой пробы происходит подавление секреции кортизола более чем на 50 % от исходного уровня. Кроме того, при СПКЯ отсутствуют симптомы, связанные с катаболизмом белков (истончение кожи, атрофия мышц) [13, 37].

Резистентность к глюкокортикоидам представляет собой редкую наследственную патологию, для которой характерны легкий или умеренный гирсутизм, нарушения менструального цикла, может быть артериальная гипертензия при отсутствии клинических признаков синдрома Иценко-Кушинга. Уровни АКТГ и кортизола при этом повышены [11].

СГА при гиперпролактинемии. До сих пор недостаточно изучены механизмы взаимосвязи СГА и гиперпролактинемии. Среди прочих существует теория о повышенном уровне эстрогена, который стимулирует секрецию пролактина. В настоящее время ведение пациенток с сочетанием этих двух патологий представляет особую трудность, так как в соответствии с современными критериями СПКЯ, постановка данного диагноза требует исключения гиперпролактинемии [61].

Экзогенный СГА. Андрогены, анаболические стероиды могут вызывать вирилизацию. При использовании препаратов, содержащих гестагены со слабыми андрогенными свойствами, возможны проявления андрогенной дермопатии [11].

Идиопатический гирсутизм (ИГ). Несмотря на явную связь гирсутизма с избытком андрогенов,

у 34,4 % женщин с гирсутизмом уровень андрогенов (тестостерона, ДГЭА-С, индекс свободных андрогенов) не изменен [3]. Повышенная активность 5- α -редуктазы является особенностью группы лиц с ИГ, для которых характерны нормальные уровни овариальных и надпочечниковых андрогенов, сохранена овуляторная функция яичников, но усилена конверсия тестостерона и А4 в дигидротестостерон (ДГТ). Содержание ДГТ в крови при этом остается нормальным из-за высокой скорости метаболизма ДГТ в конечные продукты биосинтеза, а его биологическое действие реализуется исключительно на местном уровне [25]. Возможно, патология гена рецептора андрогенов вовлечена в патогенез ИГ [34, 56]. СГА, не входящий ни в одну из вышеперечисленных категорий, как правило, относят к идиопатической гиперандрогении.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ СГА

В диагностике заболеваний, проявляющихся СГА, важное место занимают молекулярно-генетические методы исследования. Около 90 % всех случаев ВГКН относится к дефициту ключевого фермента биосинтеза гормонов коры надпочечников — 21-Г, обусловленному мутациями в гене *CYP21*, локализованном на коротком плече 6-й хромосомы [15]. Аллели пациентов с НКВГКН в 46 % несут мутации V281L и в 10 % мутации P30L, реже P450S [59]. К настоящему времени идентифицировано более 20 точечных мутаций при НКВГКН [63]. Реже у больных были выявлены мутации в генах, кодирующих другие ферменты биосинтеза глюкокортикоидов (ГК) и минералокортикоидов: 11 β -гидроксилазы и 3 β -ГСД [15, 54].

По данным российских исследователей, у половины больных с «идиопатической андрогенизацией» выявлены мутации в гене *CYP21A2*, что может указывать на наличие у них латентной формы НКВГКН. При этом результаты пробы с АКТГ не отличались от показателей в контрольной группе [12]. Зарубежные исследователи также сообщают о высоком проценте гетерозиготных носителей 21-Г недостаточности среди пациенток с гирсутизмом [40]. Принимая во внимание высокую частоту гетерозигот по *CYP21A2*, необходимо рекомендовать проведение генотипирования партнерам пациенток, имеющих мутацию *CYP21A2*, чтобы предупредить риск рождения детей с классической формой ВГКН [26]. Исследования мутаций андрогенового рецептора (АР), которые считаются ответственными за повышенную чувствительность к циркулирующим андрогенам, показали, что для женщин с гирсутизмом характерен выраженный полиморфизм гена АР, встречаемость которого превышает частоту по-

лиморфизма генов других стероидных рецепторов [57]. Другим предположительным механизмом повышенной чувствительности к андрогенам является нарушение инактивации X-хромосомы с большей андрогеновой чувствительностью [62].

В основе СГА может быть редкая мутация гена *PAPSS2*, кодирующего синтез 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфата, необходимого для ферментативной активности дегидроэпиандростеронсульфотрансферазы (известной, как *SULT2A1*), которая превращает ДГЭА в неактивный сульфатный эфир ДГЭА-С, тем самым предотвращая конверсию ДГЭА в активный андроген. Инактивирующая мутация гена *PAPSS2* клинически проявляется очень низким уровнем ДГЭА-С и повышенным уровнем андрогенов [48].

Исследования, которые направлены на изучение генетических и негенетических факторов, определяющих развитие СПКЯ, в будущем могут обеспечить основу для новых методов его профилактики и терапии этой патологии [31].

Лечение заболеваний, проявляющихся СГА. Представляется целесообразным рассмотреть варианты медикаментозной терапии СГА неопуховидного генеза. Хирургическое лечение опухолей внутренних органов, чаще всего яичников и надпочечников, находится в ведении врачей-онкологов, а косметические методы лечения, используемые в лечении ИГ, — дерматологов-косметологов.

Лечение НКВГКН. У детей терапевтическая цель заключается в использовании низких доз ГК (рекомендуется использование гидрокортизона), которые бы адекватно подавляли уровень надпочечниковых андрогенов и поддерживали нормальный рост и прибавку массы тела [28]. В идеале уровень 17-ОНП должен быть частично подавлен, чтобы не вызвать синдром Иценко-Кушинга. Уровень А4 и тестостерона должен поддерживаться на уровне, соответствующем возрасту и полу. После того как рост полностью или почти завершен, подростки и взрослые могут лечиться преднизолоном (например, от 5 до 7,5 мг ежедневно в два приема) или дексаметазоном (обычно не более 0,25 до 0,5 мг в один или два приема). В случаях физического стресса пациентам с НКВГКН дополнительно требуется введение гидрокортизона в связи с риском возникновения надпочечниковой недостаточности вследствие подавления оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники [38].

Лечение гирсутизма. Целью лечения гирсутизма является корректировать гормональные нарушения, уменьшить или остановить избыточный рост волос и улучшить качество жизни и внешний вид пациенток [27]. Лечение гирсутизма является трудоем-

ким и длительным процессом, что во многом определяется физиологическим циклом роста волос. В лечении СГА используют действующие вещества, обладающие фармакологической антиандрогенной активностью за счет конкурентного сродства к АР (ципротерона ацетат, диеногест, дроспиренон) [10]. Эти гестагены входят в состав ряда комбинированных оральных контрацептивов (КОК), разрешенных в России. За рубежом для лечения гирсутизма также широко (off-label⁴) используются КОК. Их лечебный эффект основан на подавлении секреции ЛГ, и, следовательно, снижении синтеза яичниковых андрогенов; повышении уровня ГСПС и снижения свободного тестостерона в плазме. Следует использовать КОК, в состав которых входят гестагены с низкой андрогенной активностью [27, 34]. В лечении СГА показали различную степень эффективности следующие КОК: «Диане-35», содержащий 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) + 2 мг ципротерона ацетат (ЦПА) [9], «Ярина» (Bayer Schering Pharma, Германия), в состав которого входит 30 мкг ЭЭ и 2 мг дроспиренона, «Жанин» (Schering, Германия), содержащий в качестве гестагена диеногест (2 мг) [13], «Белара» (Grünenthal GmbH, Германия) — 30 мкг ЭЭ и 2 мг хлормадина ацетата [21]. Необходимо отметить, что некоторые исследования показали, что высокие дозы ЦПА оказывают неблагоприятное влияние на метаболические параметры (повышение ИР, дислипидемия) [17]. Данные других авторов свидетельствуют лишь о тенденции к повышению уровня инсулина и глюкозы при приеме КОК [45]. Частота тромбозов и эмболии у женщин, применяющих КОК и не имеющих мутации V фактора свертывания крови (фактора Лейдена), составляет 2,2 на 10 тыс. женщин в год, а у женщин с мутантным фактором — 27,7 [7]. При наличии противопоказаний к применению КОК, может быть использована терапия верошпином (спиронолактон), который обладает свойствами конкурентно связываться с АР в органах мишенях и ингибировать ферменты, вовлеченные в биосинтез андрогенов. Применяется в дозе 100–200 мг в день. Побочными эффектами применения верошпинона являются расстройства желудочно-кишечного тракта, головная боль, головокружения [13, 60].

Терапия СПКЯ базовая предусматривает два основных варианта лечения.

а) Если пациентка без избыточной массы тела, без

⁴ Относящийся к применению лекарства для лечения заболеваний, не указанных в инструкции, утвержденной Администрацией по контролю за продуктами питания и лекарствами.

ИР: антиандрогенные препараты ± эстроген-гестагенные препараты.

- б) Для пациенток, имеющих избыточную массу тела показаны сенситайзеры инсулина (в частности, препараты метформина) в сочетании с мероприятиями по нормализации массы тела [20].

Лечение СПКЯ у подростков включает в первую очередь изменения образа жизни, направленные на нормализацию массы тела. Появляется все больше доказательств того, что в подростковом возрасте может быть эффективна терапия метформином и эстроген-гестагеновыми препаратами [49]. Обсуждается вопрос об эффективности препаратов метформина при преждевременном пубархе с целью профилактики СПКЯ [36].

За рубежом в лечении СГА используют флутамид и финастерид. Официального разрешения к применению в России для лечения гирсутизма эти препараты не имеют. Финастерид является специфическим ингибитором 5- α редуктазы. Флутамид является нестероидным антиандрогеном, который блокирует АР. При длительном применении приводит к уменьшению гирсутизма. По некоторым сообщениям, флутамид может быть гепатотоксичен [60]. По результатам других исследований, доза флутамида 125–250 мг/сут безопасна для длительного лечения ИГ, однако следует проводить мониторинг печеночных трансаминаз [30]. Есть данные, что применение флутамида в дозе 62,5 мг/сут у молодых женщин и девушек подросткового возраста с гирсутизмом способствовало уменьшению периферических симптомов гиперандрогении, как у пациенток с СПКЯ, так и с ИГ, а побочные эффекты отмечались только у 4 из 35 пациенток. Описаны терапевтические схемы с дополнительной блокадой АР флутамидом при лечении пациенток метформином [50, 51].

Недавний мета-анализ оценки эффективности всех четырех антиандрогенов (спиронолактон, ЦПА, флутамид, финастерид) при лечении пациенток с гирсутизмом, в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами (КОК или инсулиновые сенситайзеры), показал, что антиандрогены являются умеренно эффективными средствами в лечении гирсутизма. Комбинированная терапия, очевидно, лучше, чем монотерапия КОК и метформином. Однако, как сообщают авторы этой работы, полученные результаты не отвечают высокой степени достоверности. Для весомых клинических рекомендаций необходимы крупные, обеспечивающие высокую степень доказательности, рандомизированные исследования антиандрогенов (в режиме монотерапии или в комбинации с другими препаратами и методами лечения),

регистрирующие положительные клинические эффекты [60].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богданова Е. А., Телунц А. В. Гирсутизм у девочек и молодых женщин. — М.: Медпресс-информ — 2002. — 96 с.
2. Доброхотова Ю. Э., Джобавя Э. М., Рагимова З. Э., Герасимович М. Ю. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. — 112 с.
3. Козловене Д., Казанавичус Г., Круминис В. Концентрации тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата и индекс свободных андрогенов крови у женщин с гирсутизмом // Проблемы эндокринологии. — 2008. — Т. 54, № 2. — С. 42–45.
4. Кохреидзе Н. А., Ульрих Е. А., Кутушева Г. Ф. Новые достижения в диагностике и терапии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у девочек // Научно-практическая конф. «Эндокринопатии в ювенильной гинекологии»: Материалы. — СПб, 2011. — С. 45–51.
5. Лисс В. Л., Нагорная И. И., Николаева Л. В. и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Учебн. пособие / Под. ред. проф. Н. П. Шабалова. Изд. 2-е. — М.: МЕДпресс-информ. — 2009. — 528 с.
6. Маляевская С. И. Клинико-физиологическая эволюция изолированного пубархе у девочек: Автореф. дис... докт. мед. наук. — М., 2005. — 25 с.
7. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции: руководство для врачей. Изд. 2-е, испр. и доп. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. — 280 с.
8. Овсянникова Т. В. Гиперандрогения в гинекологии // Гинекологическая эндокринология / Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В., — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — С. 125–158.
9. Прилепская В. Н., Шулятьева Н. Н., Роговская С. И. Контрацептивы с антиандрогенным эффектом // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 1 — С. 21–23.
10. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Абдулаева Р. Г. Гормональная контрацепция у подростков и молодых женщин // Фарматека. — 2009. — №1(175) С. 10–16.
11. Скородок Ю. Л., Плотникова Е. В. Синдром гиперандрогении у детей и подростков: Учебно-методическое пособие // СПб ГПМА, — СПб, 2006. — 14 с.
12. Соболева Е. Л., Осинковская Н. С., Баранов В. С. и др. Неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (этиология, патогенез, диагностика) // Журнал акушерства. — 2006 — Т. LV, № 2 — С. 53–57.

13. Соболева Е. Л., Потин В. В., Тарасова М. А. Гирсутизм: Пособие для врачей. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. — 14 с.
14. Телунц А. В. Особенности клинического течения синдрома гиперандрогении и принципы его терапии у девочек подростков // Гинекология. — 2001. — Т. 4, № 1. — С. 8–11.
15. Тюльпаков А. Н. Роль молекулярной генетики в диагностике и лечении эндокринных заболеваний. Краткая характеристика моногенных форм наследственных эндокринопатий, диагностированных в ФГУ ЭНЦ за 15-летний период (1996–2010) // Проблемы эндокринологии. — 2011. — Т. 57, № 1. — С. 26–34.
16. Уварова Е. В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков // Лечащий врач — 2008. — №3. — С. 34–42.
17. Чернуха Г. Е., Валуева Л. Г., Сметник В. П. Метаболические эффекты стероидных антиандрогенов при лечении больных с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. — 2004. — №1. — С. 19–24.
18. Шилин Д. Е. Ретроспективная оценка течения пубертата при синдроме гиперандрогении // Проблемы эндокринологии. — 1996. — № 42. — С. 20–25.
19. Шилин Д. Е. Коррекция метаболических и эндокринных нарушений при лечении гиперандрогении у девочек и девушек // Фарматека. — 2003. — № 16. — С. 65–73.
20. Шилин Д. Е. Синдром поликистозных яичников. Международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии // Consilium medicum. — 2004. — №9. — С. 683–688.
21. Anthuber S., Schramm G. A., Heskamp M. L. Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg in young women: results of the prospective, observational, non-interventional, multicentre TeenNIS study // Clin Drug Investig. — 2010. — Vol. 30, N 4. — P. 211–220.
22. Armengaud J. B., Charkaluk M. L., Trivin C. et al. Precocious Pubarche: Distinguishing Late-Onset Congenital Adrenal Hyperplasia from Premature Adrenarche // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 94, N 8. — P. 2835–2840.
23. Auchus R. J., Rainey W. E. Adrenarche: Physiology, Biochemistry and Human Disease // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2009. — N 60. — P. 288–296.
24. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal // Fertil Steril. — 2005. — Vol. 83, N. 5. — P. 1343–1346.
25. Azziz R., Carmina E., Sawaya M. E. Idiopathic Hirsutism // Endocrine Reviews. — 2000 — Vol. 21, N4. — P. 347–362.
26. Bidet M., Bellanné-Chantelot C., Galand-Portier M. B. et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95, N 3. — P. 1182–1190.
27. Brodell L. A., Mercurio M. G. Diagnosis and Management // Gender medicine. — 2010. — Vol. 7, N 2. — P. 79–87.
28. Clayton P. E., Miller W. L., Oberfield S. E. et al. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — N 87. — P. 4048–4053.
29. Diamanti-Kandarakis E. PCOS in adolescents // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2010. — Vol. 24, N 2. — P. 173–183.
30. Dikensoy E., Balat O., Pence S. et al. The risk of hepatotoxicity during long-term and low-dose flutamide treatment in hirsutism // Arch. Gynecol. Obstet. — 2009. — Vol. 279, N 3. — P. 321–327.
31. Ehrmann A. D. Polycystic Ovary Syndrome // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1223–1236.
32. Escobar-Morreale H. F., Sanchez R., San Millan J. L. A prospective study of the prevalence of nonclassic adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, N 2. — P. 227–533.
33. Ferriman D., Gallwey J. D. Clinical assessment of body hair growth in women. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1961. — N 21. — P. 1440–1447.
34. Harrison S., Bergfeld W. F., Somani N. Update on the management of hirsutism // Cleve. Clin. J. Med. — 2010. — Vol. 77, N 6. — P. 388–398.
35. Joehrer K., Geley S., Strasser-Wozak E. M. et al. CYP11B1 mutations causing non-classic adrenalhyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency // Hum. Mol. Genet. — 1997. — N 6. — P. 1829–1834.
36. Ibáñez L., López-Bermejo A., Díaz M. et al. Early metformin therapy (age 8–12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, N 8. — P. 1262–1267.
37. Kaltsas G., Isidori A. M., Kola B. P. et al. Value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in Women // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 6. — P. 2634–2643.
38. Kashimada K., Ono M., Onishi T. et al. Clinical course of patients with nonclassical 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) diagnosed in infancy and childhood // Endocr. J. — 2008. — Vol. 55, N 2. — P. 397–404.

39. Knochenhauer E. S., Key T. J., Kahsar-Miller M. et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — N 83. — P. 3078–3082.
40. Knorr D., Bidlingmaier F., Höller W. et al. Is Heterozygosity for the steroid-21-hydroxylase deficiency responsible for hirsutism, premature pubarche, early puberty in children? // Acta. Endocrinol. — 1986. — N 279. — P. 284–289.
41. Lutfallah C., Wang W., Mason J. I. et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — N 87. — P. 2611–2622.
42. Martin K. A., Chang R. J., Ehrmann D. A. et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — N 93. — P. 1105–1120.
43. Mofid A., Seyyed Alinaghi S. A., Zandieh S., Yazdani T. Hirsutism // Int. J. Clin. Pract. — 2008. — Vol. 62, N 3. — P. 433–443.
44. Moran C., Azziz R., Carmina E. et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study // Am J. Obstet. Gynecol. — 2000. — N 183. — P. 1468–1474.
45. Morin-Papunen L. C., Vauhkonen I., Koivunen R. M. et al. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 9, N 85. — P. 3161–3168.
46. Nader S. Adrenarche and polycystic ovary syndrome: a tale of two hypotheses // Journal of pediatric and adolescent gynecology. — 2007. — Vol. 20, N 6. — P. 353–360.
47. New M. Extensive clinical experience: Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 11. — P. 4205–4214.
48. Noordam C., Dhir V., Nelis J. C. et al. Inactivating PAPSS2 mutations in a patient with premature pubarche // N. Engl. J. Med. — 2009. — N 360 — P. 2310–2318.
49. Ojaniemi M., Tapanainen P., Morin-Papunen L. Management of Polycystic Ovary Syndrome in Childhood and Adolescence // Hormon research in paediatrics. — 2010. — N 47. — P. 372–375.
50. Ong K. K., de Zegher F., López-Bermejo A. et al. Flutamide metformin for post-menarcheal girls with preclinical ovarian androgen excess: evidence for differential response by androgen receptor genotype // Eur. J. Endocrinol. — 2007. — Vol. 157, N. 5. — P. 661–668.
51. Pizzo A., Borrielli I., Mastroeni M. T. et al. Low-dose flutamide in the treatment of hyperandrogenism in adolescents // Minerva Pediatr. — 2008. — Vol. 60, N 6. — P. 1357–1366.
52. Plouffe L. Disorders of excessive hair growth in the adolescent // Obstet. Gynecol. Clin. North. — 2000. — Vol. 27, N. 1. — P. 79–99.
53. Pugeat M., Déchaud H., Raverot V. et al. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. Consensus de la Société française d'endocrinologie sur l'hyperandrogénie féminine. // Annales d'Endocrinologiae. — 2010. — N 71. — P. 3–8.
54. Rheaume E., Simard J., Morel Y. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the II-3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene // Nat. Genet. — 1992. — Vol. 1, N 4. — P. 239–245.
55. Rieder J., Santoro N., Cohen H. W. et al. Body shape and size and insulin resistance as early clinical predictors of hyperandrogenic anovulation in ethnic minority adolescent girls // J. Adolesc. Health. — 2008 — Vol. 43, N 2. — P. 115–124.
56. Rosenfield R. L. Clinical practice. Hirsutism // N. Engl. J. Med. — 2005. — N 353. — P. 2578–2588.
57. Sawaya M. E., Shalita A. R. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne // J. Cutan. Med. Surg. — 1998. — N 3. — P. 9–15.
58. Sheehan M. T. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. // Clinical medicine and research. — 2004. — Vol. 2, N 1. — P. 13–27.
59. Speiser P. W. Nonclassic adrenal hyperplasia // Rev. Endocr. Metab. Disord. — 2009. — N 10. — P. 77–82.
60. Swiglo B. A., Cosma M., Flynn D. N. et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — N 93. — P. 1153–1160.
61. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Hum. Reprod. — 2004. — N 19. — P. 41–47.
62. Vottero A., Stratakis C. A., Ghizzoni L. et al. Androgen receptor-mediated hypersensitivity to androgens in women with nonhyperandrogenic hirsutism: Skewing of X-chromosome inactivation // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — N 84. — P. 1091–1095.
63. URL: <http://www.cypalleles.ki.se>, дата обращения (14.03.12) The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database: CYP21A2 allele nomenclature. Update. — 21-Mar-201.

HYPERANDROGENIC SYNDROME AND ITS CHARACTERISTICS IN THE CHILDREN ADOLESCENTS (THE LITERATURE REVIEW)

Barasheva O. V., Plotnikova E. V., Shabalov N. P.

◆ **Resume.** The latest data regarding the problem of hyperandrogenic syndrome and its clinical characteristics in the adolescents are collected and summarized in the article. The most important clinical features and diagnostic tests of different types of the syndrome are stated. The results of Russian and international researches have been reflected in the article. The modern approaches to diagnosis and management are presented.

◆ **Key words:** hyperandrogenism; hirsutism; virilisation; polycystic ovaries syndrome; nonclassical congenital adrenal hyperplasia; 21-hydroxylase deficiency; adolescent; testosterone; free androgen index; dehydroepiandrosterone sulfate; dihydrotestosterone; androgen receptor.

◆ Информация об авторах

Барашева Ольга Васильевна — аспирант кафедры педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: olga1526@yandex.ru.

Плотникова Елена Валерьевна — к. м. н. доцент кафедры педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: miss.plotnico@yandex.ru.

Шабалов Николай Павлович — з. д. н. РФ, д. м. н., проф., президент Санкт-Петербургского отделения Союза педиатров России, зав. кафедрой и клиникой детских болезней. ФГБОУ ВПО ВМедА им. С. М. Кирова Минобороны РФ. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6.

Barasheva Olga Vaciljevna — Post-graduate Student at the department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology pediatrics postgraduate education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, 194100, Russian Federation. E-mail: olga1526@yandex.ru.

Plotnikova Elena Valerjevna — MD, PhD, Assistant Professor at the department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology pediatrics postgraduate education SPbGPMA of Health Ministry of Russia. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, 194100, Russian Federation. E-mail: miss.plotnico@yandex.ru.

Shabalov Nikolai Pavlovich — MD, PhD, Dr Med. Sci., Professor, Chairman of Russian Pediatrician Union St. Petersburg Department Head, Pediatric Dept. Military Medical Academy S. M. Kirov in St-Petersburg (Voenno-Medisinskaja Akademija imeni S. M. Kirova). 194044, Sankt-Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, 6.