

Эффективность современных методов коррекции синдрома гиперандрогении яичникового генеза в период полового созревания

Эльмира Микаил гызы Алиева*, Натаван Эльдар гызы Ахундова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Оценить эффективность коррекции синдрома гиперандрогении яичникового генеза (ГАЯГ) у девочек в период полового созревания.

Методы. Были обследованы 38 девочек с синдромом ГАЯГ. Средний возраст девочек составил $14,39 \pm 0,27$ лет. Гирсутное число по шкале Ферримана — Голлвея составило $19,7 \pm 0,47$ баллов, гормональное число — $18,14 \pm 2,43$ баллов, индифферентное число — $2,34 \pm 0,13$ баллов. Группу сравнения составили 20 девочек соответствующего возраста ($14,74 \pm 0,15$ лет) с физиологическим течением пубертата. Исследование включало определение выраженности гирсутизма по шкале Ферримана — Голлвея, исследование уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы в раннюю фолликулярную фазу на 5–7 день менструального цикла.

Результаты. Установлено, что причинами синдрома ГАЯГ в пубертатном периоде были синдром поликистозных яичников (СПКЯ) у 68,42% и опухолевидные образования (фолликулярные кисты) яичников у 31,58%. У девочек с синдромом ГАЯГ в сравнении со здоровыми девочками выявлены статистически достоверные высокие показатели лютеинизирующего гормона (ЛГ) — $9,19 \pm 0,96$ мМЕ/мл, соотношения ЛГ/ФСГ — $1,8 \pm 0,15$, общего тестостерона ($T_{\text{общ.}}$) — $1,3 \pm 0,11$ нг/мл, эстрогена (E_1) — $109,5 \pm 4,88$ нг/мл, андростендиона (Ан) — $4,01 \pm 0,12$ нг/мл, а также низкие показатели эстрадиола (E_2) — $49,1 \pm 2,6$ пг/мл и связывающего половой гормон глобулина (СПГГ) — $45,7 \pm 2,14$ нмоль/л.

Исследование показало, что на фоне коррекции синдрома гиперандрогении у пациенток отмечалось увеличение уровня E_2 , СПГГ и снижение уровня ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, $T_{\text{общ.}}$, Ан.

Выводы. Комплексная патогенетическая терапия синдрома ГАЯГ у девочек в период полового созревания способствует значительному улучшению гормонального статуса у данного контингента больных.

Ключевые слова: синдром гиперандрогении, гирсутизм, пубертатный период, синдром поликистозных яичников.

Для цитирования: Алиева Э.М., Ахундова Н.Э. Эффективность современных методов коррекции синдрома гиперандрогении яичникового генеза в период полового созревания. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (6): 931–935. DOI: 10.17816/KMJ2018-931.

Efficiency of modern correction methods of ovarian hyperandrogenism in puberty

E.M. Alieva, N.E. Akhundova

Azerbaijan State University, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of correction of the ovarian hyperandrogenism (OHA) in girls in puberty.

Methods. 38 girls with OHA syndrome were examined. The average age of the girls was 14.39 ± 0.27 years. Ferriman-Gallwey hirsutism score was 19.7 ± 0.47 , the hormonal score 18.14 ± 2.43 , the indifferent score 2.34 ± 0.13 . The comparison group included 20 girls matched by age (14.74 ± 0.15 years) with physiological course of puberty. The study included the evaluation of hirsutism severity by Ferriman-Gallwey score, determination of the hormones of hypothalamus-pituitary-adrenal-ovarian system in early follicular phase on day 5–7 of menstrual cycle.

Results. The causes of OHA syndrome in the pubertal period were found to be polycystic ovary syndrome in 68.42% and tumor-like formations (follicular cysts) in 31.58% of girls. Compared to healthy girls, the girls with

OHA syndrome had statistically significantly higher values of luteinizing hormone (LH) — 9.19 ± 0.96 mME/ml, LH/FSH ratio — 1.8 ± 0.15 , total testosterone (T_{total}) — 1.3 ± 0.11 ng/ml, estrone (E_1) — 109.5 ± 4.88 ng/ml, androstenedione (An) — 4.01 ± 0.12 ng/ml as well as low values of estradiol (E_2) — 49.1 ± 2.6 pg/ml and sex hormone-binding globulin (SHBG) — 45.7 ± 2.14 nmol/l. The study demonstrated that correction of ovarian hyperandrogenism, promotes an increase in the level of E_2 , SHBG and decrease of the level of LH, LH/FSH ratio, T_{total} , An.

Conclusion. Complex pathogenetic therapy of OHA syndrome in girls in puberty leads to significant improvement of hormonal status in this group of patients.

Keywords: hyperandrogenism syndrome, hirsutism, puberty, polycystic ovary syndrome.

For citation: Alieva E.M., Akhundova N.E. Efficiency of modern correction methods of ovarian hyperandrogenism in puberty. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (6): 931–935. DOI: 10.17816/KMJ2018-931.

Период полового созревания является значимым периодом в формировании репродуктивной функции девочек. Основой периода полового созревания является физическое развитие девочек, на фоне которого происходит формирование вторичных половых признаков и становление менструальной функции.

Одним из проявлений патологического течения периода полового созревания является гиперандрогения (ГА) [1–3].

По данным научных исследований гиперандрогения наблюдается при гипоталамическом синдроме, врожденной дисфункции коры надпочечников, гипотериозе, гиперпролактинемии, при опухолях эндокринных желез [4–7].

Довольно часто ГА имеет яичниковый генез и наблюдается при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Согласно статистическим данным СПКЯ занимает лидирующее место в популяции женщин с клиническими проявлениями гиперандрогении и выявляется в 72,1–82 % случаев, при этом среди женщин с ановуляторным бесплодием — в 55–91 % случаев [8].

Клиническими проявлениями синдрома гиперандрогении являются нарушение менструации и менструального цикла, аменорея, олигоменорея, ациклические маточные кровотечения [9, 10].

К специфическим проявлениям гиперандрогении относятся дерматопатия, проявляющаяся наличием акне, алопеции, жировой себореи и увеличением терминальных волос в андрогензависимых областях тела [2, 10].

В период полового созревания на ранних стадиях синдрома гиперандрогении яичникового генеза (ГАЯГ) отмечается меньшая выраженность гирсутизма по сравнению с другими проявлениями гиперандрогении [5, 9, 10].

Следует отметить, что в литературе имеются ограниченные научные данные об эффективности современных методов коррекции синдрома ГА яичникового генеза в пубертатном периоде, когда процессы формирования

репродуктивной функции находятся в стадии становления и являются наиболее уязвимыми.

Исходя из актуальности данной проблемы, определена цель настоящего исследования — оценить эффективность коррекции синдрома гиперандрогении яичникового генеза у девочек в период полового созревания.

Были обследованы 38 девочек с синдромом ГАЯГ. Средний возраст девочек составил $14,39 \pm 0,27$ (9–17) лет. Средний рост пациенток был $1,57 \pm 0,006$ (1,37–1,71) м, средний вес — $55,44 \pm 0,73$ (32–76) кг.

У всех обследуемых девочек с ГАЯГ определялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост}^2 (\text{м}^2)}$$

Наличие ИМТ более $30,0 \text{ кг/м}^2$ является проявлением ожирения. По данным ВОЗ ИМТ $30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ — I степень ожирения, $35\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$ — II степень, более 40 кг/м^2 — III степень (морбидное ожирение). У пациенток с ГАЯГ массо-ростовой индекс составил $23,73 \pm 0,48$ (15,9–30,6) кг/м^2 .

Средний возраст наступления менархе у обследованных девочек — $12,74 \pm 0,4$ (11–16) лет. Средняя длительность менструального цикла составила $51,6 \pm 2,4$ (27–63) дней, средняя длительность менструации — $5,14 \pm 0,15$ (3–7) дней.

Группу сравнения составили 20 девочек соответствующего возраста с физиологическим течением пубертата. Средний возраст девочек из группы сравнения был $14,74 \pm 0,15$ (10–17) лет, средний рост — $1,61 \pm 0,004$ (1,44–1,76) м, средний вес — $52,32 \pm 0,63$ (30–65) кг, массо-ростовой индекс — $20,51 \pm 0,48$ (16,1–24,4) кг/м^2 . В данной группе средний возраст наступления менархе составил $12,58 \pm 0,2$ (11–14) лет, средняя длительность менструального цикла — $31,4 \pm 3,2$ (27–36) дней, средняя длительность менструации — $5,53 \pm 0,18$ (3–6) дней.

Для определения выраженности гирсутизма была использована шкала Ферримана — Голлвея. У девочек с синдромом ГАЯГ в период

Таблица 1. Показатели гормонов у девочек с синдромом ГАЯГ в период полового созревания (M + Se)

Гормоны	Девочки с ГАЯГ в период полового созревания (n=38)	Девочки с физиологическим течением пубертата (n=20)	P
ФСГ, мМЕ/мл	5,26+0,24 (1,71–8,8)	5,17+0,11 (3,2–10)	>0,05
ЛГ, мМЕ/мл	9,19+0,96 (1,21–38,3)	5,21+0,17 (2,1–6,9)	<0,05
ЛГ/ФСГ	1,8+0,15 (1,5–6,14)	1,0+0,002 (0,5–2,6)	<0,05
Э ₂ , пг/мл	49,1+2,6 (11–84)	148,15+21,6 (96,1–211,6)	<0,05
Э ₁ , нг/мл	109,5+4,88 (42,8–161)	62,15+0,29 (48,1–102,9)	<0,05
ДГЭА-С, пг/мл	3,02+0,18 (1,1–5,6)	2,12+0,32 (1,4–4,0)	>0,05
17-ОП, нг/мл	1,09+0,15 (0,19–4,17)	0,6+0,002 (0,1–3,8)	>0,05
T _{общ.} , нг/мл	1,3+0,11 (0,26–3,89)	0,16+0,003 (0,1–3)	<0,05
Ан, нг/мл	4,01+0,12 (1,5–5,3)	1,67+0,032 (1,2–3)	<0,05
СПГГ, нмоль/л	45,7+2,14 (21,03–79)	69,4+5,2 (30,8–98,1)	<0,05

Примечание: P — показатель статистической достоверности.

полового созревания гирсутное число составило $19,7 \pm 0,47$ (15–34) баллов, гормональное число — $18,14 \pm 2,43$ (12–30) баллов, индифферентное число — $2,34 \pm 0,13$ (2–5) баллов, что соответствовало средней степени тяжести оволосения. В группе сравнения гирсутное число составило $6,9 \pm 0,2$ (5–8) баллов, гормональное число — $4,32 \pm 0,1$ (3–6) баллов, индифферентное число — $2,71 \pm 0,12$ (2–5) баллов.

При проведении настоящего исследования для оценки гормонального профиля девочек с ГАЯГ были определены уровни фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, соотношение ЛГ/ФСГ, эстрадиола (Э₂), эстрогена (Э₁), общего тестостерона (T_{общ.}), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭГА-С), 17-оксипрогестерона (17-ОПГ), андростендиона (Ан), связывающего половые гормоны глобулина (СПГГ). Исследования проводились хемолюминисцентным способом в автономном режиме с применением abbott-architect реагентов на аппарате ARCI i1000 (ARCHITECT i1000 ABBOTT, США).

Все гормоны определялись в сыворотке крови у девочек со сформированной менструальной функцией в раннюю фолликулярную фазу на 5–7 день менструального цикла.

Данное исследование проводилось на базе

учебно-хирургической клиники Азербайджанского медицинского университета. Результаты исследования были получены на основании проспективного исследования девочек.

Полученные результаты подвергались статистической обработке с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки. При этом применялась компьютерная программа «Statgraphics», предназначенная для статистической обработки данных параметрическим и непараметрическим способами. Сравнение переменных, имеющих нормальное распределение, проводили методами дисперсионного анализа ANOVA. Показатели, для которых распределение значений в исследуемой выборке не соответствовало нормальному, сравнивали с использованием критерия Краскела — Уоллиса (Kruskal — Wallis rank tests).

В результате проведенного исследования были установлены причины синдрома гиперандрогении яичникового генеза у обследованных пациенток — синдром поликистозных яичников у 26 девочек (68,42%) и фолликулярные кисты яичников у 12 (31,58%). У девочек с синдромом ГАЯГ в сравнении со здоровыми до начала лечения имели место определенные изменения показателей гормонального статуса. Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 2. Показатели гормонов у девочек с синдромом ГАЯГ в период полового созревания до и после комплексной патогенетической терапии (M+Se)

Гормоны	Показатели гормонов у девочек с ГАЯГ		P
	До лечения	После лечения	
ФСГ, мМЕ/мл	5,26+0,24 (1,71–8,8)	5,29+0,19 (1,58–10,3)	>0,05
ЛГ, мМЕ/мл	9,19+0,96 (1,21–38,3)	6,1+0,23 (1,12–16,2)	<0,05
ЛГ/ФСГ	1,8+0,15 (1,5–6,14)	1,5+0,003 (1,23–1,9)	<0,05
Э ₂ , пг/мл	49,1+2,6 (11–84)	67,34+2,19 (10,2–91)	<0,05
Э ₁ , нг/мл	109,5+4,88 (42,8–161)	102,32+3,7 (47,9–148)	>0,05
ДГЭА-С, пг/мл	3,02+0,18 (1,1–5,6)	2,98+0,1 (1–4,6)	>0,05
17-ОП, нг/мл	1,09+0,15 (0,19–4,17)	0,79+0,002 (0,3–1,52)	>0,05
T _{общ.} , нг/мл	1,3+0,11 (0,26–3,89)	0,76+0,004 (0,19–1,42)	<0,05
Ан, нг/мл	4,01+0,12 (1,5–5,3)	2,47+0,004 (1,3–3,11)	<0,05
СПГГ, нмоль/л	45,7+2,14 (21,03–79)	61,5+1,38 (43–84)	<0,05

Как видно из табл. 1, у девочек с синдромом ГАЯГ в период полового созревания отмечаются достоверно высокие показатели ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, эстрогена (Э), общего тестостерона (T_{общ.}), андростендиона (Ан) (P<0,05). Значения дегидроэпиандростерона (ДГЭА-С) и 17-ОП хотя и были незначительно повышены, однако изменения не были достоверными.

Следует отметить достоверно низкие показатели Э₂ и СПГГ (P<0,05). Показатели ФСГ у пациенток с ГАЯГ практически не отличались от аналогичных показателей здоровых девочек.

Согласно данным литературы у лиц с нормальной массой тела в механизме ГА при СПКЯ главную роль играет повышенный уровень ЛГ в результате нарушения цирхорального ритма выделения гонадотропин-рилизинг-гормона (ГТ-РГ) в ядрах клеток медиобазального гипоталамуса, который формируется в периоде полового созревания, что, в свою очередь, способствует повышению ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в яичниках [8].

В связи с этим в ходе настоящего исследования у девочек с синдромом ГАЯГ проводилась комплексная патогенетическая терапия с учетом главных звеньев патогенеза. При синдроме поликистозных яичников и ГА терапия проводилась комбинированными оральными

контрацептивами (КОК), механизм действия которых основан на антигонадотропном эффекте, в результате которого снижается ЛГ-зависимый синтез андрогенов в яичниках.

Обязательной являлась оценка выраженности гирсутизма у обследуемых девочек. У девочек с легким гирсутизмом назначались КОК, при средней тяжести и тяжелом гирсутизме КОК назначались в сочетании с антиандрогенами. Длительность терапии составляла 3–6 мес. При лечении применялись препараты «Диане-35», «Ярина», «Джес». Из антиандрогенных препаратов применялись «Верошпирон», «Финастерид» (возерид), «Профин-5» либо «Ципротерон ацетат» (андроген).

Коррекция синдрома поликистозных яичников и ГА проводилась по следующим схемам:

– «Диане-35» с 5 по 25 дни менструального цикла и «Спиринолактон» в дозе 50 мг/сут в течение 6 мес.;

– «Диане-35» («Хлоэ») с 5 по 25 дни менструального цикла и «Ципротерон ацетат» в дозе 10 мг/сут.

В динамике проводимого лечения оценивалось функциональное состояние печени и определялись показатели свертывания крови.

Многие авторы относят СПКЯ к факторам риска развития метаболических нарушений,

атеросклероза и гормонозависимых заболеваний и опухолей. Это связано с тем, что одним из важнейших механизмов при СПКЯ на фоне нарушений липидного обмена является инсулинорезистентность. В результате возникает компенсаторная гиперинсулинемия, которая способствует усилению ЛГ (зависимого синтеза андрогенов в тека-клетках и строме) и стимулирует его избыточную секрецию [8, 11]. В связи с этим при СПКЯ пациенткам с избыточным весом и гиперинсулинемией назначались инсулинсенситайзеры («Метформин», «Сифор», «Глюкофаж») в дозе 1000–1500 мг/сут в течение 6 мес. Лечение проводилось под контролем показателей углеводного обмена: глюкозы и инсулина натощак и после орального глюкозотолерантного теста.

Помимо этого, у девочек с избыточной массой тела лечение обязательно сопровождалось назначением низкокалорийной диеты и повышенной физической активности.

Лечение фолликулярных кист яичников проводилось КОК в течение 3 мес. Опухолевидные образования больших размеров, не поддающиеся консервативной терапии, удаляли лапароскопическим методом.

Эффективность терапии ГАЯГ оценивалась исследованием уровня гормонов до и после проводимого лечения. Результаты исследования приведены в табл. 2.

В результате лечения у пациенток с синдромом ГАЯГ отмечалось достоверное увеличение E_2 и СПГГ ($P < 0,05$) и уменьшение ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, $T_{\text{общ}}$, Ан ($P < 0,05$). Уровень ДГЭА-С у девочек с ГАЯГ на фоне терапии практически не изменился, а содержание 17-ОП несколько приблизилось к показателям здоровых девочек, однако изменения не были достоверными.

Несмотря на некоторое снижение уровня эстрогена и повышение ФСГ, статистически достоверных различий между показателями не отмечалось.

ВЫВОДЫ

Таким образом, причиной ГАЯГ в пубертатном периоде преимущественно является СПКЯ. Комплексная патогенетическая терапия ГАЯГ способствует повышению уровня эстрадиола и СПГГ, снижению уровня ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, $T_{\text{общ}}$, Ан, что существенно способс-

твует улучшению гормонального профиля у обследуемых девочек.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Н.И., Димитриаиди Т.А. Диагностика синдрома гиперандрогении в реальной практике (ретроспективный анализ). *Фарматека*. 2009; 17: 48–51. [Volkova N.I., Dimitriaidi T.A. Diagnosis of the syndrome of hyperandrogenism in real practice (retrospective analysis). *Farmateka*. 2009; 17: 48–51. (In Russ.)]
2. Рафиева З.Х., Абдурахманова Ф.М. Эндокринные нарушения у девушек, перенесших психоэмоциональный стресс. *Всероссийский вестник акушера-гинеколога*. 2009; 9 (4): 51–55. [Rafieva Z.Kh., Abdurakhmanova F.M. Endocrine disorders in girls with psychoemotional stress. *Vserossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2009; 9 (4): 51–55. (In Russ.)]
3. Yildiz B.O., Bolour S., Woods K., Moore A., Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum. Reprod. Update*. 2010; 16 (1): 51–64. DOI: 10.1093/humupd/dmp024.
4. Amalfi S., Velez L.M., Heber M.F. Prenatal hyperandrogenization induces metabolic and endocrine alterations which depends on the level of testosterone exposure. *PLoS One*. 2012; 7 (5): 37658. DOI: 10.1371/journal.pone.0037658.
5. Aminzadeh M., Kim H.G., Layman L.C. Rarer syndromes characterized by hypogonadotropic hypogonadism. *Front. Horm. Res. Basel, Karger*. 2010; 39: 154–167. DOI: 10.1159/000312701.
6. Bals-Pratsch M., Seifert B., Ortman O. Genetic Causes in Adrenal or Ovarian Hyperandrogenism in the Reproductive Years. *Am. J. Reproduktionsmed. Endokrinol.* 2009; 6 (1): 19–23.
7. Carmina E., Oberfield S., Lobo R. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203: 1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.03.008.
8. Панарина О.В., Рашидова М.А., Беленькая Л.В., Трофимова Т.А., Шолохов Л.Ф. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (4): 9–14. [Panarina O.V., Rashidova M.A., Belen'kaya L.V., Trofimova T.A., Sholokhov L.F. Modern concepts of the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (4): 9–14. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/article_59fad50f053c20.99807656.
9. Hickey M., Sloboda D.M., Atkison N.C. The relationship between maternal and umbilical cord androgen levels and polycystic ovary syndrome in adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (10): 3714–3720. DOI: 10.1210/jc.2009-0544.
10. Zachurzok A., Deja G., Gawlik A., Drosdzol-Cop A. Hyperandrogenism in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus treated with intensive and continuous subcutaneous insulin therapy. *Endokrinol. Pol.* 2013; 64 (2): 121–128. PMID: 23653275.
11. Nafiye Y., Sevtap K., Muammer D., et al. The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenemic polycystic ovary syndrome patients on in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.* 2010; 93 (6): 1864–1869. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.024.