

На правах рукописи

ФИЛАТОВА ВАРВАРА АНДРЕЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ
ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У МУЖЧИН**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2023 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Роживанов Роман Викторович

доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Павлова Зухра Шарпудиновна

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний ФГБОУ ВО МНОЦ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Хрипун Ирина Алексеевна

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры эндокринологии
(с курсом детской эндокринологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 года, в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России или на сайте www.endocrincentr.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Термин гиперандрогения подразумевает избыточный синтез мужских половых гормонов (Дедов И.И., и соавт., 2015). Повышение уровня андрогенов у мужчин может наблюдаться при адреногенитальном синдроме и андрогенпродуцирующих опухолях, кроме того, оно может быть обусловлено приемом лекарственных препаратов с андрогенной активностью (Aghazadeh M., et al, 2015). Все эти состояния хорошо изучены. Помимо вышеперечисленных вариантов описаны случаи гиперандрогении у мужчин, при которых для повышения уровня андрогенов не отмечается ни органических причин, ни фармакологического воздействия (Cranwell W., et al, 2000). Такую гиперандрогению можно считать идиопатической, поскольку это состояние характеризуется отсутствием подавления выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом и нормальным уровнем глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) (Dusková M., et al, 2004). На сегодняшний день, этот вид гиперандрогении практически не изучен, так как пациенты с подобными особенностями андрогенного статуса являются объектами внимания лишь дерматологов в связи с жалобами на дермопатию. Также остаются неизученными особенности стероидогенеза этой группы пациентов. Кроме того, не изучено влияние идиопатической гиперандрогении у мужчин на метаболические процессы и риски сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертензию, хотя известно, что повышение артериального давления (АД) часто отмечается у мужчин, которые используют андрогены с целью атлетической стимуляции или заместительной терапии (Jian-Di Liu, et al, 2019; Chasland L.C., et al, 2021). В связи с этим, возможное наличие ассоциации артериальной гипертензии у мужчин с идиопатической гиперандрогенией требует изучения. При наличии такой ассоциации актуально обсуждение вопроса о способе коррекции артериальной гипертензии у мужчин с идиопатической гиперандрогенией.

Цель исследования

Изучить особенности стероидогенеза и клинической картины при идиопатической гиперандрогении у мужчин

Задачи исследования

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Выявить особенности клинической картины, семейного и полового анамнеза у мужчин с идиопатической гиперандрогенией.
2. Изучить характеристики стероидогенеза методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) у мужчин с идиопатической гиперандрогенией.
3. Изучить особенности гена андрогенного рецептора у мужчин с идиопатической гиперандрогенией.
4. Оценить распространенность, клинические характеристики артериальной гипертензии и состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у мужчин с идиопатической гиперандрогенией.

Научная новизна исследования

Впервые путем использования высокоточного метода - ВЭЖХ-МС/МС оценен стероидогенез при разных типах идиопатической гиперандрогении у мужчин. Установлено, что для гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона, характерна повышенная выработка 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона.

Впервые оценены особенности андрогенного рецептора у мужчин с разными типами идиопатической гиперандрогении. Установлено, что артериальная гипертензия ассоциировалась с более длинной цепью CAG-повторов гена *AR*.

Установлено, что гиперандрогения, обусловленная повышением общего тестостерона, ассоциирована с артериальной гипертензией, в отличие от гиперандрогении, обусловленной повышением дигидротестостерона (ДГТ).

Установлено, что для мужчин с артериальной гипертензией, обусловленной гиперандрогенией, характерна 1 степень повышения АД в ранние утренние часы, отсутствие поражений органов-мишеней, умеренный сердечно-сосудистый риск и сниженная выработка эстрадиола.

Теоретическая и практическая значимость

Наличие ассоциации артериальной гипертензии с гиперандрогенией, обусловленной повышением уровня общего тестостерона, диктует необходимость проведения активного поиска артериальной гипертензии у мужчин с повышенным уровнем общего тестостерона, в то время как у мужчин с гиперандрогенией, обусловленной изолированным повышением ДГТ, такое обследование не показано.

Для выявления артериальной гипертензии у мужчин с гиперандрогенией целесообразно использовать либо суточное мониторирование артериального давления (СМАД), либо дневник самоконтроля АД, так как гипертензия проявляется в раннее утреннее время, когда пациент, как правило, не обращается за медицинской помощью. Для коррекции артериальной гипертензии у мужчин с идиопатической гиперандрогенией может быть применен спиронолактон, который одновременно оказывает и антиандрогенный и антигипертензивный эффекты.

Кроме того, полученные в работе данные об ассоциации повышенного уровня общего тестостерона с артериальной гипертензией могут представлять интерес для врачей, использующих андрогенную заместительную терапию препаратами, дающими супрафизиологические концентрации тестостерона, с целью учета возможного риска.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор лично провел анализ состояния научной проблемы в мире на основании литературных данных, сформулировал цель, задачи и дизайн диссертационной работы, принимал непосредственное участие в работе с пациентами – сборе анамнестических данных, подготовке технического оборудования и катетеризации кубитальных вен, организации проведения

лабораторных и инструментальных исследований, принимал участие в проведении мультистероидного анализа. Основной объем работы по подготовке базы пациентов, статистической обработке данных и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций и докладов по теме работы выполнены лично автором.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для мужчин с идиопатической гиперандрогенией характерны молодой возраст, нормальная половая функция и андрогензависимая дермопатия.

2. Идиопатическая гиперандрогения ассоциирована с семейным анамнезом андрогензависимой дермопатии у мужчин и СПКЯ у женщин.

3. Для гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона, характерна повышенная выработка 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона

4. Гиперандрогения, обусловленная изолированным повышением уровня ДГТ, не ассоциирована с патологическими изменениями эндокринной и сердечно-сосудистой системы. Гиперандрогения, обусловленная повышением общего тестостерона, ассоциирована с артериальной гипертензией.

5. Число *CAG*-повторов гена *AR* при идиопатической гиперандрогении соответствует показателям здоровых мужчин, при этом артериальная гипертензия ассоциирована с более длинной цепью повторов.

Апробация результатов

Основные результаты диссертации были доложены на следующих конференциях:

1. Филатова В. А., Роживанов Р. В. Особенности гиперандрогении у мужчин / IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 22.09.2021 – 25.09.2021.

2. Филатова В.А., Роживанов Р.В. Особенности стероидогенеза и артериальная гипертензия у мужчин при разных типах «физиологической» гиперандрогении / X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персоналицированная медицина и практическое здравоохранение» Москва, 23.05.2023 – 26.05.2023.

Апробация диссертационной работы состоялась на Межотделенческой научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 30 мая 2023 года, Москва, РФ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе: 3 полнотекстовые статьи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, 1 статья в журнале, не включенном в перечень ВАК, 2 тезиса в сборниках российских конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 106 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 183 источников литературы (11 отечественных и 172 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 17 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучаемая популяция

Источником случаев для исследования являлась рутинная клиническая практика врачей дерматологов. Учитывая, что пациентов направляли врачи из разных, не связанных между собой, медицинских центров, предполагается, что выборка репрезентативна для общей популяции мужчин с идиопатической гиперандрогенией.

Дизайн исследования

Исследование являлось одномоментным сплошным сравнительным. На основании оценки уровня ДГТ и общего тестостерона были выявлены пациенты с гиперандрогенией, обусловленной изолированным повышением общего тестостерона (n=29), а также повышением уровня общего тестостерона в сочетании с повышенным уровнем ДГТ (n=5), которые были объединены в одну исследовательскую группу (n=34). Другую исследовательскую группу составили пациенты с гиперандрогенией, обусловленной изолированным повышением ДГТ (n=66).

Критерии соответствия

Критерии включения: повышенный уровень ДГТ и/или общего тестостерона, мужской пол.

Критерии не включения: повышенный или сниженный уровень ЛГ, повышенный уровень ГСПГ, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², патологические изменения любого из яичек при осмотре, нарушения полового развития, наличие в анамнезе крипторхизма, воспалительных заболеваний, опухолей, травм или хирургических вмешательств на половых органах и области головного мозга, включая гипофиз, тяжелая перенесенная инфекция COVID-19, сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, любые заболевания надпочечников, курение, употребление алкоголя чаще чем 1 раз в 4 недели, постоянный прием любых медицинских препаратов, врожденные заболевания сердечно-сосудистой системы.

Критерии исключения: отказ от выполнения программы исследования.

Характеристика выборки

Было обследовано 100 мужчин, направленных в ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава РФ в период с 2020 по 2023 год. Клиническая характеристика выборки пациентов, включенных в исследование представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика выборки

Показатель	Значение
Возраст, лет	26[23;27]
ИМТ, кг/м ²	24,4[23,2;26,3]
ОТ, см	91[86;96]
Гемоглобин, г/л	154,5[149,0;159,9]
Гематокрит, %	47,3[45,8;49,0]
Общий билирубин, мкмоль/л	15,6[13,2;17,3]
АСТ, ЕД/мл	37[29;44]
АЛТ, ЕД/мл	22[17;27]
Глюкоза, ммоль/л	5,1[4,7;5,3]
Мочевая кислота, мкмоль/л	371[345;405]
ЛГ, ЕД/мл	4,0[3,2;4,9]
ГСПГ, нмоль/л	32,1[25,2;41,0]
Общий тестостерон, нмоль/л	20,8[17,0;35,2]
Свободный тестостерон, пмоль/л	526[389;870]
ДГТ, пг/мл	2008[856;2599]
Ренин, мЕд/л	21,9[15,8;31,9]
Креатинин, мкмоль/л	78,1[72,4;88,0]
Мочевина, ммоль/л	5,1[4,3;5,8]
К, ммоль/л	4,4[4,2;4,7]
Na, ммоль/л	140,1[138,8;142,3]
Cl, ммоль/л	103,8[101,8;105,5]
ХС, ммоль/л	4,3[4,0;4,7]
ЛПНП, ммоль/л	2,2[1,8;2,7]
ЛПВП, ммоль/л	1,6[1,3;2,0]
ТГ, ммоль/л	1,0[0,9;1,4]

Примечание: Me[25%;75%]

Методы исследования

Физикальное обследование включало общий осмотр. У всех пациентов регистрировались: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), показатели половой функции (опросник Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-15)), величины систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), оценивался пульс и ЧСС, определялись показатели общего клинического анализа крови (гематологический анализатор Beckman coulter «НМХ» (Германия)), биохимические показатели (биохимический анализатор Hitachi (Biohringer Mannheim, Япония) - глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), общий белок, общий билирубин, липидный спектр крови, мочевая кислота, креатинин, мочевины (с дальнейшим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ), ренин, калий, натрий, хлорид.

Пациентам с артериальной гипертензией дополнительно проводились: суточное мониторирование АД (СМАД), общий анализ мочи (аппарат Aution Max AX-4280 (ARKRAY, Япония), оценка альбуминурии в разовой порции мочи (анализатор «DCA 2000+» производства фирмы «Bayer» (Германия), электрокардиография (в покое лежа в 12-ти стандартных отведениях), осмотр глазного дна методами обратной и прямой офтальмоскопии. Оценивался сердечно-сосудистый риск и стадия заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями.

При определении типа гиперандрогении и распределении пациентов по исследовательским группам уровни ДГТ определялись методом иммуноферментного анализа, а уровни общего тестостерона методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА). Уровни ЛГ, эстрадиола и ГСПГ также определялись методом ИХЛА.

При оценке показателей стероидогенеза определение общего тестостерона, кортизола, кортизона, 21-деоксикортизола, 11-дезоксикортизола, альдостерона, кортикостерона, деоксикортикостерона,

прегненолона, прогестерона, 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиона выполнялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе Agilint 1290 Infinity II, масс-спектрометре AB Sciex TripleQuad 5500.

Уровень свободного тестостерона определялся расчетным методом с использованием программы-калькулятора <http://www.issam.ch/freetesto.htm>

Молекулярно – генетическое исследование числа тринуклеотидных повторов (CAG) гена *AR* осуществляли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин амплификационных фрагментов.

Описание медицинского вмешательства

У всех пациентов осуществлялся забор крови в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

Всем мужчинам с артериальной гипертензией были даны рекомендации по изменению образа жизни на 3 мес. При неэффективности вмешательства по изменению образа жизни назначался препарат Спиринолактон (Верошпирон, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС, АО, РФ) в дозе 25 мг ежедневно. Контроль терапии осуществлялся через 3 месяца.

Этическая экспертиза

ЛЭК ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава РФ постановил, что рассматриваемая работа соответствует требованиям этических стандартов добросовестной клинической практики, протокол №17 от 28.10.2020 г. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистические методы анализа данных

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (Stat Soft Inc.,

США, версия 8.0). Сравнение групп осуществлялось непараметрическими методами. Базовый пороговый уровень значимости $p < 0,05$. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Особенности стероидогенеза и клинической картины при идиопатической гиперандрогении у мужчин

Для пациентов с гиперандрогенией был характерен молодой возраст – 26[23;27] лет. У всех мужчин отмечались кожные симптомы - все они предъявляли жалобы либо на наличие акне, либо на алопецию, в ряде случаев эти симптомы сочетались.

При оценке семейного анамнеза не было выявлено ни одного случая аденогенитального синдрома. Среди родственников первой степени родства отмечались признаки андрогензависимой дермопатии у отцов и братьев, а также случаи синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у матерей и сестер. Результаты исследования семейного анамнеза среди родственников 1 степени родства представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты исследования семейного анамнеза

Вопросы МИЭФ-15	Гиперандрогения ДГТ	Гиперандрогения тестостерон	р
Дермопатия у отцов	64% (42/66)	56% (19/34)	0,518
Дермопатия у братьев	53% (9/17)	62% (5/8)	1,0
Всего по мужской линии, %	61% (51/83)	57% (24/42)	0,700
СПКЯ у матерей, %	11% (7/66)	23% (8/34)	0,137
СПКЯ у сестер, %	25% (3/12)	29%(2/7)	1,0
Всего по женской линии, %	13% (10/78)	24% (10/41)	0,126

Примечание: точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Статистически значимых различий между группами в частоте встречаемости андрогензависимой дермопатии и СПКЯ в семейном анамнезе выявлено не было, однако наблюдалась тенденция к увеличению случаев

СПКЯ среди родственников по женской линии в группе пациентов с гиперандрогенией, обусловленной повышением тестостерона.

Для всех пациентов с гиперандрогенией была характерна нормальная картина пубертата. Различия по характеристикам пубертата между типами гиперандрогений не являлись статистически значимыми, за исключением возраста появления первых признаков андрогензависимой дермопатии, которая развивалась раньше у мужчин с повышенным уровнем тестостерона, таблица 3.

Таблица 3. Характеристики пубертата обследованных пациентов

Вопросы МИЭФ-15	Гиперандрогения ДГТ (n=66)	Гиперандрогения тестостерон (n=34)	p
Появление первых признаков полового развития, лет	12[11;13]	12[12;13]	0,052
Дебюта полового влечения, лет	13[13;13]	13[13;14]	0,304
Ростовой скачек, лет	14[14;15]	15[14;15]	0,774
Завершения периода роста, лет	18[18;19]	18[18;19]	0,489
Появление первых признаков дермопатии, лет	19[18;20]	14[14;15]	<0,001

Примечание: Me [25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0125$.

Половая функция обследованных мужчин соответствовала норме, однако были выявлены статистически значимые различия в показателях половой предприимчивости и половом влечении, которые были выше у мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением тестостерона, таблица 4.

Таблица 4. Показатели половой функции, оцененные путем анкетирования опросником МИЭФ-15

Вопросы МИЭФ-15	Гиперандрогения ДГТ (n=66)	Гиперандрогения тестостерон (n=34)	p
1. Как часто удавалось достичь эрекции?	5[5;5]	5[5;5]	1,0
2. Как часто эрекция была достаточно сильной для введения?	5[5;5]	5[5;5]	1,0
3. Как часто удавалось введение полового члена?	5[5;5]	5[5;5]	1,0
4. Как часто удавалось сохранять эрекцию после введения полового члена?	5[5;5]	5[5;5]	0,665
5. Было ли трудно сохранить эрекцию до завершения полового акта?	5[5;5]	5[5;5]	0,665
6. Сколько сделано попыток полового акта?	2[2;3]	3[2;3]	0,002
7. Как часто были удовлетворены при попытках?	5[5;5]	5[5;5]	0,746
8. Насколько сильное удовольствие получали от полового акта?	4[4;4]	4[4;4]	0,659
9. Как часто была эякуляция при сексуальной стимуляции?	5[5;5]	5[5;5]	0,997

Таблица 4. Показатели половой функции, оцененные путем анкетирования опросником МИЭФ-15 (продолжение)

Вопросы МИЭФ-15	Гиперандрогения ДГТ (n=66)	Гиперандрогения тестостерон (n=34)	p
10. Как часто испытывали оргазм?	5[5;5]	5[5;5]	0,997
11. Как часто испытывали сексуальное желание?	4[3;4]	4[4;5]	0,002
12. Какова выраженность сексуального желания?	4[3;4]	4[4;5]	0,003
13. Насколько удовлетворены сексуальной жизнью в целом?	4[4;4]	4[4;4]	0,933
14. Насколько удовлетворены сексуальными отношениями с партнершей?	4[4;4]	4[4;4]	0,933
15. Какова степень уверенности в том, что можете достичь и удержать эрекцию?	5[5;5]	5[5;5]	0,997

Примечание: Me [25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0035$.

При сравнении групп пациентов с разными типами гиперандрогении были выявлены статистически значимые различия в уровнях гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и свободного тестостерона, которые

были выше у мужчин с повышенным уровнем общего тестостерона. Различий в других показателях выявлено не было, таблица 5.

Таблица 5. Результаты обследования пациентов в зависимости от типа гиперандрогении

Параметр	Гиперандрогения ДГТ (n=66)	Гиперандрогения Тестостерон (n=34)	p
ДГТ, пг/мл	2472[1995;2888]	757[645;862]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	17,5[16,0;20,7]	36,3[35,1;38,2]	<0,001
Свободный тестостерон, пмоль/л	426[349;509]	996[852;1090]	<0,001
Возраст, лет	25[23;27]	26[24;28]	0,187
ИМТ, кг/м ²	24,6[23,5;26,4]	24,2[22,9;25,4]	0,489
Гемоглобин, г/л	150,0[147,0;158,0]	158,7[153,0;166,0]	<0,001
Гематокрит, %	46,9[45,5;48,4]	48,6[47,1;49,9]	<0,001
Эритроциты, 10 ^{12/л}	5,15[4,90;5,51]	5,65[5,13;5,90]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,0[4,6;5,3]	5,2[4,8;5,3]	0,238
Мочевая кислота, мкмоль/л	370[340;400]	379[354;410]	0,135
ГСПГ, нмоль/л	30,0[25,2;38,1]	32,6[26,0;43,1]	0,287
Эстрадиол, пмоль/л	87,1[71,6;95,7]	93,9[73,6;105,2]	0,062
Кортизол, нмоль/л	335[260;419]	311[259;365]	0,187
Альдостерон, пмоль/л	168[110;278]	219[116;315]	0,145
Кортизон нмоль/л	53,6[45,9;61,2]	50,3[43,2;58,9]	0,164
21-деоксикортизол, нмоль/л	0,04[0,01;0,10]	0,02[0,01;0,05]	0,278
11-деоксикортизол, нмоль/л	0,9[0,4;1,4]	1,0[0,9;1,3]	0,061

Таблица 5. Результаты обследования пациентов в зависимости от типа гиперандрогении (продолжение)

Параметр	Гиперандрогения ДГТ (n=66)	Гиперандрогения Тестостерон (n=34)	p
17-гидроксипрегненолон, нмоль/л	2,12[1,50;2,80]	4,60[3,67;6,33]	<0,001
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,57[1,68;6,20]	5,83[3,87;9,83]	<0,001
Кортикостерон, нмоль/л	6,09[3,00;10,30]	6,86[2,78;10,30]	0,985
Деоксикортикостерон, нмоль/л	0,07[0,03;0,11]	0,09[0,04;0,16]	0,159
Прогестерон, нмоль/л	0,10[0,10;0,16]	0,17[0,10;0,20]	0,014
Прегненолон, нмоль/л	2,03[1,39;2,90]	2,37[1,70;3,17]	0,187
Андростендион, нмоль/л	3,05[2,03;4,00]	4,18[3,42;4,87]	<0,001
Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	6,3[3,4;10,5]	10,4[6,2;11,9]	0,057
Ренин, мЕд/л	19,2[14,4;28,8]	26,1[19,1;35,6]	0,022
Креатинин, мкмоль/л	77,4[71,4;87,0]	81,0[75,6;89,4]	0,200
К, ммоль/л	4,4[4,2;4,7]	4,4[4,2;4,7]	0,991
Na, ммоль/л	141,0[138,9;142,8]	139,2[138,2;141,3]	0,011
Cl, ммоль/л	104,0[102,0;105,7]	103,0[101,8;105,2]	0,325
СКФ, мл/мин/1,73м ²	119[110;123]	115[104;120]	0,090
ХС, ммоль/л	4,4[4,0;4,7]	4,1[4,0;4,5]	0,244
ЛПНП, ммоль/л	2,2[1,8;2,7]	2,2[1,8;2,8]	0,698
ЛПВП, ммоль/л	1,7[1,4;2,0]	1,4[1,2;2,0]	0,394
ТГ, ммоль/л	1,0[0,9;1,3]	1,0[0,9;1,4]	0,241

Примечание: Me [25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,001$.

Особенности артериальной гипертензии у мужчин при идиопатической гиперандрогении

Все случаи повышения АД были выявлены путем анализа дневников самоконтроля и подтверждены СМАД. Случаев повышения АД в группе мужчин с повышением ДГТ выявлено не было – 0%(95%ДИ 0-5,4). В группе мужчин с повышением уровня общего тестостерона было выявлено 8 пациентов с артериальной гипертензией 23,5% (95%ДИ 10,7-41,2), различия между группами статистически значимы – $p < 0,001$, точный критерий Фишера. Данные обследования пациентов из группы гиперандрогении, обусловленной повышением уровня общего тестостерона в зависимости от наличия артериальной гипертензии представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты обследования пациентов в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Параметр	Артериальная гипертензия (n=8)	Гипертензии нет (n=26)	p
Возраст, лет	26[23;28]	26[24;28]	0,705
ИМТ, кг/м ²	23,9[23,0;25,2]	24,3[22,9;25,4]	0,795
Глюкоза, ммоль/л	5,1[4,7;5,3]	5,2[4,8;5,3]	0,952
Мочевая кислота, мкмоль/л	379[339;412]	381[355;410]	0,705
ДГТ, пг/мл	820[771;848]	735[597;879]	0,252
Эстрадиол, пмоль/л	53,3[32,7;73,9]	98,2[84,8;107,4]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	36,0[35,2;39,0]	36,7[35,1;38,2]	0,675
Кортизол, нмоль/л	324[275;402]	300[259;352]	0,326
Альдостерон, пмоль/л	224[140;262]	216[116;344]	0,705
Кортизон, нмоль/л	52,5[47,1;61,9]	47,6[39,8;57,2]	0,288
21-деоксикортизол, нмоль/л	0,03[0,02;0,06]	0,02[0,01;0,04]	0,563
11-деоксикортизол, нмоль/л	0,9[0,8;1,1]	1,0[1,0;1,4]	0,270

Таблица 6. Результаты обследования пациентов в зависимости от наличия артериальной гипертензии (продолжение)

Параметр	Артериальная гипертензия (n=8)	Гипертензии нет (n=26)	p
17-гидроксипрегненолон, нмоль/л	4,7[3,8;6,5]	4,6[3,6;6,2]	0,705
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	7,06[5,07;11,45]	5,55[3,83;9,67]	0,326
Кортикостерон, нмоль/л	9,1[6,1;10,3]	5,9[2,1;9,9]	0,236
Деоксикортикостерон, нмоль/л	0,04[0,02;0,15]	0,10[0,07;0,16]	0,119
Прогестерон, нмоль/л	0,2[0,1;0,2]	0,1[0,1;0,2]	0,177
Прегненолон, нмоль/л	2,5[1,7;3,0]	2,3[1,7;3,4]	0,920
Андростендион, нмоль/л	3,86[3,43;4,90]	4,21[3,42;4,87]	0,984
Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	11,6[8,6;14,2]	9,8[5,9;11,4]	0,129
Ренин, мЕд/л	24,2[20,3;41,8]	26,6[17,2;33,2]	0,765
К, ммоль/л	4,2[4,1;4,5]	4,5[4,3;4,7]	0,129
Na, ммоль/л	138,9[138,4;139,8]	139,3[138,2;142,0]	0,412
Cl, ммоль/л	102,5[101,8;103,7]	103,5[101,8;105,5]	0,510
СКФ, мл/мин/1,73м ²	109[98;113]	117[106;122]	0,152
ХС, ммоль/л	4,4[4,0;5,1]	4,1[4,0;4,5]	0,460
ТГ, ммоль/л	0,8[0,6;1,3]	1,1[1,0;1,4]	0,220
САД утро, мм. рт. ст.	141[135;142]	118[116;122]	<0,001
ДАД утро, мм. рт. ст.	92[87;93]	80[77;82]	<0,001
САД день, мм. рт. ст.	127[125;128]	126[124;128]	0,270
ДАД день, мм. рт. ст.	84[82;86]	82[81;84]	0,052
САД вечер, мм. рт. ст.	125[123;126]	126[123;127]	0,735
ДАД вечер, мм. рт. ст.	83[81;88]	80[79;82]	0,004
САД ночь, мм. рт. ст.	124[122;126]	123[120;125]	0,119
ДАД ночь, мм. рт. ст.	80[78;82]	79[78;80]	0,057

Примечание: Me[25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,001.

Были выявлены статистически значимые различия в уровне эстрадиола, который был ниже в группе пациентов с артериальной гипертензией, и показателях утреннего САД и ДАД. Другие исследуемые параметры статистически значимо не отличались. Для 6 пациентов из лиц с артериальной гипертензией по данным СМАД был характерен утренний подъем АД, а для 2 мужчин – вечерний, рисунки 2 и 3.

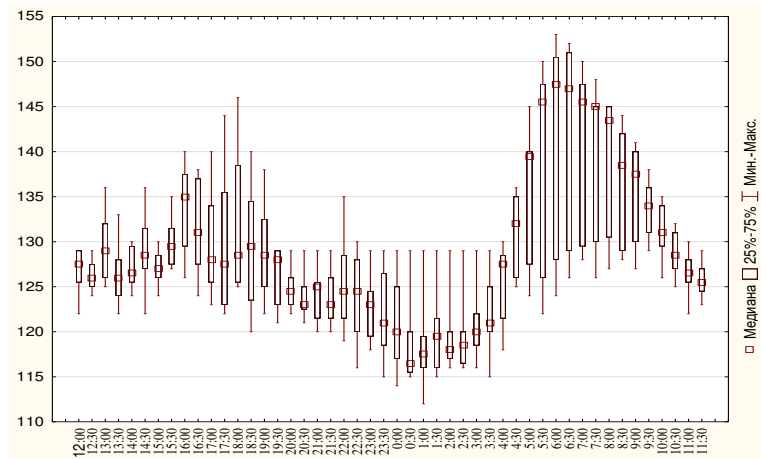


Рисунок 2. Показатели СМАД систолическое АД (n=8)

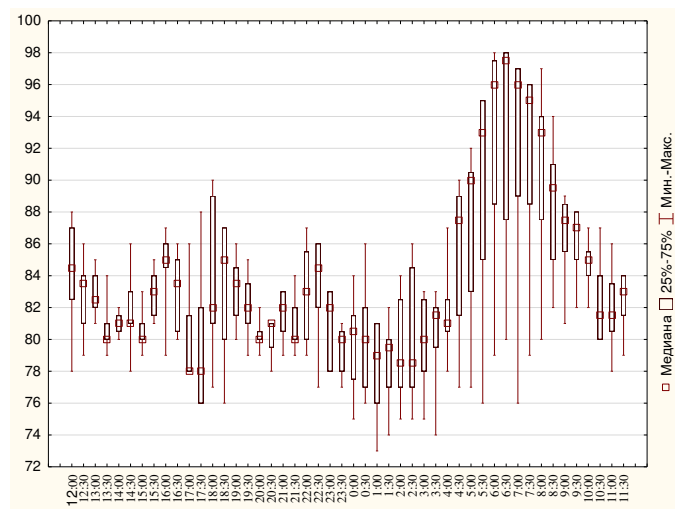


Рисунок 3. Показатели СМАД диастолическое АД (n=8)

Ни у одного из пациентов с артериальной гипертензией не отмечалось патологических изменений РААС, отсутствовали нарушения сердечного ритма, альбуминурия, патологические изменения на ЭКГ, а также признаки изменений сосудов глазного дна. У 2 пациентов отмечался избыток массы тела, который у одного из них сопровождался дислипидемией и гиперурикемией. Еще у одного пациента с нормальной массой тела также

отмечалась дислипидемия. Таким образом, диагноз у 7 пациентов соответствовал Гипертонической болезни 1 стадии. Степень АГ 1. Умеренный риск (Риск 2). И у одного пациента - Гипертонической болезни 1 стадии. Степень АГ 1. Умеренно-высокий риск (Риск 2-3).

Всем мужчинам с артериальной гипертензией были даны рекомендации по изменению образа жизни на 3 мес., однако выполнение этих рекомендаций привело к устранению артериальной гипертензии только у двух пациентов с вечерним повышением АД. Так как коррекции гиперандрогении не проводилось, не было оснований считать артериальную гипертензию у этих пациентов ассоциированной с гиперандрогенией. После их исключения из сравнительного анализа, распространенность артериальной гипертензии, ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона составила 17,6%(95%ДИ 6,7-34,5), что по-прежнему являлось статистически значимо выше таковой в группе с гиперандрогенией, обусловленной повышением ДГТ – 0%(95%ДИ 0-5,4), $p=0,001$ (точный критерий Фишера).

Особенности гена андрогенного рецептора у мужчин с идиопатической гиперандрогенией

Наименьшим числом *CAG*-повторов гена *AR* было 10, наибольшим – 32, медиана составила 24 тринуклеотидных повтора, что соответствует показателям здоровых мужчин европейской популяции. При сравнении числа *CAG*-повторов гена *AR* у пациентов с гиперандрогенией, обусловленной повышением ДГТ (24[22;26] повтора), с таковыми у мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона (23[22;27] повтора) не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,526$, *U*-критерий Манна-Уитни). Частота встречаемости разных рангов *CAG*-повторов гена *AR* у пациентов с разными типами гиперандрогений также не различалась. Не было различий и в частоте встречаемости разных рангов *CAG*-повторов гена *AR* в зависимости от наличия артериальной гипертензии. Однако, при сравнении числа *CAG*-повторов гена *AR* у пациентов с

артериальной гипертензией, ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона (27[24;31] повтора), с таковыми у мужчин с тем же типом гиперандрогении, но без артериальной гипертензии (23[20;26] повтора), были выявлены статистически значимые различия ($p=0,026$, U-критерий Манна-Уитни). Таким образом, артериальная гипертензия ассоциировалась с более длинной цепью *CAG*-повторов гена *AR*.

Коррекция артериальной гипертензии у мужчин с идиопатической гиперандрогенией

Терапия спиронолактон привела к достижению целевого АД. Динамика исследуемых показателей на фоне терапии представлена в таблице 7.

Таблица 7. Данные результатов обследования пациентов в динамике на фоне терапии спиронолактоном

Параметр	Исходно (n=6)	Динамика (n=6)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	35,8[34,9;41,9]	33,6[32,4;38,5]	0,027
ИМТ, кг/м ²	23,7[22,5;24,1]	23,7[22,5;23,9]	0,179
ЛГ, ЕД/мл	4,2[3,9;4,7]	4,2[3,4;4,9]	0,675
ГСПГ, нмоль/л	36,0[32,4;41,1]	36,0[32,3;39,1]	0,600
Эстрадиол, пмоль/л	40,3[29,3;62,1]	39,1[27,6;63,4]	0,463
Кортизол, нмоль/л	324[289;413]	338[307;396]	0,753
Альдостерон, пмоль/л	227[105;289]	247[125;306]	0,046
Кортизон нмоль/л	50,4[45,3;53,1]	46,8[41,7;55,1]	0,115
21-деоксикортизол, нмоль/л	0,02[0,01;0,05]	0,02[0,01;0,04]	1,0
11-деоксикортизол, нмоль/л	0,9[0,9;1,0]	0,9[0,9;1,0]	0,285
17-гидроксиpregненолон, нмоль/л	4,7[3,9;6,4]	4,5[3,8;6,2]	0,027
17-гидроксиprogестерон, нмоль/л	9,36[5,90;11,60]	7,96[4,90;10,50]	0,027
Кортикостерон, нмоль/л	7,5[5,7;9,7]	7,1[5,9;9,8]	0,753

Таблица 7. Данные результатов обследования пациентов в динамике на фоне терапии спиронолактоном (продолжение)

Параметр	Исходно (n=6)	Динамика (n=6)	p
Деоксикортикостерон, нмоль/л	0,03[0,01;0,03]	0,03[0,02;0,05]	0,685
Прогестерон, нмоль/л	0,2[0,1;0,2]	0,2[0,2;0,2]	0,787
Прегненолон, нмоль/л	2,5[1,9;3,1]	2,4[2,1;2,9]	0,916
Андростендион, нмоль/л	3,82[3,41;4,47]	3,69[3,10;4,40]	0,027
Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	13,0[8,1;14,8]	12,3[8,9;13,5]	0,115
Ренин, мЕд/л	24,2[21,6;45,3]	31,5[29,8;48,6]	0,027
Креатинин, мкмоль/л	82,9[77,5;91,3]	95,1[92,1;99,8]	0,027
К, ммоль/л	4,3[4,2;4,5]	4,5[4,3;4,6]	0,027
Na, ммоль/л	139,2[138,7;140,0]	137,0[136,5;137,5]	0,027
Cl, ммоль/л	102,7[101,9;104,0]	101,5[101,0;102,5]	0,027
СКФ, мл/мин/1,73м ²	112[102;115]	92[91;101]	0,041

Примечание: Me[25%;75%], тест Вилкоксона. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p=0,002$.

С учетом применения поправки Бонферрони изменение ни одного из параметров статистической значимости не достигло. Однако согласно оценке при использовании базового уровня значимости $p<0,05$ у мужчин уменьшились уровни общего и свободного тестостерона, 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона, натрия, хлора и СКФ, в то время как увеличился уровень альдостерона, ренина, креатинина и калия.

Для оценки побочных эффектов спиронолактона применялся опросник симптомов дефицита андрогенов и МИЭФ-15, и отрицательной динамики не наблюдалось. Случаев гинекомастии также не отмечалось. Из исследования никто не выбыл. Дополнительным преимуществом использования препарата явилось уменьшение выраженности акне у всех мужчин.

ВЫВОДЫ

1. Идиопатическая гиперандрогения, в основном проявляющаяся кожными симптомами, характерна для мужчин молодого возраста с нормальными пубертатом и половой функцией.
2. Семейный анамнез мужчин с идиопатической гиперандрогенией ассоциирован с андрогензависимой дермопатией по мужской линии и СПКЯ по женской.
3. Для гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона, характерна повышенная выработка 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона, а также ассоциация с артериальной гипертензией.
4. Распространенность артериальной гипертензии при гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона, составляет 17,6% (95%ДИ 6,7-34,5).
5. Для мужчин с гиперандрогенией и артериальной гипертензией характерна 1 степень повышения артериального давления в ранние утренние часы, отсутствие поражений органов-мишеней, умеренный сердечно-сосудистый риск, сниженная выработка эстрадиола и более длинная цепь *CAG*-повторов гена *AR*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При гиперандрогении, обусловленной повышением уровня ДГТ, не требуется проводить эндокринологического или кардиологического обследования, так как нет данных о ее ассоциации с соответствующими патологическими изменениями.
2. При гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона, оценку наличия артериальной гипертензии целесообразно провести либо путем использования СМАД, либо ведением дневника самоконтроля.
3. Препарат спиронолактон может использоваться для коррекции артериальной гипертензии у мужчин с гиперандрогенией, при этом целесообразно использовать низкие дозы с целью минимизации риска нежелательных явлений.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Роживанов Р. В., **Филатова В. А.** Гиперандрогения у мужчин: норма или патология? DNA Health. 2020; 25:38-43.
2. **Филатова В. А.**, Роживанов Р. В. Особенности гиперандрогении у мужчин. Проблемы Эндокринологии. 2021;67(2):111-115. <https://doi.org/10.14341/probl12732>
3. **Филатова В. А.**, Роживанов Р. В. Особенности гиперандрогении у мужчин / IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» Сборник тезисов – С. 343, Москва, 22.09.2021 – 25.09.2021.
4. **Филатова В. А.**, Роживанов Р. В. Артериальная гипертензия, ассоциированная с физиологической гиперандрогенией у мужчин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022 - Т. 11, № 2. С. 41–46. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-2-41-46>
5. **Филатова В. А.**, Роживанов Р. В., Бондаренко И. З., Иоутси А. В., Андреева Е. Н., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. Особенности стероидогенеза и артериальная гипертензия у мужчин при разных типах «физиологической» гиперандрогении. Проблемы Эндокринологии. - 2023 - Т. 69. — №2. — С. 80-91. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13226>
6. **Филатова В. А.**, Роживанов Р. В., Бондаренко И. З., Иоутси А. В., Андреева Е. Н., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. Особенности стероидогенеза и артериальная гипертензия у мужчин при разных типах «физиологической» гиперандрогении. / X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» Сборник тезисов – С. 235, Москва, 23.05.2023 – 26.05.2023.

Список сокращений и условных обозначений

АД – артериальное давление

ВЭЖХ-МС/МС - высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДГТ – дигидротестостерон

ДГЭА - дегидроэпиандростендион

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

ИМТ – индекс массы тела

ИХЛА - иммунохемилюминесцентный анализ

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОТ – окружность талии

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ТГ – триглицериды

ХС – холестерин