

**Богданова Полина Сергеевна**

**Значение определения антимюллерового гормона  
и широкого спектра стероидов в диагностике синдрома  
пубертатной гиперандрогении  
(14.01.02 - Эндокринология)**

**Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Москва 2012**

Работа выполнена в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства  
здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
(Директор – академик РАН и РАМН, профессор И.И. Дедов)

**Научный руководитель:** академик РАН и РАМН,  
**Дедов Иван Иванович**

**Официальные оппоненты:** д.м.н.,  
**Самсонова Любовь Николаевна**

д.б.н.,  
**Колесникова Галина Сергеевна**

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО Российский  
национальный исследовательский  
медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова МЗ СР РФ

Защита состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2012г. В 14 часов на  
заседании Диссертационного совета д. 208.126.01 ФГБУ Эндокринологический научный  
центр Минздравсоцразвития РФ по адресу: Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ЭНЦ  
Минздравсоцразвития РФ

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2011г.

Ученый секретарь диссертационного Совета  
Доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Трошина

## Актуальность темы

Синдром гиперандрогении (ГА) у женщин является одной из наиболее актуальных проблем в эндокринологии и гинекологии. Важность этого заболевания в первую очередь определяется высокой распространенностью в популяции и доказанной ассоциацией с метаболическими расстройствами, сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и бесплодием. Манифестация симптомов ГА может происходить в различные возрастные периоды, однако у большинства женщин первые предпосылки к развитию заболевания проявляются в период становления пубертата.

Синдром ГА включает в себя следующие заболевания: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), изолированная андрогензависимая дермопатия. НК-ВДКН является исключением из этого ряда, в связи с тем, что патогенез этого заболевания известен. Остальные не только не имеют четких данных о патогенезе, но и являются диагнозом исключения, или, другими словами – не имеют четкого определения.

Возможно несколько путей формирования клинической картины ГА – 1) избыток продукции андрогенов яичниками или надпочечниками и 2) повышенная периферическая чувствительность к нормальному содержанию мужских половых гормонов. Такую классификацию крайне сложно применить на практике, поскольку у одной женщины могут сочетаться оба патогенетических пути. В клинической практике используются обобщающие критерии диагностики, требующие присутствия нескольких известных симптомов ГА. Такой подход не позволяет сформировать единые алгоритмы лечения и оценить их эффективность в связи с крайней гетерогенностью клинической картины заболевания. Проблемы, не позволяющие понять причины заболевания, лежат как в области патогенеза ГА, так и в несовершенстве диагностических подходов:

- не удается установить четких корреляций между уровнем периферических андрогенов крови и выраженностью симптомов ГА; низкая результативность исследования уровня андрогенов крови в ассоциации с клиническими проявлениями ГА в значительной степени обусловлены низкой чувствительностью используемых методов определения тестостерона в нижнем диапазоне его значений;

- избыточный вес, ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются факторами, ассоциированными с ГА; описать характер взаимосвязи этих состояний в настоящее время не представляется возможным;

- у части пациенток (синдром поликистозных яичников) гиперпродукция андрогенов ассоциирована с нарушением фолликулогенеза в яичниках и развитием «фолликулярного ареста», механизмы которого до конца не вполне понятны.

Дифференцированный подход к изучению ГА с использованием более точных методов определения андрогенов может помочь в проведении дифференциальной диагностики различных форм заболевания. Тандемный масс-спектрометрический анализ является наиболее точным методом определения тестостерона и других стероидов. Применение тандемной масс-спектрометрии для оценки основных андрогенов и их предшественников считается одним из наиболее перспективных подходов дальнейших исследований.

Множественные попытки выявления клинических симптомов, которые могли бы стать дифференциально-диагностическим критерием внутри синдрома ГА оказались неэффективными. В настоящий момент крайне сложно сказать, что является пусковым механизмом в развитии ГА – гиперпродукция андрогенов яичниками или надпочечниками.

Изучение ГА в пубертатном возрасте особенно важно в связи с отсутствием вторичных нарушений. Преждевременное адренархе (ПА) и «неправильный пубертат» – один из самых ранних симптомов гиперандрогении у девочки. Известно, что при этих состояниях основным источником андрогенов является сетчатая зона коры надпочечников. Кроме того, проспективные работы, отслеживавшие этих пациентов в репродуктивном возрасте, показали высокую вероятность развития у них СПКЯ (Ibanez L, 1993).

Все большее место в изучении патогенеза овариальной гиперандрогении занимает определение антимюллерового гормона (АМГ), как маркера состояния фолликулярного аппарата. Его значимость растет не только как диагностического критерия, но и как критерия эффективности лечения и прогностического показателя успешности стимуляции овуляции при СПКЯ.

Подтверждение овариального или надпочечникового характера ГА может помочь в выделении вариантов этого синдрома, а вместе с тем – в уточнении дифференцированных алгоритмов лечения этих больных.

### **Цель и задачи исследования:**

изучить информативность определения уровня АМГ и широкого спектра стероидов в дифференциальной диагностике различных форм гиперандрогении у девочек.

**Для осуществления этой цели поставлены следующие задачи:**

1. Оценить клинические и ультразвуковые характеристики при гиперандрогении в целом и в группах девочек-подростков с различными формами заболевания.
2. Исследовать и сравнить уровень АМГ при различных формах гиперандрогении.
3. Оценить степень и выраженность гормональных отклонений у девочек с различными вариантами гиперандрогении и определить их соответствие клиническим проявлениям заболевания.
4. Оценить уровень половых стероидов в группах с различными формами гиперандрогении до и после стимуляции ЛГ-РГ и АКТГ-24 с применением ТМС и иммуноферментного анализа.

### **Научная новизна**

Впервые в России был исследован АМГ у девочек-подростков с синдромом ГА. Показана его взаимосвязь со степенью тяжести дисфункции яичников. Изучена информативность данного показателя в дифференциальной диагностике синдрома пубертатной гиперандрогении.

По результатам исследования удалось выделить преимущественно овариальную форму гиперандрогении у девочек с правильным прохождением стадий пубертата. В отличие от девочек с неправильным пубертатом, у девочек с преимущественно овариальной формой гиперандрогении выявлены следующие особенности: более редкие менструации и менее выраженный гирсутизм, значимо больший объем яичников и значимое повышение АМГ.

Впервые проведено сравнение состояния функции яичников у девочек с синдромом пубертатной гиперандрогении и у девочек с генетически верифицированной ВДКН по эхографической картине и уровню АМГ.

### **Практическая значимость**

В работе показана ценность определения АМГ как дополнительного показателя, отражающего степень тяжести дисфункции яичников. Определена его взаимосвязь с клиническими, эхографическими и гормональными маркерами ГА.

Изучен широкий спектр андрогенов и их предшественников при синдроме ГА у девочек-подростков: показано отсутствие универсальных гормональных маркеров ГА; выявлено, что до 15% случаев этого заболевания протекает без гиперандрогенемии, и степень повышения андрогенов не коррелируется с выраженностью клинических симптомов.

## **Апробация работы и публикации**

Результаты исследования по материалам диссертации были доложены на межотделенческой научной конференции Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ (Москва, ноябрь 2010г), а так же на конгрессе Международного общества гинекологической эндокринологии (Флоренция, 2010г), семинаре Европейского общества детской эндокринологии (Стокгольм, июнь 2011г), международной конференции Общества изучения избытка андрогенов и СПКЯ (Нью Дели, август 2011г) и дважды на Московском съезде «Эндокринологические аспекты в педиатрии» (Москва, ноябрь 2010г и ноябрь 2011г).

## **Публикации**

По результатам диссертации опубликовано 10 работ, 3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

## **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя списка литературы, который содержит 10 отечественных и 97 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 18 рисунками.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В ФГБУ Эндокринологическом научном центре Минздравсоцразвития на базе Института детской эндокринологии (директор – проф. В.А. Петеркова) за период с 2008 по 2011 гг было обследовано 98 девочек с клиническими симптомами ГА в возрасте от 12,5 до 19 лет (средний возраст  $15,2 \pm 1,6$  лет).

Критерии включения в исследование: 1) наличие 2 из 3 перечисленных признаков: андрогензависимая дермопатия (акне и гирсутизм), гиперандрогемия (повышение уровня андрогенов в крови), олигоменорея; 2) гинекологический возраст (время, прошедшее с момента менархе) более 1,5 лет, но не более 5 лет;

Критерии исключения: 1) предшествовавшее лечение гормональными контрацептивами, препаратами, влияющими на стероидогенез в яичниках или надпочечниках; 2) наличие заболеваний, которые могут провоцировать развитие вторичной ГА или способствовать нарушению фолликулогенеза (сахарный диабет 1 типа, гиперкортицизм, гиперпролактинемия, гипотиреоз); 3) прием препаратов, побочным эффектом которых является развитие ГА и ановуляция (вальпроевая кислота и др.); 4) для

девочек с ВДКН – умеренно выраженная декомпенсация первичной надпочечниковой недостаточности, как глюкокортикоидного, так и минералокортикоидного компонентов (уровень 17-ОП более 30 нмоль/л, уровень прямого ренина не более 39 мкЕд/мл).

Основная группа обследованных, удовлетворявших критериям включения, включала 73 девочки с ГА.

#### *Разделение на группы*

При наличии у девочек преждевременного (ранее 8 лет) и ускоренного (ранее 9 лет) адренархе или неправильного порядка появления вторичных половых признаков (адренархе предшествовало телархе в возрасте до 10 лет), они относились к группе 1 («неправильный пубертат», НП). При правильном порядке появления вторичных половых признаков, девочки относились к группе 2 («правильный пубертат», ПП). Группу сравнения составили девочки - подростки, имеющие генетически верифицированный диагноз ВДКН.

В группе НП и ПП проводилось обследование, включавшее определение уровня половых стероидов и гонадотропинов, АМГ, ультразвуковое исследование органов малого таза, проведение стимуляционных проб с ЛГ-РГ и АКТГ24 для оценки преимущественной выраженности нарушений стероидогенеза в яичниках или надпочечниках; все девочки были осмотрены гинекологом. В группе ВДКН проводилось гормональное обследование, УЗИ органов малого таза, определение уровня АМГ.

**Таблица 1. Общая характеристика обследованных девочек-подростков по группам**

|                                   | <b>НП</b> | <b>ПП</b>  | <b>p (НП*ПП)</b> | <b>ВДКН</b> | <b>p</b>                     |
|-----------------------------------|-----------|------------|------------------|-------------|------------------------------|
| <b>Количество пациентов</b>       | 42        | 31         |                  | 10          |                              |
| <b>Возраст, лет</b>               | 14,7±1,5  | 15,6±1,6   | NS               | 16±1,5      | NS                           |
| <b>Рост, см</b>                   | 161,4±6,5 | 162,6±6,9  | NS               | 154,5±5,0   | <b>0,05</b><br>(ВДКН*НП, ПП) |
| <b>SDS роста</b>                  | 0,11±1,10 | 0,10±1,11  | NS               | -1,30±0,60  | <b>0,05</b><br>(ВДКН*НП, ПП) |
| <b>Вес, кг</b>                    | 61,9±15,9 | 63,9±14,7  | NS               | 56,9±15,8   | NS                           |
| <b>ИМТ кг/м<sup>2</sup></b>       | 23,9±5,8  | 24,4±5,0   | NS               | 21,3±9,2    | NS                           |
| <b>SDS ИМТ</b>                    | 1,13±1,40 | 0,88±1,30  | NS               | 0,99±1,62   | NS                           |
| <b>Возраст адренархе, лет</b>     | 8,35±1,60 | 11,10±1,30 | <b>0,0004</b>    | -           |                              |
| <b>Возраст менархе, лет</b>       | 12,1±1,4  | 12,5±1,4   | NS               | 11,8±3,6    | NS                           |
| <b>Возраст после менархе, лет</b> | 2,40±0,96 | 2,70±1,35  | NS               | 3,70±1,80   | NS                           |

NS – незначимые различия, p более 0,05

НП – группа девочек с ГА и «неправильным пубертатом» в анамнезе

ПП- группа девочек с ГА и правильным пубертатом

### ***Клиническое обследование***

Клинический осмотр включал определение антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), подсчет SDS роста и ИМТ). Все данные были рассчитаны с помощью программы Auxology 1,0 b17. Также проводилась оценка выраженности симптомов ГА, сбор анамнеза раннего развития и гинекологического анамнеза, уточнялся порядок прохождения стадий полового развития (возраст адренархе, порядок появления телархе). Оценка полового развития осуществлялась по шкале Tanner (1968г).

*Становление менструального цикла.* Оценивался возраст менархе, наличие/отсутствие становления регулярного менструального цикла на момент осмотра. Степень нарушений менструального цикла расценивалась как аменорея при отсутствии менструаций более 6 месяцев, как олигоменорея – при превышении средней продолжительности менструального цикла более 40 дней или при наличии менее 9 менструальных циклов в год (по данным календаря менструаций). Отмечалось наличие или отсутствие дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК).

*Оценка степени гирсутизма* у девочек-подростков производилась по модифицированной шкале Ферримана-Голлвея (1961г) в 9 андрогензависимых зонах: верхняя губа, подбородок, грудь, плечо, верхняя часть живота, нижняя часть живота, спина, поясница, бедра. В каждой зоне рост волос оценивался по 5-ти бальной шкале: 0 – отсутствие роста волос, 1 – единичные волосы, 2 – слабый, 3 – умеренный, 4 – обильный рост волос. Суммарное число баллов оценивалось как отклонение от нормы (наличие гирсутизма) при превышении границы в 8 баллов.

*Гормональное обследование.* Исследование гормонального профиля проводилось на 3-7 дни менструального цикла до 11 утра, натощак: тестостерон, 17-ОП, ДГЭАс, СССГ, ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин, кортизол. Гормональное обследование проводилось в лаборатории ФГУ ЭНЦ (зав. отд., д.м.н. Гочаров Н. П.). Уровень общего тестостерона, эстрадиола, ФСГ и ЛГ определялся по технологии усиленной хемилюминесценции с помощью автоматического иммунохимического анализатора Vitros Eci (Ortho Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson). Уровень ДГЭАс, кортизола и СССГ исследовался с помощью метода хемилюминесценции автоматической системой Cobas (Roche). Для оценки концентрации 17-ОП в сыворотке крови использовался радиоиммунный анализ (Immunotech, ISO 9001-13485). Исследование ТТГ в сыворотке крови выполнялось



методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Architect (Abbot Diagnostics, LA, USA).

Вычисление фракции свободного и биологически доступного тестостерона проводилось с помощью математической модели, с использованием уровня секс-стероид связывающего глобулина и альбумина сыворотки крови (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

Для всех вышеуказанных показателей использовались референсные значения, установленные в ФГУ ЭНЦ (табл. 2).

**Таблица 2. Референсные значения гормонов, изучаемых в данном исследовании**

| Показатель            | Единицы измерения | Референсные значения                  |         |
|-----------------------|-------------------|---------------------------------------|---------|
| Тестостерон           | нмоль/л           | Стадия полового развития по Таннеру 5 | 0,7-1,8 |
|                       |                   | Женщины репродуктивного возраста      | 0,7-2,7 |
| СССГ                  | нмоль/л           | 26,1-110,0                            |         |
| Тестостерон свободный | нмоль/л           | 0,004-0,034                           |         |
| 17-ОП                 | нмоль/л           | 0,3-2,5                               |         |
| эстрадиол             | пмоль/л           | 97-592                                |         |
| Кортизол              | нмоль/л           | 23-626                                |         |
| ДГЭАс                 | мкмоль/л          | 0,92-7,6                              |         |
| ФСГ                   | Ед/л              | 1,9-11,7                              |         |
| ЛГ                    | Ед/л              | 2,6-12,0                              |         |
| ТТГ                   | мМЕ/л             | 0,43-4,2                              |         |
| пролактин             | мкмоль/л          | 90-540                                |         |

*Жидкостная хроматография – тандемная масс-спектрометрия.* Исследование стероидов путем жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) проводилось в лаборатории наследственных эндокринопатий ФГУ ЭНЦ (зав. отд., д.м.н., Тюльпаков А.Н.). Система LC-MS/MS состояла из градиентного насоса Agilent 1200 с дегазатором, изократического насоса Agilent 1200 и тандемного масс-спектрометра Agilent 6410, сопряженного с АРPI (источником фотоионизации при атмосферном давлении), либо ESI (источником ионизации электроспреем) и автосамплера Agilent 1200. Для HPLC (жидкостной хроматографии высокого давления) использовалась хроматографическая колонка, Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 50 мм (Merck, Darmstadt, Germany). Для концентрирования образцов использовалась предколонка LiChrospher RP-18 ADS, 25  $\mu$ m, 4 x 25 мм (Merck, Darmstadt, Germany).

Определялся следующий спектр стероидных гормонов: тестостерон, 21-дезоксикортизол, 17-ОН-прегненолон, 17-ОН-прогестерон, кортикостерон, прогестерон и 11-дезоксикортизол. Нижний порог чувствительности для каждого показателя приведен в

таблице 3. В случае получения концентрации какого-либо соединения ниже указанных значений, производилась замена на число, являющееся пороговым значением.

**Таблица 3. Функциональная чувствительность метода LC-MS/MS для определения исследуемых стероидов**

| №  | Наименование стероидного гормона | Функциональная чувствительность, нмоль/л | Доля значений, ниже порога чувствительности (%) |                 |
|----|----------------------------------|--|---|-----------------|
|    |                                  |  | О точка   | стимулированная |
| 1  | Дегидроэпиандростерон            | 10                                       | 12  | 0               |
| 2  | 11-Дезоксикортизол               | 2  | 54,2  | 0               |
| 3  | 21-Дезоксикортизол               | 5  | 91,5  | 50              |
| 4  | 17-Гидроксиpregненолон           | 5  | 20  | 0               |
| 5  | 17-Гидроксиprogестерон           | 0,5                                      | 16  | 0               |
| 6  | Андростендион                    | 1  | 0   | 0               |
| 7  | Кортизол                         | 10                                       | 0   | 0               |
| 8  | Кортикостерон                    | 5  | 28  | 0               |
| 9  | Progестерон                      | 0,5                                      | 56  | 4,5             |
| 10 | Тестостерон                      | 0,5                                      | 12,0  | 0               |
| 11 | 11-Дезоксикортикостерон          | 1  | 23,5  | 6               |

*Методика проведения функциональных проб для оценки нарушений стероидогенеза.*

Проба с АКТГ24 (Синактен-депо): тест проводился в первую фазу менструального цикла. Забор крови на тестостерон, ДГЭАс, кортизол и 17-ОП в базальной точке осуществлялся в утренние часы, не позднее 10 часов; те же показатели на фоне стимуляции оценивались через 12 часов после внутримышечного введения препарата Синактен-депо (1 мл раствора, содержащего 1 мг тетракозактрида).

Проба с ЛГ-РГ (Диферелин): тест проводился в течение первых 7 дней менструального цикла, после проведения УЗИ органов малого таза и осмотра гинеколога в течение данного менструального цикла. В базальной точке осуществлялся забор крови на ФСГ, ЛГ, эстрадиол, тестостерон, 17-ОП. Оценка аналогичных показателей на фоне стимуляции производилась через 12 часов после введения Диферелина (трипторелин 0,1 мг, подкожно).

*Исследование антимюллерового гормона.* Уровень АМГ определялся методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови с помощью набора DSL-10-14400 ACTIVE® Mullerian Inhibiting Substance/Anti-Mullerian Hormone (MIS/AMH) Enzyme-Linked Immunosorbent (ELISA). Набор был предназначен для научных исследований и не имел референсных значений. Сыворотка крови замораживалась при температуре -45°C и хранилась с момента ее забора до постановки анализа не более 1 года.

*Ультразвуковое обследование.* Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось у всех девочек-подростков трансабдоминально, на 3-7 дни менструального цикла на аппарате Hewlett Pakard Image Point, США (отделение Функциональной диагностики ФГУ ЭНЦ, зав. отд. Солдатов Т.В.). Наличие или отсутствие эхографических признаков мультифолликулярной структуры яичников оценивалось в соответствии с критериями Роттердамского консенсуса. Превышение объема яичников более 10 мл или наличие более 12 фолликулов менее 10 мм в диаметре в отсутствии желтого тела или доминантного фолликула, расценивалось как эхографическая картина поликистозных яичников.

**Статистическая обработка данных** проводилась с использованием прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., USA, version 8.0). Для показателей с нормальным распределением указывалось среднее арифметическое значение  $\pm$  SD. При отсутствии нормального распределения данные представлены в виде Me [X1/4:X3/4]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью t-теста для данных с приближенно-нормальным распределением и непараметрическими критериями при ненормальном распределении признака. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни, по качественным признакам – критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат). Для сравнения более двух независимых выборок – ранговый анализ вариаций по методу Краскела-Уоллеса с последующим сравнением групп. Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости различий принимался равным 0,05.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### ***Задача №1 Клиническая картина и ультразвуковые показатели объема яичников при гиперандрогении***

*Выраженность проявлений андрогензависимой дерматии у девочек с гиперандрогенией*

Обследовано 73 девочки с развернутой клинической картиной гиперандрогении. Наиболее частым проявлением андрогензависимой дерматии является жирная себорея, выраженная степень которой приводит к формированию комедонов и акне. Умеренно выраженная повышенная активность сальных желез в течение стадии полового развития по Таннеру 3-5 является физиологическим вариантом нормы. Персистенция или прогрессирование процесса через 1,5-2 года после достижения стадии полового развития по Таннеру 5, не является нормой и может рассматриваться как

симптом повышения уровня или активности андрогенов. Среди обследованной группы отсутствие жирной себореи и акне отмечалось только в 13 % случаев, жирная себорея присутствовала у 31% девочек, средняя и легкая степени тяжести акне были выявлены у 36%, тяжелая степень – в 20% случаев.

Усиленный рост волос в андрогензависимых зонах является отклонением от нормы и четким проявлением гиперандрогении. Клинически значимый гирсутизм наблюдался у 66% девочек (23% страдали тяжелой формой гирсутизма), только 34% подростков не имели избыточного оволосения по мужскому типу.

Возраст менархе у подростков с ГА не отличался от такового в популяции  $12,3 \pm 1,4$  лет. Доля нарушений менструального цикла (первичная и вторичная аменорея, олигоменорея, дисфункциональные маточные кровотечения) присутствовали в 62% случаев. Структура нарушений менструального цикла представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1. Структура нарушений менструального цикла у девочек с гиперандрогенией**

Дисфункциональные маточные кровотечения наблюдались в 15% случаев (11/73). Распространенность дисфункциональных маточных кровотечений у подростков в популяции составляет от 2 до 8% и не превышает 10% в различных исследованиях.

*Эхографическая картина поликистоза яичников при ультразвуковом исследовании* считается важным, но не специфичным признаком в диагностике СПКЯ у взрослых. До 25% женщин с регулярным менструальным циклом и нормоовуляцией имеют эхографические признаки мультифолликулярных изменений. Считается, что доля таких женщин в раннем репродуктивном и подростковом возрасте еще больше, поэтому непосредственное использование критериев у девочек в первые годы после менархе может привести к гипердиагностике заболевания. При оценке состояния яичников по критериям

Роттердамского консенсуса, эхографические признаки поликистоза яичников присутствовали у 72% обследованных.

*Фенотипические варианты гиперандрогении.* Основными клиническими проявлениями гиперандрогении в нашем исследовании были приняты: (1) гирсутизм, (2) акне, (3) олигоменорея и аменорея, (4) эхографические признаки поликистоза яичников по УЗИ. На этом этапе анализировались данные всех 98 девочек-подростков, обратившихся с жалобами на какие-либо проявления гиперандрогении. Наиболее распространенным был фенотип, сочетавший в себе все 4 признака 29,1%, вторым по частоте встречаемости был вариант, включающий олигоменорею, акне и эхографические признаки поликистоза яичников. В нашем исследовании не было выявлено девочек с изолированной олигоменореей и сочетанием олигоменореи и эхографических признаков поликистоза яичников. Результаты анализа распределения фенотипов обследованных девочек представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Распределение фенотипических вариантов синдрома гиперандрогении**

| Олигоменорея и аменорея | Акне | Гирсутизм | Поликистоз яичников по УЗИ | % в общей группе |
|-------------------------|------|-----------|----------------------------|------------------|
| +                       | +    | +         | +                          | 29,1             |
| +                       | +    | +         | -                          | 6,3              |
| +                       | +    | -         | -                          | 3,8              |
| +                       | -    | -         | -                          | 0                |
| +                       | +    | -         | +                          | 15,2             |
| +                       | -    | +         | +                          | 2,5              |
| +                       | -    | +         | -                          | 3,8              |
| +                       | -    | -         | +                          | 0                |
| -                       | +    | +         | +                          | 8,9              |
| -                       | +    | +         | -                          | 1,4              |
| -                       | +    | -         | -                          | 5,0              |
| -                       | -    | +         | +                          | 2,5              |
| -                       | -    | +         | -                          | 2,5              |
| -                       | -    | -         | +                          | 2,5              |
| -                       | +    | -         | +                          | 6,3              |

*Сравнение клинических данных у девочек с гиперандрогенией в группах с «неправильным» и «правильным пубертатом»*

При сравнении клинических данных были выявлены следующие статистически значимые отличия: девочки с НП имели более регулярный менструальный цикл ( $9,8 \pm 3,2$  менструации в год), но больше страдали гирсутизмом – среднее значение суммы баллов по шкале Ферримана-Голлвея -  $13,6 \pm 6,6$ . Девочки из группы ПП имели менее выраженной

рост волос в андрогензависимых зонах  $6,7 \pm 4,9$ . В этой группе значительно больше была выражена олигоменорея ( $7,4 \pm 3,2$  менструальных цикла в год).

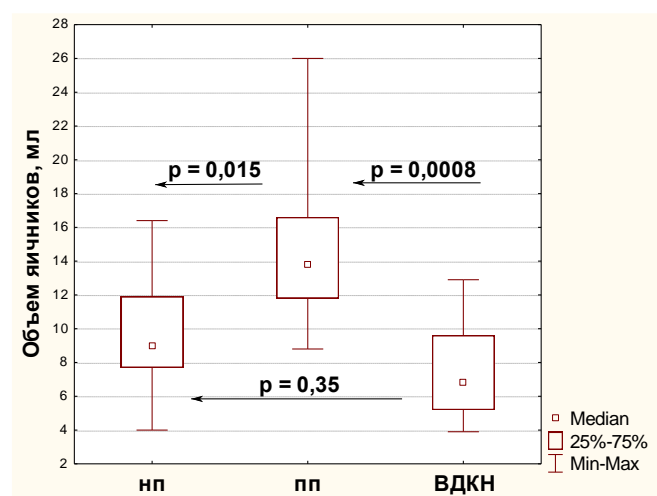
**Таблица 5. Различия в выраженности клинических проявлений гиперандрогении (гирсутизм), регулярности менструального цикла и объеме яичников по группам**

| Вид обследования      | пациенты       |               | различия       |
|-----------------------|----------------|---------------|----------------|
|                       | НП (n=42)      | ПП (n=31)     |                |
| Гирсутизм             | $13,6 \pm 6,6$ | $6,7 \pm 4,9$ | <b>0,00001</b> |
| Олигоменорея (МЦ/год) | $9,8 \pm 3,2$  | $7,4 \pm 3,2$ | <b>0,0013</b>  |

*Сравнение объема яичников в группах ВДКН, «неправильного» и «правильного пубертата»*

В результате сравнения объема яичников по данным ультразвукового исследования было выявлено, что размер гонад у девочек с ВДКН ( $6,8$  [ $5,2$ :  $9,6$ ]мл) статистически значимо меньше как по сравнению с группой НП, так и по сравнению с группой ПП. Данные изменения свидетельствуют о различной степени патологии фолликулогенеза при гиперандрогении и ВДКН. В литературе широко обсуждается формирование «вторичного» поликистоза яичников на фоне длительной гиперандрогенемии при этом заболевании. В нашей работе не было получено данных за наличие ультразвуковых признаков поликистоза яичников в группе ВДКН, что не исключает возможное развитие этого процесса в более зрелом возрасте.

Объем яичников статистически значимо отличался между исследуемыми группами: НП -  $9,0$  [ $7,8$ : $14,1$ ] мл и ПП -  $13,3$  [ $10,7$ : $16,4$ ] ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 2. Объем яичников по данным трансабдоминального УЗИ у девочек с гиперандрогенией и ВДКН**

## Задача №2 Сравнение уровня АМГ у девочек-подростков с ВДКН и гиперандрогенией

АМГ является пептидом, относящимся к семейству факторов некроза опухолей. Его роль в антенатальном периоде, которую он проявляет при регрессии мюллеровых протоков, обращая формирование половой системы по мужскому типу известна уже давно. В течение последних 5 лет этот показатель стал активно использоваться как маркер фолликулярного резерва яичников. В репродуктивном возрасте он вырабатывается гранулезными клетками фолликулов и четко коррелируется с количеством первичных фолликулов. Синдром гиперандрогении – состояние в некотором смысле противоположное преждевременному истощению яичников. Локальное повышение уровня андрогенов в ткани яичника приводит к чрезмерной инициации развития фолликулов. Количество примордиальных и первичных фолликулов значительно увеличивается, в результате чего поднимается и уровень АМГ. Таким образом, этот показатель четко отражает степень нарушения фолликулогенеза в яичниках.

В результате исследования уровня АМГ в группе с ВДКН, НП и ПП, были выявлены статистически значимые отличия между всеми группами, кроме ВДКН и НП, что говорит о значительно меньшей степени выраженности патологии роста фолликулов при этих состояниях и предполагает их возможные общие патогенетические механизмы.

Таблица 6. Уровень АМГ при различных формах гиперандрогении и ВДКН

|                    | Уровень АМГ, нг/мл |
|--------------------|--------------------|
| Группа НП (n=25)   | 3,2 [1,57:5,41]    |
| Группа ПП (n=18)   | 5,5 [3,99:9,54]    |
| Группа ВДКН (n=10) | 1,98 [1,28:2,68]   |

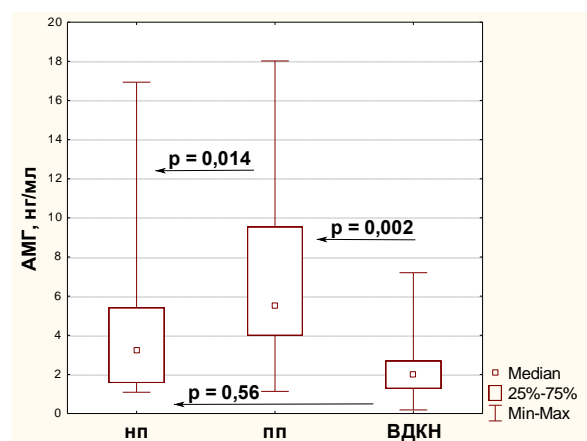


Рисунок 3. Различия в уровне АМГ при гиперандрогении: в группе ВДКН, девочек с «неправильным» и «правильным пубертатом»

Оценка взаимосвязи основных проявлений гиперандрогении и уровня АМГ была проведена в общей группе обследованных и в подгруппах НП и ПП: с выраженностью

гирсутизма, объемом яичников и тяжестью нарушений менструального цикла. Уровень АМГ положительно коррелировался с объемом яичников ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ), отрицательно – с количеством менструальных циклов в год ( $r=-0,42$ ,  $p<0,05$ ) и не имел взаимосвязи с выраженностью гирсутизма.

***Задача № 3 Гормональные отклонения у девочек с различными вариантами гиперандрогении и их соответствия клиническим проявлениям заболевания***

***Результаты определения общего тестостерона у девочек с гиперандрогенией***

Среднее значение уровня тестостерона в общей группе соответствовали верхней границе нормы для девочек-подростков на стадии пубертата по Таннеру 5 --  $1,89\pm 0,92$  нмоль/л (верхний уровень референсного значения 1,8 нмоль/л). Таким образом, менее половины девочек 44,6% с клинической картиной гиперандрогении имели повышение общего тестостерона. Корреляций между уровнем общего тестостерона и выраженностью симптомов ГА выявлено не было (табл. 7).

**Таблица 7. Коэффициенты корреляции и их статистическая значимость для общего тестостерона и клинических симптомов гиперандрогении и АМГ**

|   | Коэффициент корреляции<br>Спирмена (r) | <b>p</b> |
|---|--|----------|
| тестостерон и выраженность гирсутизма               | 0,06                                   | NS       |
| тестостерон и количество менструальных циклов в год | -0,17                                  | NS       |
| тестостерон и объем яичников                        | 0,22                                   | NS       |
| тестостерон и АМГ                                   | Общая группа                           | 0,14     |
|   | НП                                     | 0,16     |
|   | ПП                                     | 0,14     |

NS – незначимые отличия ( $p$  больше 0,05)

Определение общего тестостерона в нашем исследовании соответствовало клиническим проявлениям менее, чем у половины больных, а степень его повышения не отражала тяжести гирсутизма и нарушений менструального цикла. Степень повышения свободного тестостерона, ДГЭАс и 17-ОП также не коррелировалась с тяжестью симптомов ГА.

Свободный тестостерон был повышен в 41% случаев и составил в  $0,04\pm 0,02$  нмоль/л. ДГЭАс превышал верхнюю границу нормы у 52,5% девочек – средний уровень  $8,57\pm 4,38$  мкмоль/л. 17-ОП превышал референсные значения в 76%, но эти отклонения оставались в пределах клинически незначимых изменений в большинстве случаев. Только у 3,3% девочек его уровень требовал исключения НК-ВДКН.

При обобщенном анализе было выявлено, что развернутая картина ГА протекает в отсутствии повышения исследованных нами гормонов в 15% случаев.



## **Задача №4 Сравнение стероидных гормонов в ходе стимуляционных тестов у девочек с гиперандрогенией**

После разделения пациентов на группы проводилось сравнение как базальных значений основных андрогенов и их предшественников, определенных с помощью стандартных гормональных методов (ИФА, РИА) и методом ТМС. Статистически значимых различий в уровне андрогенов сыворотки крови, определенных с помощью различных методов, выявлено не было. Ни один из гормональных показателей в базальной точке не позволил выявить отличия между изучаемыми группами (результаты представлены в таблицах 8 и 9).

**Таблица 8. Различия в уровне базальных стероидов в группах с НП и ПП**

|                                | <b>НП</b>   | <b>ПП</b>   | <b>p* (НП/ПП)</b> |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------------|
| Тестостерон, нмоль/л           | 1,79±0,66   | 1,81±0,81   | NS                |
| Индекс свободного тестостерона | 0,035±0,019 | 0,032±0,017 | NS                |
| ДГЭАс, мкмоль/л                | 9,23±4,76   | 7,46±3,62   | NS                |
| 17-ОП                          | 3,75±1,81   | 3,05±1,24   | NS                |

NS-незначимые различия (р больше 0,05)

**Таблица 9. Различия в уровне базальных стероидов в группах с НП и ПП (танDEMный масс-спектрометрический анализ)**

| <b>Концентрации стероидов, нмоль/л</b> | <b>Общая группа девочек с ГА (n=25)</b> |                     | <b>p</b>    |
|--|---|---------------------|-------------|
|  | <b>НП (n=15)</b>                        | <b>ПП (n=10)</b>    |             |
| 11-ДОК                                 | 1,67 [1,00:3,20]                        | 3,00 [2,31:4,69]    | <b>0,04</b> |
| ДГЭА                                   | 24,62 [18,43:47,50]                     | 27,16 [10,00:39,95] | 0,74        |
| 11-дезоксикортизол                     | 2,00 [2,00:2,85]                        | 2,00 [2,00:2,79]    | 0,87        |
| 21-дезоксикортизол                     | 5,00 [5,00:11,24]                       | 5,00 [5,00:5,00]    | 0,56        |
| 17-ОП                                  | 1,27 [0,79:2,58]                        | 1,04 [1,04: 2,21]   | 0,42        |
| 17-ОПрг                                | 7,48 [5,50:13,46]                       | 7,34 [5,20:11,02]   | 0,66        |
| Андростендион                          | 4,87 [4,03:7,13]                        | 5,41 [3,57:6,15]    | 0,96        |
| Кортизол                               | 320,8 [195,6:444,3]                     | 289,1 [266,6:374,6] | 0,58        |
| Кортикостерон                          | 8,21 [6,13:16,28]                       | 5,97 [5,00:9,56]    | 0,29        |
| Прогестерон                            | 0,50 [0,50:0,78]                        | 0,50 [0,50:1,11]    | 0,98        |
| Тестостерон                            | 0,88 [0,63: 1,21]                       | 1,25 [0,71:1,38]    | 0,44        |

Выявленные различия по уровню 11-ДОК нельзя полноценно интерпретировать в отсутствие данных об электролитном обмене и уровне ренина, что не входило в задачи нашего исследования. Выявленные различия требуют проверки в дальнейших исследованиях и не могут быть четко интерпретированы в рамках данной работы.

### *Анализ данных, полученных на фоне стимуляции АКГ24 и ЛГ-РГ*

Если предположение о различии в механизмах развития гиперпродукции андрогенов в группах верно, то соответствующая стимуляция должна приводить к гиперэргическому ответу андрогенов при введении АКГ24 в группе НП и к аналогичному ответу при стимуляции ЛГ-РГ в группе ПП.

Пробы с ЛГ-РГ и АКТГ24 проводились девочкам-подросткам вне зависимости от их распределения в группы НП и ПП. На данном этапе исследования изучался характер нарушений стероидогенеза на фоне стимуляции надпочечников и гонад.

С целью изучения характера ответа надпочечников на стимуляцию, было проведено 36 проб с АКТГ24 с оценкой стероидов стандартными наборами (ИФА, РИА), из них 24 исследованы с помощью метода ТМС. Характер подъема 17-ОП и андрогенов на фоне стимуляции ЛГ-РГ был изучен в ходе 25 тестов (определение гормональных показателей проводилось стандартными методами – ИФА и РИА).

Результаты исследований показали статистически значимые отличия между группами НП и ПП ходе ответа на стимуляцию ЛГ-РГ. На рисунке 4 показаны различия в уровне стимулированного 17-оксипрогестерона через 12 часов после введения препарата. Данные изменения подтверждают предположения о преимущественном овариальном происхождении гиперандрогенемии у девочек в группе ПП.

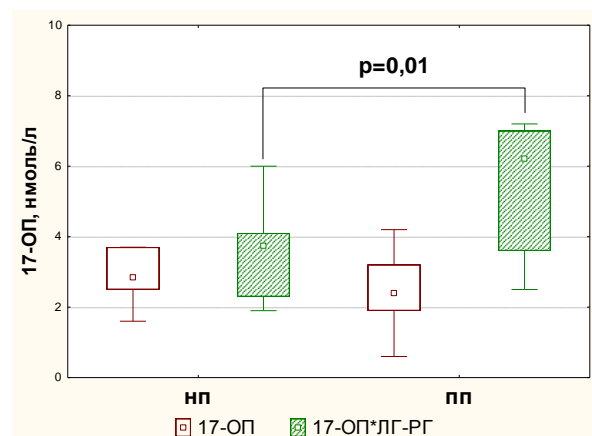


Рисунок 4. Уровень 17-ОП на пробе с ЛГ-РГ

Таблица 10. Характер ответа стероидов на стимуляцию ЛГ-РГ (стандартные методы гормонального анализа)

|  | 0 точка             |                     | На фоне стимуляции ЛГ-РГ   |                              |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|------------------------------|
|  | НП                  | ПП                  | НП                         | ПП                           |
| Тестостерон                                    | 1,7 [1,6:2,0]       | 1,8 [1,2:2,2]       | 1,7 [1,2:2,0]              | 1,6 [1,2:2,2]                |
| ДГЭАс  | 8,47 [7,40:13,54]   | 5,32 [4,80:10,62]   |                            |                              |
| ЛГ   | 3,9 [3,0:5,5]       | 8,1 [3,6:10,4]      | 28,3 [20,7:39,7]           | 51,2 [35,5:88,6]             |
| ФСГ  | 4,7 [4,5:5,4]       | 5,4 [4,5:5,6]       | 12,6 [6,5:17,5]            | 14,7 [9,9:18,5]              |
| Эстрадиол                                      | 126,9 [121,0:154,2] | 169,6 [126,0:185,1] | <b>673,9 [281,6:758,4]</b> | <b>921,0 [733,1:1458,0]*</b> |
| Кортизол                                       | 353,0 [251,7:478,0] | 397,5 [302,0:518,0] |                            |                              |
| 17-ОП  | 2,85 [2,50:3,70]    | 2,4 [1,9:3,2]       | <b>3,75 [2,30:4,10]</b>    | <b>6,2 [3,6:7,0]*</b>        |
| 17-ОП <sup>ЛГ-РГ</sup> /<br>17-ОП <sup>0</sup> |                     |                     | <b>1,17 [0,72:1,68]</b>    | <b>2,19 [1,26:3,16]*</b>     |
| ЛГ/ФСГ   | 0,84 [0,02:0,04]    | 1,52 [0,76:2,31]    |                            |                              |

\*p<0,01

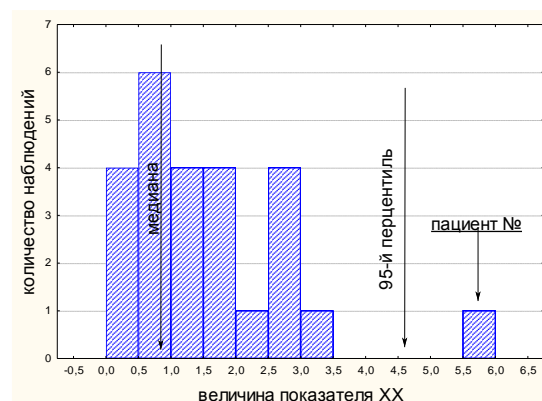
При анализе ответа на стимуляцию АКГГ24 различий между группами получено не было. Стимуляция адренокортикотропным гормоном не позволила подтвердить различий в стероидогенезе между исследуемыми группами, как при определении стандартными наборами, так и с помощью ТМС.

**Таблица 11. Характер ответа стероидов на стимуляцию АКГГ (стандартные методы гормонального анализа)**

|             | 0 точка                |                        | На фоне стимуляции АКГГ   |                           |
|-------------|------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|
|             | НП                     | ПП                     | НП                        | ПП                        |
| Тестостерон | 1,7 [1,5:2,1]          | 1,9 [1,6:2,4]          | 2,0 [1,7:2,9]             | 2,2 [2,1:3,1]             |
| ДГЭАс       | 8,8 [7,4:11,6]         | 10,6 [6,5:11,6]        | 11,4 [9,6:15,1]           | 12,8 [9,9:17,2]           |
| Кортизол    | 391,0<br>[259,5:476,0] | 374,0<br>[252,0:432,0] | 1568,5<br>[1454,0:1680,0] | 1669,0<br>[1662,0:1693,0] |
| 17-ОП       | 3,4 [2,7:4,5]          | 2,4 [1,9:3,2]          | 18,3 [13,3:25,8]          | 6,2 [3,6:7,0]             |

Таким образом, исследование широкого спектра стероидов как стандартными методами, так и с использованием ТМС, не позволило найти отличий между группами НП и ПП. Одной из возможных причин отсутствия различий является гетерогенность изменения активности ферментов стероидогенеза внутри групп.

В ходе дальнейшего анализа были рассмотрены разбросы значений каждого из изученных выше гормонов внутри общей выборки. «Вылетающие» значения в нижнем диапазоне не рассматривались в связи с ограничениями чувствительности метода к определению гормонов в малых концентрациях. Отмечались те пациенты, у которых результат по исследуемому признаку превышал 95-й перцентиль всех значений, полученных в общей группе. После обработки полученных данных была создана сводная таблица пациентов, которые имели наиболее высокие значения концентраций стероидов. Схематичный пример анализа разброса значений приведен на рисунке 5.



**Рисунок 5. Анализ разброса значений параметра ХХ, полученного в общей группе девочек с гиперандрогенией**

Наиболее подробно были рассмотрены те стероиды и их соотношения, которые отражают изменения активности 21-гидроксилазы и 3 $\beta$ -ГСД. Для оценки активности 21-гидроксилазы были рассмотрены разбросы значений стимулированного 17-ОП, кратности повышения 17-ОП, соотношения 17-ОП к кортизолу и формула (17-ОП+21-дезоксикортизол)/кортизол. Для оценки активности 3 $\beta$ -ГСД были рассмотрены разбросы значений стимулированного 17-ОП<sub>Г</sub>, кратности повышения 17-ОП<sub>Г</sub>, соотношения 17-ОП<sub>Г</sub> к 17-ОП и ДГЭА к А4, а так же формула (17-ОП<sub>Г</sub>+ДГЭА)/кортизол.

В табл. №12 приведены данные по всем изученным параметрам с указанием медианы и 95-го перцентиля разброса значений для каждого из них. В результате вычислений были выделены 6 девочек, данные которых значительно отличались от общего разброса внутри выборки. Отклонения, выявленные у П.1, П.2 и П.6 соответствовали изменениям активности 21-гидроксилазы. У П.3 и П.5 – изменениям активности 3 $\beta$ -ГСД. У П.4 были отмечены отклонения, характерные для изменения активности обоих ферментов.

**Таблица 12. Анализ разброса значений стероидов и их соотношений внутри общей группы девочек с ГА: выделение элементов, «выбывающихся» из выборки**

|   | Ме [95й перцентиль] | П.1   | П.2   | П.3   | П.4   | П.5   | П.6  |
|---|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Уровень исследованных стероидов на фоне стимуляции АКТГ |                     |       |       |       |       |       |      |
| <b>3<math>\beta</math>-ГСД</b>                          |                     |       |       |       |       |       |      |
| 17-ОП <sub>Г</sub> *                                    | 62,14 [88,74]       |       |       | 126,0 |       |       |      |
| 17-ОП <sub>Г</sub> */17-ОП <sub>Г</sub>                 | 4,70 [12,68]        |       |       |       |       |       |      |
| 17-ОП <sub>Г</sub> /17-ОП*                              | 9,45 [23,52]        |       |       |       |       |       |      |
| ДГЭА/А4*  | 10,69 [16,56]       |       |       |       | 16,91 | 16,56 |      |
| (ДГЭА+17-ОП <sub>Г</sub> )/кортизол*                    | 0,111 [0,212]       |       |       |       | 0,221 |       |      |
| <b>21-гидроксилаза</b>                                  |                     |       |       |       |       |       |      |
| 17-ОП *   | 6,40 [21,20]        | 24,65 | 21,20 |       |       |       |      |
| 17-ОП*/17-ОП  | 4,27 [13,26]        |       |       |       |       |       | 13,3 |
| 17-ОП/кортизол *  | 0,005 [0,025]       | 0,026 | 0,033 |       |       |       |      |
| (17-ОП+21-дезоксикортиозол)/кортизол*                   | 0,014 [0,057]       |       |       |       | 0,059 |       |      |

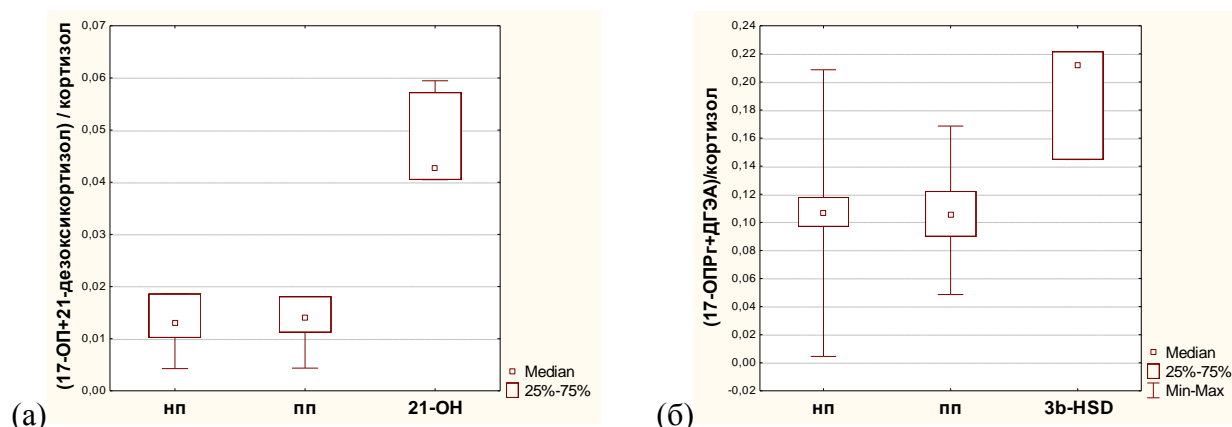
На основании полученных данных были выделены группы с предполагаемыми изменениями активности 21-гидроксилазы: «21-ОН» (П.1,2,4 и 6) и 3 $\beta$ -ГСД: «3 $\beta$ -HSD» (П.3,4,5). Девочка с изменениями, характерными для дефицита обоих ферментов была включена в обе группы. Далее был вновь проведен сравнительный анализ данных по формулам, отражающим активность 21-гидроксилазы и 3 $\beta$ -ГСД. Результаты сравнения группы НП, ПП с вновь сформированными группами («21-ОН» и «3 $\beta$ -HSD») наглядно отражают различия в активности соответствующих ферментов (табл. 13).

**Таблица 13. Значения коэффициентов, отражающих активность 21-гидроксилазы и 3 $\beta$ -ГСД после выделения групп девочек с подозрением на дефекты соответствующих ферментов**

|                                     | НП                     | ПП                     | Вновь сформированная группа      |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------------|
| (17-ОП+21-дезоксикортизол)/кортизол | 0,013<br>[0,010:0,018] | 0,013<br>[0,011:0,018] | 0,043<br>0,041<br>0,057<br>0,059 |
| (17-ОПРГ+ДГЭА)/кортизол             | 0,107<br>[0,097:0,118] | 0,105<br>[0,090:0,122] | 0,222<br>0,212<br>0,145          |

После анализа клинических данных девочек, удаленных из общей выборки на основании математического анализа, было отмечено, что все они относились к группе НП. Выраженность симптомов ГА у этих девочек была достаточно тяжелой, что стало основанием для их генетического обследования даже в отсутствии очевидных гормональных отклонений при анализе методом ИФА. Девочкам П.1 и П.2 было выполнено молекулярно-генетическое исследование гена CYP21 – наиболее частых мутаций выявлено не было. Девочке П.3 было выполнено молекулярно-генетическое исследование гена 3 $\beta$ -ГСД, где также не было выявлено мутаций.

Таким образом, детальный анализ данных, полученных с помощью ТМС, позволил найти отличия между группами НП и ПП. Предполагаемые изменения активности ферментов стероидогенеза, выявленные в группе НП также являются гетерогенными, что не позволило найти отличия при сравнении групп на первом этапе.



**Рисунок 6. Сравнение активности 21-гидроксилазы (а) и 3 $\beta$ -ГСД (б) после исключения девочек, с подозрением на дефекты соответствующих ферментов**

## Выводы

- 1) Среди девочек-подростков с гиперандрогенией 56% имеют «неправильный пубертат». Девочки с гиперандрогенией и правильно протекавшим пубертатом (44%) статистически значимо отличаются по выраженности клинических симптомов – более редкие менструации и менее выраженный гирсутизм; по ультразвуковым данным – значимо больший объем яичников; по лабораторным данным – значимое повышение антимюллерового гормона. Эти различия позволяют определить у них преимущественно овариальный характер гиперандрогении.
- 2) Уровень антимюллерового гормона является маркером, отражающим степень тяжести дисфункции яичников у девочек-подростков с гиперандрогенией: положительно коррелируется с объемом яичников и отрицательно – с количеством менструаций в год, но не имеет взаимосвязей с уровнем андрогенов в крови.
- 3) Уровни андрогенов, исследуемые с помощью стандартных методов (иммуноферментный и радиоиммунный) и тандемной масс-спектрометрии в базальных точках, не отличаются при преимущественно овариальной гиперандрогении и у девочек с «неправильным пубертатом». В 15% случаев синдром гиперандрогении у девочек-подростков протекает без лабораторного повышения андрогенов. Степень повышения андрогенов не коррелируется с тяжестью клинических симптомов гиперандрогении.
- 4) На фоне стимуляции ЛГ-РГ уровень 17-оксипрогестерона у девочек с «преимущественно овариальной» гиперандрогенией статистически значимо выше по сравнению с девочками, имевшими «неправильный пубертат».

### **Практические рекомендации:**

- 1) Уровень антимюллера гормона может использоваться как дополнительный маркер, отражающий степень дисфункции яичников, в диагностике синдрома гиперандрогении у девочек-подростков в совокупности с клинической картиной и эхографической картиной яичников.
- 2) Определение стандартного спектра андрогенов, включающего тестостерон, индекс свободного тестостерона, ДГЭАс и 17-ОП, выполненное рутинными методами (иммуноферментным и радиоиммунным анализом), достаточно для диагностики синдрома гиперандрогении. Основной целью исследования этих гормонов является исключение неклассической формы ВДКН и других заболеваний, протекающих с тяжелой гиперандрогемией (в том числе андрогенпродуцирующих опухолей).
- 3) Уровень повышения андрогенов не должен использоваться в качестве оценки тяжести синдрома гиперандрогении у девочек-подростков. Стимуляционные тесты с АКТГ24 и ЛГ-РГ, а так же определение стероидов методом tandemной масс-спектрометрии могут использоваться в научных исследованиях по изучению патогенеза синдрома гиперандрогении.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1) Богданова П.С., Карева М.А. Синдром гиперандрогении у девочек пубертатного возраста // Проблемы эндокринологии – 2010 - №6- т.56 – с. 48-54
- 2) Богданова П.С., Карева М.А., Яровая И.С., Злотникова О.А., Ильин А.В., Дедов И.И. Антимюллеров гормон у девочек-подростков с гиперандрогенией // Проблемы эндокринологии – 2012 - №1 – т. 58– принято в печать
- 3) Богданова П.С., Карева М.А., Васюкова О.В. «Стромальный текоматоз яичников» – вариант тяжелого течения синдрома гиперандрогении у девочки-подростка» // Сборник Всероссийского Конгресса «Современные технологии в эндокринологии» - Москва – 2009 - с. 257
- 4) Богданова П.С., Карева М.А. Синдром гиперандрогении у девочек-подростков // Материалы IV Городской научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии» - Москва- 2010 – с. 9-10
- 5) Bogdanova P., Kareva M., Peterkova V., Zlotnikova O., Yarovaya I. Clinical phenotype of adolescent girls with hyperandrogenemia and normal weight // Hormone Research in Paediatrics – 2010 - Vol. 74 - Suppl. 3 – p. 194
- 6) Bogdanova P., Kareva M. Level of total testosterone (TT) and wide spectrum of steroids measured by mass spectrometry in adolescent girls with hirsutism and polycystic ovarian morphology // top 100 works in “Under 34 competition” - 14<sup>th</sup> World Congress of Gynecological Endocrinology – 2010
- 7) Bogdanova P., Kareva M. Level of Anti-Mullerian hormone in postpubertal adolescent girls with different types of hyperandrogenism // Hormone Research in Paediatrics - 2011 - Vol. 74 - Suppl. 3 – p.96
- 8) Bogdanova P.S., Kareva M.A. «Correlations between Anti-Mullerian hormone (AMH) and PCOS-features in adolescent girls with hyperandrogenism: does early adrenarche matter?» Conference abstract book: Androgen Excess Disorders During Infancy and Adolescence, New Delhi, India, august 2011 – p. 49
- 9) Кучма В.Р., Андреева Е.Н., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А, Реброва О.Ю., Скоблина Н.А., Савельева Л.В., Чеботникова Т.В., Богданова П.С. // Эпидемиологическое исследование особенностей прохождения пубертата у детей и подростков московского региона // Акушерство и гинекология – 2007 - №2 - с. 39-45
- 10) П.С. Богданова, Г.Н. Давыдова. Методы определения тестостерона: позиция эндокринологического общества// Вестник репродуктивного здоровья –2007- №1 - с. 39-45.



## Список условных сокращений

|         |   |
|---------|---|
| 11-ДОК  | 11-дезоксикортикостерон   |
| 17-ОП   | 17-оксипрогестерон  |
| 17-ОПРг | 17- оксипрегненолон   |
| АКТГ    | аденокортикотропный гормон  |
| АКТГ24  | препарат аденокортикотропного гормона продленного действия (форма депо) |
| ВДКН    | врожденная дисфункция коры надпочечников                                |
| ГА      | гиперандрогения   |
| ДГЭА    | дегидроэпиандростерон   |
| ДГЭАс   | дегидроэпиандростерона сульфат  |
| ДМК     | дисфункциональные маточные кровотечения                                 |
| ПА      | преждевременное адренархе   |
| ИФА     | иммуноферментный анализ   |
| ЛГ-РГ   | лютеинизирующий гормон - релизинг гормон                                |
| НК-ВДКН | неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников           |
| НП      | неправильный пубертат   |
| ПП      | правильный пубертат   |
| РИА     | радиоиммунный анализ  |
| СССГ    | сексстероидсвязывающий глобулин   |
| СПКЯ    | синдром поликистозных яичников  |
| ТМС     | тандемный масс-спектрометрический анализ                                |
| ТТГ     | тиреотропный гормон   |
| ФСГ     | фолликулостимулирующий гормон   |