

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Захаров И.С.¹, Шмидт А.А.¹, Бескровный С.В.¹, Абашин В.Г.²

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ГИПЕРАНДРОГЕНИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

В представленной лекции рассматриваются вопросы диагностики и коррекции патологических состояний у женщин, сопровождающихся гиперандрогенией. Наиболее частыми причинами симптомокомплекса, обусловленного повышением уровня андрогенов, являются синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников, эндогенный гиперкортицизм, андрогенпродуцирующие опухоли. Приведенные данные основаны на клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России, соответствующих принципам доказательной медицины.

Ключевые слова: андрогены; синдром гиперандрогении; синдром поликистозных яичников; врожденная дисфункция коры надпочечников; эндогенный гиперкортицизм; андрогенпродуцирующие опухоли.

Для цитирования: Захаров И.С., Шмидт А.А., Бескровный С.В., Абашин В.Г. Дифференциальная диагностика синдрома гиперандрогении и возможности ее коррекции. *Клиническая медицина*. 2022;100(4–5):165–172.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-165-172>

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич — e-mail: avg-56@list.ru

Zakharov I.S.¹, Schmidt A.A.¹, Beskrovny S.V.¹, Abashin V.G.²

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPERANDROGENISM SYNDROME AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, 194044, Saint Petersburg, Russia

²Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

This lecture discusses the issues of diagnosis and correction of pathological conditions accompanied by hyperandrogenism in women. The most common causes of a symptom complex caused by an increase in the level of androgens are polycystic ovarian syndrome, congenital dysfunction of the adrenal cortex, endogenous hypercortisolism, androgen-producing tumors. The data presented are based on clinical guidelines approved by the Russian Ministry of Health, consistent with the principles of evidence-based medicine.

Key words: androgens; hyperandrogenism syndrome; polycystic ovarian syndrome; congenital adrenal cortex dysfunction; endogenous hypercortisolism; androgen-producing tumors.

For citation: Zakharov I.S., Schmidt A.A., Beskrovny S.V., Abashin V.G. Differential diagnosis of hyperandrogenism syndrome and the possibility of its correction. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4–5):165–172.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-165-172>

For correspondence: Abashin Victor Grigoryevich — e-mail: avg-56@list.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 03.03.2022

Андрогены в организме женщины играют важную роль. Взаимодействуя с рецепторами, локализующимися в различных тканях и органах [1–3], они обеспечивают физиологические процессы — регулируют либидо, обладают анаболическим эффектом, воздействуют на функцию детрузора и сфинктеров мочевого пузыря, на костную ткань, волосяные фолликулы и состояние кожи [4–6]. Основными представителями андрогенов у женщин являются тестостерон (Тс), андростендион, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С). Из перечисленных гормонов тестостерон — наиболее активный андроген.

В женском организме Тс вырабатывается в яичниках, коре надпочечников и периферических тканях. Около 40–60% тестостерона крови соединяется с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), значительная часть Тс взаимодействует с альбумином и 2–3% находится в свободной форме. При этом необходимо отметить, что биологическую активность имеет свободный Тс, а также связанный с альбумином. ГСПС ингибирует активность гормона, поэтому определение уровня свободного Тс отражает количество функционально активного гормона в организме. У женщин отмечаются цикли-

ческие колебания показателей тестостерона в течение менструального цикла. Так, максимальные значения Тс фиксируются в период овуляции и лютеиновую фазу.

Другим важным стероидным гормоном, обладающим андрогенной активностью, является дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), 95% которого синтезируется в надпочечниках и 5% в яичниках. В процессе метаболизма ДГЭА-С происходит образование тестостерона и дигидротестостерона. Определяя уровень ДГЭА-С, можно провести дифференциальную диагностику источника гиперандрогенизма (надпочечники или яичники).

При оценке уровня андрогенов нужно придерживаться следующих правил: забор крови необходимо осуществлять утром натощак до 11 ч; за 3 ч до исследования исключить курение; за сутки до исследования следует избегать тяжелых физических нагрузок, эмоционального перенапряжения, приема алкоголя; за 2 сут до исследования исключить прием стероидных и тиреоидных гормонов.

Патологический симптомокомплекс у женщин, который обусловлен избыточной секрецией и/или воздействием андрогенов на органы и ткани-мишени, проявляясь вирилизацией и андрогензависимыми дерматопатиями, носит название синдрома гиперандрогении (гиперандрогенизма). Отдельно выделяют гиперандрогению — повышение концентрации андрогенов в сыворотке крови.

Синдром гиперандрогении встречается у 10–20% женщин репродуктивного возраста. Основными причинами андрогенизации являются синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников, эндогенный гиперкортицизм, андрогенпродуцирующие опухоли.

Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — эндокринное расстройство, которое проявляется олиго- или ановуляцией, гиперандрогенией и поликистозными изменениями яичников, диагностированными при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) [7]. Принято выделять четыре основных фенотипа СПЯ: фенотип А — «классический», включающий в себя все три вышеописанных критерия; фенотип В — «ановуляторный», проявляющийся ановуляцией и гиперандрогенией; фенотип С — «овуляторный», характеризующийся гиперандрогенией и поликистозными изменениями яичников; фенотип D — «неандрогенный», включающий в себя ановуляцию и поликистозную ультразвуковую картину яичников [8]. В патогенезе СПЯ важное место занимают нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, дисфункция яичников и надпочечников, инсулинорезистентность [9, 10]. СПЯ встречается у 8–21% женщин репродуктивного возраста [11].

Диагностика СПЯ. Диагностика синдрома поликистозных яичников включает оценку клинических проявлений, сбор анамнеза, физикальное исследование, лабораторную и ультразвуковую диагностику. У 75% пациенток с СПЯ диагностируется гирсутизм. В случае выявления избыточного роста волос на теле и лице ре-

комендуется проводить оценку степени выраженности гирсутизма по модифицированной шкале Ферримана-Голлвея (рисунок).

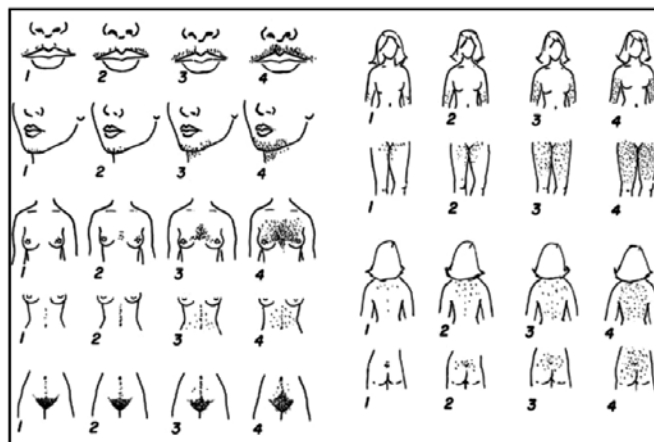
При использовании данной шкалы необходимо исключить депиляцию в течение 4 нед., а также сбривание волос в течение 5 дней. О наличии гирсутизма свидетельствует сумма баллов от 4 и выше. Легкая степень гирсутизма соответствует 4–15 баллам; об умеренной степени свидетельствует оценка в 16–25 баллов, о выраженной степени речь идет при 26 и более баллах. В то же время ряд авторов говорит об отсутствии четкой связи между количеством баллов и степенью гиперандрогении, что связано с различной индивидуальной чувствительностью тканей-мишеней к андрогенам.

При наличии акне и алопеции должна быть проведена консультация врача-дерматолога для выявления причин этих патологических состояний [13]. Стоит обратить внимание, что акне и алопеции не считаются надежными критериями выраженности гиперандрогении.

Еще одним видом дерматопатий при СПЯ является черный акантоз (*acanthosis nigricans*), который может рассматриваться как косвенный признак инсулинорезистентности. Черный акантоз характеризуется папиллярно-пигментной дистрофией кожи в виде участков пигментации.

В связи с тем, что 40–85% женщин с СПЯ имеют избыточную массу тела либо ожирение необходимо определить рост и массу тела пациенток с последующим вычислением индекса массы тела. Также измеряют окружность талии (ОТ). Увеличение ОТ свыше 80 см ассоциировано с инсулинорезистентностью и высоким уровнем сердечно-сосудистого риска [14]. На фоне ожирения у женщин с СПЯ могут развиваться гиперпластические процессы эндометрия, имеется высокая онкопредрасположенность [15–17]. Учитывая ановуляторные циклы, синдрому поликистозных яичников нередко сопутствует бесплодие.

Как уже отмечалось, одним из критериев СПЯ является поликистозная картина яичников по данным УЗИ. При подозрении на СПЯ у сексуально активных женщин с регулярным менструальным циклом рекомендуется проводить УЗИ органов малого таза в период фоллику-



Модифицированная шкала Ферримана-Голлвея [12]

лярной фазы. В случае нарушения менструального цикла исследование выполняется независимо от менструации либо на 3-й–5-й дни после начала индуцированной менструации. При проведении УЗИ с использованием трансвагинальных датчиков с частотой 8 МГц диагностическими критериями являются наличие 20 и более фолликулов диаметром 2–9 мм в любом из яичников и/или увеличение объема любого из яичников до 10 см³ и более при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов. Если при исследовании применяются трансвагинальные датчики с меньшими разрешающими способностями либо проводится трансабдоминальное исследование, ориентируются на увеличение объема любого из яичников от 10 см³ и более (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов). Если по данным УЗИ определяется желтое тело, киста или доминантный фолликул, то исследование необходимо повторить после спонтанной или индуцированной менструации.

Учитывая, что в течение первых 8 лет после менархе у подростков зачастую выявляется мультифолликулярное строение яичников, в данный временной отрезок при подозрении на СПЯ не рекомендуется использовать ультразвуковые признаки [18].

С целью оценки гиперандрогенемии у пациенток с подозрением на СПЯ необходимо определять уровень свободного Тс в крови, используя индекс свободных андрогенов (ИСА). Под ИСА понимается отношение общего Тс к ГСПС. Нормальное значение ИСА у женщин репродуктивного периода находится в пределах 0,8–11%.

При лабораторной диагностике гиперандрогении нужно учитывать, что проведение исследования уровня андрогенов в крови у женщин, которые принимают гормональные контрацептивы или иные гормонсодержащие препараты, влияющие на уровень Тс, ведет к неверной оценке результатов. В связи с этим рекомендуется за 3 мес. до планируемого исследования отменить использование гормональных препаратов. При этом женщинам, которые не планируют беременность, необходимо предлагать использовать барьерные методы контрацепции.

Учитывая, что у пациенток с СПЯ чаще развиваются нарушения углеводного обмена, при отсутствии противопоказаний следует проводить пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы. Показаниями для выполнения ПГТТ могут являться ИМТ выше 25 кг/м², а также отягощенный наследственный анамнез по сахарному диабету 2-го типа. При этом у лиц, входящих в группу риска, ПГТТ рекомендуется проводить каждые 1–3 года [19].

Для оценки инсулинорезистентности применяются индексы НОМА-IR (Homeostasis model assessment) и Саго.

Индекс НОМА-IR определяется по формуле: уровень глюкозы натощак (ммоль/л) × уровень инсулина натощак (мЕД/л) / 22,5. Нормальными показателями данного индекса являются значения ниже 3,9.

Индекс Саго представляет отношение глюкозы (ммоль/л) к инсулину (мкМЕ/мл) в плазме крови натощак. Нормальное значение $\geq 0,33$.

В настоящее время при подозрении на СПЯ не рекомендуется использовать оценку уровня антимюллерова гормона (АМГ) и рутинное исследование инсулина в плазме крови в качестве диагностического критерия [20, 21].

Коррекция гиперандрогении при СПЯ. Пациенткам с синдромом поликистозных яичников с целью достижения и поддержания нормальной массы тела рекомендуется рациональное сбалансированное питание и физические упражнения. Снижение массы тела на 5–10% в течение 6 мес. у лиц с избыточным весом способствует значимым клиническим улучшениям.

У женщин с гиперандрогенией, которые не планируют беременность, в качестве терапии первой линии рекомендуется использовать комбинированные гормональные контрацептивы (КГК). Андрогенкорректирующее влияние КГК обусловлено подавлением секреции лютеинизирующего гормона и снижением продукции овариальных андрогенов. Этинилэстрадиол, входящий в состав контрацептивов, способствует увеличению уровня ГСПС, приводя к уменьшению уровня свободного Тс. Следует выбирать низко- или микродозированный препарат КГК, отдавая предпочтение контрацептивам, включающим в свой состав гестаген с антиандрогенным эффектом (ципротерон, хлормадион, дроспиренон, диенгест). У женщин с СПЯ в 3 раза чаще встречается гипергомоцистеинемия, которая является фактором риска сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим пациенткам с СПЯ могут быть рекомендованы фолатсодержащие КГК.

При наличии противопоказаний к использованию КГК или их непереносимости у пациенток с СПЯ в качестве терапии второй линии при наличии инсулинорезистентности рекомендуется принимать метформин.

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Помимо СПЯ к формированию гиперандрогении приводит врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), или адреногенитальный синдром. ВДКН включает группу аутосомно-рецессивных заболеваний, которые характеризуются дефектом одного из ферментов, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. В зависимости от дефицита того или иного фермента выделяют 7 форм ВДКН: дефицит 21-гидроксилазы; 11 β -гидроксилазы; StAR-протерина; 20,22-десмолазы; 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы; 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы; оксидоредуктазы.

Среди выше представленных форм ВДКН в 90% случаев встречается дефицит 21-гидроксилазы. Выделяют классическую форму (сольтеряющую и простую вирильную) и неклассическую. При этом распространенность классической формы составляет от 1:14 000 до 1:18 000 живых новорожденных в мире, а неклассической — от 1:500 до 1:1000. Еще одним вариантом ВДКН является гипертоническая форма (ГФ ВДКН), сопровождающаяся дефицитом 11 β -гидроксилазы. Распространенность данной формы составляет 1 случай на 100 000 новорожденных. Прочие формы врожденной дисфункции коры надпочечников встречаются редко.

Диагностика ВДКН. Клиническая картина ВДКН зависит от степени активности фермента 21-гидроксилазы. Дефицит 21-гидроксилазы ведет к низкому уровню синтеза кортизола и альдостерона. На этом фоне отмечается повышенная выработка аденогипофизом адренокортикотропного гормона, и у пациенток формируется гиперандрогения. Сольтерияющая форма характеризуется дефицитом как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов. При вирильной форме возникает лишь недостаточность кортизола. Клиническая картина при этом проявляется мышечной слабостью и дермопатиями, ассоциированными с гиперандрогенией.

При классической форме ВДКН гиперпродукция андрогенов начинается с 9–10 нед. внутриутробного развития плода. Происходит нарушение дифференцировки наружных половых органов у плодов женского пола. Данные нарушения могут приводить к неправильному определению пола при рождении ребенка. При умеренном дефиците 21-гидроксилазы (неклассической форме ВДКН) кора надпочечников способна синтезировать достаточное количество альдостерона и кортизола. В связи с этим надпочечниковые кризы не развиваются. Как правило, неклассический вариант ВДКН проявляет себя позднее, чем классический, а именно в пубертатном периоде. Клиническая картина характеризуется поздним менархе и другими нарушениями менструального цикла. Отмечаются выраженный гирсутизм, акне, бесплодие. В случае же возникновения беременности имеется высокий риск невынашивания [22].

Клинические проявления у лиц с дефицитом 11 β -гидроксилазы, как и при вирильной форме, имеют признаки гиперандрогении и дефицита кортизола. В то же время у значительной части пациенток с ВДКН, связанной с дефицитом 11 β -гидроксилазы, формируется артериальная гипертензия с последующим развитием таких осложнений, как гипертрофия левого желудочка, макроваскулярные осложнения, ретинопатия.

С 2006 г. в России проводится неонатальный скрининг врожденной дисфункции коры надпочечников. Диагностика основана на обратной корреляции между активностью 21-гидроксилазы и уровнем предшественника кортизола — 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) в сыворотке крови. На основании повышенных показателей 17-ОНП у новорожденного можно заподозрить наличие ВДКН, связанной с дефицитом 21-гидроксилазы. Для классической формы ВДКН характерно значительное повышение уровня 17-ОНП — более 300 нмоль/л (более 100 нг/мл). Также отмечается увеличение показателей Тс и дегидроэпиандростерона.

Принципы коррекции гиперандрогении при ВДКН. В настоящее время в лечении классических форм врожденной дисфункции коры надпочечников придерживаются пожизненного назначения глюкокортикоидов (ГК). У взрослых женщин возможно применение ГК как короткого действия (гидрокортизон), так и длительного (преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон). Соотношение эффективных дозировок различных препаратов выглядит следующим образом: 20 мг гидрокортизона

$\approx$ 5 мг преднизолона $\approx$ 4 мг метилпреднизолона $\approx$ 0,375–0,5 мг дексаметазона. В России используется подход применения больших доз препарата на ночь с целью подавления ночного выброса АКТГ.

По данным литературы, у 68% женщин, имеющих неклассический вариант ВДКН, наступление беременности возможно и без применения глюкокортикоидных препаратов. Однако необходимо учитывать, что при данной форме патологии имеется высокий риск спонтанных выкидышей на ранних сроках гестации. В связи с этим необходимо рассматривать вопрос о назначении глюкокортикоидной терапии на этапе прегравидарной подготовки, особенно у пациенток с диагнозом «бесплодие», или «привычное невынашивание беременности», так как использование ГК имеет наибольшую актуальность именно на этапе планирования беременности и в период имплантации. Терапия ГК во время беременности осуществляется любым препаратом, за исключением дексаметазона. Длительность терапии определяется особенностями течения гестационного периода. При этом дозировка препарата на протяжении всей беременности, как правило, поддерживается на постоянном уровне. Увеличение дозы ГК допустимо только в случае развития признаков надпочечниковой недостаточности.

Если женщина с умеренной гиперандрогенией не планирует беременность, то ей рекомендуется вместо ГК принимать КГК, содержащие гестагены с антиандрогенным эффектом, либо антиандрогены финастерид, флутамид. Проводить лечение у женщин с бессимптомными формами неклассической формы ВДКН не требуется.

В настоящее время нет стандартизированных подходов в отношении хирургического лечения пациенток с ВДКН. У больных с выраженной степенью вирилизации может быть выполнена двухэтапная феминизирующая пластика. Первый этап включает клиторопластику и рассечение урогенитального синуса, которые проводятся в первые годы жизни ребенка. Второй этап — интроитопластика — осуществляется после наступления менархе и достижения достаточной эстрогенизации гениталий [23].

С целью оценки степени компенсации дефицита 21-гидроксилазы у взрослых пациенток на фоне проводимой терапии рекомендуется не реже 1 раза в год выполнять исследование 17-ОНП, тестостерона, андростендиона.

Синдром Иценко–Кушинга (эндогенный гиперкортицизм)

Под эндогенным гиперкортицизмом понимается гиперпродукция кортизола, которая в 80–85% случаев связана с АКТГ-секретирующей опухолью гипофиза (болезнь Иценко–Кушинга), в 10–20% случаев — с первичной патологией надпочечников и в 5–10% случаев — внегипофизарной продукцией АКТГ опухолевого происхождения [24]. Распространенность болезни Иценко–Кушинга составляет 39,1 случая на 1 млн.

Диагностика эндогенного гиперкортицизма. У пациенток с болезнью Иценко–Кушинга часто встречается

ся повышенная прибавка массы тела с неравномерным отложением жировой подкожной клетчатки, отечность лица, артериальная гипертензия, мышечная слабость, стрии на животе, плечах, бедрах. Кроме того, учитывая, что при болезни Иценко–Кушинга развивается гиперандрогения, наблюдаются акне, гирсутизм, нарушение менструального цикла по типу олиго-, опсо- или аменореи, снижение либидо, бесплодие.

Лабораторная диагностика эндогенного гиперкортицизма включает проведение двух тестов: сначала выполняется определение кортизола в слюне, собранной в 23:00, после чего пациентка принимает 1 мг дексаметазона; затем утром выполняется забор крови для определения уровня кортизола в сыворотке. При наличии дискордантных показателей проведенных тестов необходимо определить показатели свободного кортизола в суточной моче и кортизола в крови вечером. При отрицательных тестах диагноз может быть исключен.

При установлении диагноза эндогенного гиперкортицизма необходимо выполнить исследование уровня АКТГ. При показателях АКТГ ниже 10 пг/мл в утренние часы следует провести мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) надпочечников [25]. Кроме этого, всем пациенткам при подозрении на АКТГ-зависимый гиперкортицизм рекомендована магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Лечение эндогенного гиперкортицизма. При лечении болезни Иценко–Кушинга необходимо купировать или снизить выраженность клинических симптомов; нормализовать уровень кортизола и его циркадного ритма; удалить, уменьшить опухоль и/или стабилизировать рост опухоли; сохранить гормональную функцию гипофиза при минимальном риске рецидива.

Всем больным с впервые диагностированной болезнью Иценко–Кушинга необходимо рекомендовать проведение эндоскопической транснадзальной аденомэктомии [26]. В случае неэффективности хирургического лечения повторная операция показана не ранее чем через 6 мес. [27].

В настоящее время в России единственным официально зарегистрированным препаратом для лечения болезни Иценко–Кушинга является пасиреотид — мультилигандный аналог соматостатина для инъекционного применения, представляющий собой циклогексапептид, который рекомендован для лечения болезни Иценко–Кушинга у лиц старше 18 лет при неэффективности или невозможности проведения нейрохирургического лечения. Пасиреотид применяется в начальной дозе от 600 мкг два раза в сутки подкожно. При недостаточном снижении показателей кортизола в суточной моче возможна коррекция дозы каждые 3 мес. с шагом в 300 мкг в сторону увеличения. Назначение пасиреотида должно сопровождаться контролем углеводного обмена, а также уровня печеночных ферментов, тиреотропного гормона и интервала QT на ЭКГ.

В качестве нерегламентированных (off-label) лекарственных препаратов в лечении болезни Иценко–Кушинга ряд авторов рекомендует использовать каберголин

(при неэффективности нейрохирургического лечения вне зависимости от исходного уровня пролактина), мифепристон и блокаторы стероидогенеза (при подготовке к нейрохирургическому лечению у пациенток с тяжелым течением заболевания) [28]. Учитывая, что использование данных лекарственных препаратов в лечении болезни Иценко–Кушинга официально не регламентировано, необходимо обсуждение этого вопроса с пациенткой. Лучевая терапия показана больным при неэффективности нейрохирургического лечения [29].

В случае неэффективности представленных выше методов или невозможности их проведения либо крайне тяжелом течении заболевания рекомендуется выполнить двухстороннюю адреналэктомию [30].

Рак коры надпочечника (адренокортикальный рак)

Еще одним заболеванием, которое может сопровождаться гиперандрогенией, является адренокортикальный рак. Рак коры надпочечника — это злокачественное заболевание, которое характеризуется поздним выявлением, агрессивностью клинического течения и неблагоприятным лечебным прогнозом [31]. Средний возраст пациентов составляет 50–60 лет. Имеется гендерное различие в заболеваемости — женщины болеют чаще, чем мужчины, — соотношение составляет 2,5:1.

В патогенезе адренокортикального рака ключевую роль играют генетические мутации, которые в большинстве случаев возникают спонтанно в клетках коры надпочечника, приводя к спорадическим случаям заболевания. Кроме того, рак коры надпочечника может наблюдаться в рамках ряда наследственных синдромов: Ли–Фраумени, Линча, множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, синдроме Гарднера.

Согласно рекомендациям Американского объединенного комитета по раку (AJCC), Союза международного контроля над раком (UICC) 8-го пересмотра (2017) и Европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников (ENSAT), в зависимости от критериев TNM принято выделять 4 стадии опухолевого процесса [32, 33].

Диагностика адренокортикального рака. Разнообразие жалоб у пациенток с адренокортикальным раком зависит от характера опухолевого процесса. Могут отмечаться признаки гиперкортицизма, гиперальдостеронизма, гиперандрогении, гиперэстрогемии, а именно: общая, мышечная слабость, асимметричное ожирение, артериальная гипертензия, «матронизм», стрии, снижение либидо, гипергликемия, гирсутизм, акне, нарушения менструального цикла. При гормонально-неактивном раке коры надпочечника отмечаются неспецифические жалобы на боли в области живота, пояснице. Кроме того, необходимо отметить, что у 10–15% больных жалобы отсутствуют, а адренокортикальный рак впервые диагностируется в качестве инциденталомы.

При проведении физикального обследования при больших размерах опухоль может определяться пальпаторно. Возможно наличие лихорадки в связи с некрозом опухоли. Могут быть признаки метастазирования в пе-

чень, легкие, кости. В рамках лабораторной диагностики рекомендуется в утренние часы на фоне приема 1 мг дексаметазона с целью верификации гиперкортицизма проводить исследование уровня общего кортизола в крови. В случае отсутствия физиологического подавления уровня кортизола необходимо выполнить оценку показателей АКГГ в крови в утренние часы.

При наличии клинических признаков гиперандрогении следует проводить комплексное определение концентрации стероидных гормонов в крови: ДГЭА-С, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона, тестостерона, эстрадиола, 11-дезоксикортикостерона.

Выполняется КТ с контрастным усилением либо МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Если опухоль надпочечника не превышает 4 см, то рекомендуется провести позитронную эмиссионную томографию с 18-фтордезоксиглюкозой, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). При этом высокая метаболическая активность (SUV более 3) является вероятным признаком злокачественного патологического процесса. Для исключения возможного метастазирования осуществляют МСКТ легких, МРТ головного моз-

га, а также скинтиграфию костей всего тела или 18ФДГ-ПЭТ/КТ.

Лечение аденокортикального рака. Всем пациенткам с аденокортикальным раком необходимо проводить хирургическое лечение, которое основывается на следующих принципах: выполнение радикальной адреналэктомии в пределах здоровых тканей; при удалении следует сохранить целостность капсулы опухоли; при инвазии опухоли в окружающие органы и структуры требуется выполнить комбинированную адреналэктомию; проведение лимфодиссекции в аортокавальной зоне и зоне ворот почки; при опухолевом тромбозе проводится тромбэктомия; в послеоперационном периоде пациентам назначается заместительная терапия надпочечниковой недостаточности.

При наличии у пациентки аденокортикального рака прогноз зависит от стадии заболевания: пятилетняя выживаемость при I стадии составляет 70–80%, при II стадии — 60–70%, при III стадии — 20–40%, при IV стадии — 0–10% соответственно, общая пятилетняя выживаемость без учета стадийности находится в пределах 16–38% [34].

Дифференциальная диагностика патологии, ассоциированной с гиперандрогенией

Патология	Клинические проявления	Физикальное обследование	Лабораторная диагностика	Лучевая диагностика
Синдром поликистозных яичников	Нарушение менструального цикла (олиго-, аменорея), бесплодие	Гирсутизм, акне, алопеция, черный акантоз, увеличение ИМТ и ОТ	Увеличение уровня свободного тестостерона, индекс HOMA-IR > 3,9, индекс Caro < 0,33	УЗИ: 20 и более фолликулов диаметром 2–9 мм в любом из яичников и/или увеличение объема любого из яичников > 10 см ³ ; ановуляция
Врожденная дисфункция коры надпочечников	Позднее менархе, нарушение менструального цикла (олиго-, опсо- или аменорея), бесплодие, невынашивание беременности, мышечная слабость	Нарушение дифференцировки наружных половых органов (при классической форме); гирсутизм, акне, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, макроваскулярные осложнения, ретинопатия	Повышение уровня 17-ОНР более 300 нмоль/л (более 100 нг/мл)	—
Эндогенный гиперкортицизм	Нарушение менструального цикла (олиго-, опсо- или аменорея), снижение либидо, бесплодие	Акне, гирсутизм, диспропорциональное ожирение, отечность лица, артериальная гипертензия, мышечная слабость, стрии на животе, плечах, бедрах, признаки энцефалопатии	Дискордантность показателей кортизола при проведении пробы с дексаметазоном, повышение уровня кортизола в суточной моче, в сыворотке крови вечером	- МРТ головного мозга с целью исключения АКГГ-зависимого гиперкортицизма; - УЗИ или МСКТ надпочечников с целью исключения объемных образований или крупноузловой гиперплазии; - при подозрении на АКГГ-эктопированный синдром — МСКТ или МРТ органов грудной клетки, средостения, брюшной полости, малого таза; - денситометрия для исключения остеопороза
Аденокортикальный рак	Общая, мышечная слабость, снижение либидо, нарушения менструального цикла, боли в области живота, пояснице	Гирсутизм, акне, асимметричное ожирение, артериальная гипертензия, «матронизм», стрии	Лабораторные признаки гиперкортицизма, гиперальдостеронизма, гиперандрогении, гиперэстрогемии	КТ с контрастным усилением, либо МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой

В таблице представлена дифференциальная диагностика основных патологических процессов, сопровождающихся повышением уровня андрогенов у женщин.

Заключение

Таким образом, синдром гиперандрогении характерен для целого ряда патологических процессов, возникающих у женщин.

Поскольку данный синдром является междисциплинарной проблемой, ведение пациенток с синдромом гиперандрогении требует взаимодействия врачей различных специальностей — гинекологов, терапевтов, эндокринологов, хирургов, нейрохирургов, онкологов, рентгенологов. В свою очередь, своевременная диагностика и адекватное лечение пациенток при выявлении признаков гиперандрогенизма влияют не только на качество жизни и фертильность, но и нередко на продолжительность жизни пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Berman J., Almeida F., Jolin J., Raz S., Chaudhuri G., Gonzalez-Cavadi N.F. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil. Steril.* 2003;79(4):925–931. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04923-3
- Traish A.M., Kim S.W., Stancovic M., Goldstein I., Kim N.N. Testosterone increase blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina. *J. Sex. Med.* 2007;4(3):609–619. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00491.x
- Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil. Steril.* 2002;77(4):34–41. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)02968-0
- Pluchino N., Carmignani A., Cubeddu A., Santoro A., Cela V., Errasti T. Androgen therapy in women: for whom and when? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013;288(4):731–737. DOI: 10.1007/s00404-013-2969-7
- Tan R.S., Teoh S.H. Testosterone use in women: how safe is it? *Curr. Drug Saf.* 2013;8(2):120–127. DOI: 10.2174/1574886311308020005
- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин. *Доктор.Ру. Гинекология эндокринология.* 2015;115(14):59–64. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Tishova Yu.A., Vorslov L.O. Testosterone Functions in Women. General and Age-Specific Endocrine Functions of Testosterone in Women. *Doctor.Ru Gynecology Endocrinology.* 2015;115(14):59–64. (In Russian)]
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004;19(1):41–47. DOI: 10.1093/humrep/deh098
- Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2018;110(3):364–379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
- Зайдиева З.С., Уруймагова А.Т. Синдром поликистозных яичников: современные представления патогенеза, диагностики и лечения. *Медицинский совет.* 2021;(13):102–111. [Zaydiyeva Z.S., Uruymagova A.T. Polycystic ovarian syndrome: current understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(13):102–111. (In Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-13-102-111
- Захаров И.С., Букреева Е.Л. Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции. *Гинекология.* 2018;20(1):35–38. [Zakharov I.S., Bukreeva E.L. Oxidative stress in the syndrome of polycystic ovaries: prognostic value, correction possibilities. *Gynecology.* 2018;20(1):35–38. (In Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696.20.1.35-38
- Neven A.C.H., Laven J., Teede H.J., Boyle J.A. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin. Reprod. Med.* 2018;36(1):5–12. DOI: 10.1055/s-0038-1668085
- 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
- Laue M., Kamboj A., Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl. Pediatr.* 2017;6(4):300–312. DOI: 10.21037/tp.2017.09.08
- Randeva H.S., Tan B.K., Weickert M.O., Lois K., Nestler J.E., Sattar N., Lehnert H. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.* 2012;33(5):812–841. DOI: 10.1210/er.2012-1003
- Carvalho M.J., Subtil S., Rodrigues Â., Oliveira J., Figueiredo-Dias M. Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019;243:125–132. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.011
- Meczekalski B., Pérez-Roncero G.R., López-Baena M.T., Chedraui P., Pérez-López F.R. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(4):289–293. DOI: 10.1080/09513590.2020.1730794
- Wen Y., Wu X., Peng H., Li C., Jiang Y., Su Z., Liang H., Liu J., He J., Liang W. Breast cancer risk in patients with polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021;185(3):799–806. DOI: 10.1007/s10549-020-05973-z
- Rosenfield R.L. The Polycystic Ovary Morphology-Polycystic Ovary Syndrome Spectrum. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015;28(6):412–419. DOI: 10.1016/j.jpag.2014.07.016
- Jeanes Y.M., Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr. Res. Rev.* 2017;30(1):97–105. DOI: 10.1017/S0954422416000287
- Teede H., Misso M., Tassone E.C., Dewailly D., Ng E.H., Azziz R., Norman R.J., Andersen M., Franks S., Hoeger K., Hutchison S., Oberfield S., Shah D., Hohmann F., Ottey S., Dabadghao P., Laven J.S.E. Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019;30(7):467–478. DOI: 10.1016/j.tem.2019.04.006
- Sova H., Unkila-Kallio L., Tiitinen A., Hippeläinen M., Perhentupa A., Tinkanen H., Puukka K., Bloigu R., Pilttonen T., Tapanainen J.S., Morin-Papunen L. Hormone profiling, including anti Müllerian hormone (AMH), for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and characterization of PCOS phenotypes. *Gynecol. Endocrinol.* 2019;35(7):595–600. DOI: 10.1080/09513590.2018.1559807
- Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Ужегова Ж.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. *Consilium Medicum.* 2016;18(4):8–19. [Melnichenko G.A., Troshina E.A., Molashenko N.V., Sazonova A.I., Uzhegova Zh.A. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. *Consilium Medicum.* 2016;18(4):8–19. (In Russian)]
- Lesma A., Bocciardi A., Corti S., Chiumello G., Rigatti P., Montorsi F. Sexual function in adult life following Passerini-Glazel feminizing genitoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Urol.* 2014;191(1):206–211. DOI: 10.1016/j.juro.2013.07.097
- Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. М., ГЭОТАР-Медиа, 2012:64. [Marova E.I., Arapova S.D., Belaya Zh.E. Bolezny Itsenko-Kushinga: klinika, diagnostika, lechenie. M., 2012:64. (In Russian)]
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии.* 2012;58(4):35–41 [Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Current views of the screening and diagnostics of endogenous hypercorticism. *Problems of endocrinology.* 2012;58(4):35–41. (In Russian)]
- Bertagna X., Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery.

- Clinical Endocrinology Metabolism*. 2013;98(4):1307–1318. DOI: 10.1210/jc.2012-3200
27. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Надеждина Е.Ю. Повторная трансфеноидальная аденомэктомия при рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко–Кушинга. *Нейрохирургия*. 2014;(2):49–53. [Grigoriev A.J., Azizian V.N., Ivashenko O.V., Nadezhkina E.J. The repeated transsphenoidal adenomectomy because of relapse and persistent course of Itsenko–Kushing disease. *Russian journal of neurosurgery*. 2014;(2):49–53. (In Russian)]. DOI: 10.17650/1683-3295-2014-0-2-49-53
 28. Gadelha M.R., Neto L.V. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. *Clinical Endocrinology*. 2014;80(1):1–12. DOI: 10.1111/cen.12345
 29. Ding D., Starke R., Sheehan J. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *Neurooncol*. 2014;117(3):445–457. DOI: 10.1007/s11060-013-1262-8
 30. Morris L.F., Harris R.S., Milton D.R., Waguespack S.G., Habra M.A., Jimenez C., Vassilopoulou-Sellin R., Lee J.E., Perrier N.D., Grubbs E.G. Impact and timing of bilateral adrenalectomy for refractory adrenocorticotrophic hormone — dependent Cushing's syndrome. *Surgery*. 2013;154(6):1174–1183. DOI: 10.1016/j.surg.2013.06.017
 31. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Райхман А.О., Кузнецов Н.С., Жуков Н.В., Бокхян В.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(2):51–67. [Melnichenko G.A., Stilidi I.S., Alekseev B.Y., Gorbunova V.A., Beltsevich D.G., Raikhman A.O., Kuznetsov N.S., Zhukov N.V., Bokhyan V.Yu. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):51–67. (In Russian)]. DOI: 10.14341/probl201460251-67
 32. Adrenal Cortical Carcinoma. In: Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours* (8th edition). Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.
 33. Fassnacht M., Dekkers O., Else T., Baudin E., Berruti A., de Krijger R., Haak H., Mihai R., Assie G., Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur. J. Endocrinol*. 2018;179(4):G1–G46. DOI: 10.1530/EJE-18-0608
 34. Pommier R.F., Brennan M.F. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery*. 1992;112(6):963–970.

Поступила 03.03.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Захаров Игорь Сергеевич (Zakharov Igor S.) — д-р мед. наук, доцент, кафедра и клиника акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова МО РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>

Шмидт Андрей Александрович (Schmidt Andrey A.) — канд. мед. наук, доцент, начальник кафедры и клиники акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова МО РФ, <https://orcid.org/0000-0002-9848-4714>
Бескровный Сергей Васильевич (Beskovnyy Sergej V.) — канд. мед. наук, доцент кафедры и клиники акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова МО РФ, заслуженный врач РФ, <https://orcid.org/0000-0002-4346-9170>

Абашин Виктор Григорьевич (Abashin Victor G.) — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, полковник медицинской службы запаса, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, <https://orcid.org/0000-0002-8199-5315>