

DOI: 10.38095/2181-466X-20221032-16-19

УДК 618.11: 616.45: 577.175.62

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОГО ГЕНЕЗА

Г. Д. Азизова., М. М. Асатова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: нарушение менструальной функции, врожденная дисфункция коры надпочечников, бесплодие, гипеандрогения, гирсутизм.

Таянч сўзлар: ҳайз циклининг бузилиши, туғма буйрак усти беши дисфункцияси, бепуштлиқ, гипеандрогения, гирсутизм.

Key words: menstrual dysfunction, congenital adrenal cortex dysfunction, infertility, hypoandrogenism, hirsutism.

На основании распространенности гирсутизма преимущественно в области поясницы и внутренней поверхности бедра, позднее начало менархе, вместе с тем по данным УЗИ исследуемых женщин средний объем яичников не увеличен и количество антральных фолликулов не превышало 6-8 шт., а также повышенных значений свободного тестостерона, ДГЭАС в крови и повышение значений 17-ОН-прогестерона, можно заподозрить надпочечниковый генез гипеандрогении, но для подтверждения гипотезы, целесообразно проведение генетического исследования.

БУЙРАК УСТИ БЕЗИ ГЕНЕЗИДАГИ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ КУЗАТИЛГАН АЁЛЛАРДА ТУХУМДОНЛАРНИНГ ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Г. Д. Азизова, М. М. Асатова

Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Гирсутизм белгиларининг асосан бел ва соннинг ички юзасида тарқалишига асосланиб, ҳайз кўришининг кеч бошланиши, текширилаётган аёлларнинг ультратовуш текширувига кўра, тухумдоннинг ўртача ҳажми нормага караганда катталашмайди ва антрал фолликулалар сони 6-8 донадан ошмайди, шунингдек, қонда эркин тестостерон, ДГЭАС ва 17-ОН-прогестерон кўрсаткичларининг ошиши, буйрак усти беши генезидаги гипеандрогенияга шубҳа қилиш мумкин, аммо гипотезани тасдиқлаш учун генетик тадқиқот ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

FEATURES OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE OVARIES IN WOMEN WITH ADRENAL HYPERANDROGENISM

G. D. Azizova, M. M. Asatova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology, Tashkent, Uzbekistan

Based on the prevalence of hirsutism mainly in the lumbar region and the inner surface of the thigh, the onset of menarche is late, however, according to the ultrasound data of the studied women, the average volume of the ovaries is not increased and the number of antrals follicles doesn't exceed 6-8 pieces, as well elevated values of free testosterone, DHEAS in the blood and an increase in the values of 17-OH-progesterone, one can suspect the adrenal genesis of hyperandrogenism, but to confirm the hypothesis, it is advisable to conduct a genetic study.

Введение. В последние годы проблема восстановления репродуктивного здоровья женщины приобретает не только медицинскую, но и социальную значимость. Увеличилась частота различных по генезу гипеандрогенных синдромов в структуре не только ановуляторного бесплодия, но и ранних потерь беременности [1,3].

Гипеандрогения является одним из самых распространенных гормональных нарушений, наблюдающихся у 5–20 % женщин репродуктивного возраста у 35–41 % женщин, страдающих бесплодием [1,12].

Данные о частоте встречаемости неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (НФ ВГКН) широко варьирует в различных этнических группах и составляет среди европейцев 1:1000, латиноамериканцев 1:53 [2,7]. Во многом это связано с трудностями идентификации источника и механизмов избыточной секреции андрогенов в женском организме. Принято считать что, НФ ВГКН является наиболее распространенным аутосомно-рецессивным эндокринным заболеванием с частотой встречаемости от 1:25 до 1:10 в общей популяции женского населения [9].

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) традиционно считалась одной из причин нарушения репродуктивного здоровья [10,11]. По данным Witchel S.F. [11] при гиперандрогении надпочечникового генеза частота нарушения менструальной функции составляет 54,7%, частота невынашивания беременности может достигать 25%, нарушение функции яичников в виде ановуляции, приводящей к бесплодию 12%. До настоящего времени нет четких критериев данного заболевания и проведения дифференциально-диагностических исследований с другими гиперандрогенными состояниями, позволяющим идентифицировать механизм формирования нарушений репродуктивной функции [12].

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) является распространенным аутосомно-рецессивным расстройством, характеризующимся избытком андрогенов [6,7]. Наиболее распространенная форма обусловлена дефицитом 21-гидроксилазы, связанным с мутациями в CYP21A2 ген, который расположен в хромосоме 6p21 [4]. Клинические особенности, связанные с нарушением стероидогенеза надпочечников, представляют собой клинический спектр, отражающий последствия конкретных мутаций. При неклассических, малозаметных нарушениях стероидогенеза надпочечников диагностические процедуры часто утомительны и требуют тщательного анализа. Даже если многие из этих расстройств проявляются в раннем детстве, их клинические проявления слабо выражены и прогрессируют в период полового созревания [5,8]. Актуальным является определение источников избыточной секреции андрогенов, что позволит выделить различные клинко-патогенетические формы способствующие повышению эффективности терапии, направленной на восстановление репродуктивного здоровья.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи клинических и гормональных параметров у женщин с гиперандрогенией надпочечникового генеза и с нарушением репродуктивной функции.

Материал и методы. За период с 2020 по 2021 гг. обследовано 42 женщины с клиническими проявлениями ГА и нарушением репродуктивной функции, обратившихся в консультативную поликлинику РСНПМЦ акушерства и гинекологии МЗ РУз.

Методы исследования включали:

- Сбор анамнестических сведений
- Общеклиническое обследование (объективный осмотр, расчет гирсутного числа по шкале Ферримана-Галлвея, а так же расчет индекса массы тела (ИМТ).
- Ультразвуковое исследование матки и яичников и щитовидной железы
- Гормональное обследование (пролактин, ЛГ, ФСГ, ТТГ, Т4св., 17-ОН- прогестерон, ДГЭАС).

Ультразвуковое (УЗ) исследование проведено на УЗ аппарате экспертного класса MindrayDC-70 с чувствительностью датчика 7,5 МГц, предпочтение отдавали трансвагинальному доступу. Регулярно менструирующих больных обследовали в раннюю фолликулярную фазу (3-5 дни цикла), а пациенток с опсо-/аменореей - в день обращения или на 3-5 день индуцированного кровотечения после гестагенного теста. Проводился подсчёт фолликулов как в продольном, поперечном, так и в переднезаднем сечениях яичников, объём яичников, средний размер фолликулов, измеренный в трёх срезах и индекс соотношения площади стромы к площади яичника. Гормональное исследование проводили на иммуноферментном анализаторе Mindray 96 MR-96A Китай 2014 г.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась общепринятыми методами с использованием персонального компьютера, программ MicrosoftWord 2016, Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе проведенных исследований проанализированы анамнез заболевания, показатели объективного и антропометрического исследования, проведено ультразвуковое исследование матки и яичников, щитовидной железы. Возраст обследованных женщин варьировал от 18 до 35 лет, что в среднем составил $25,8 \pm 3,28$ года. Основными жалобами были НМЦ в виде олиго- или опсоменореи, отсут-

ствии наступления или невынашивание беременности, акне, избыточное оволосенение, выпадение волос.

Нарушение менструального цикла (НМЦ) отмечено у 28 (66,6 %) больных в виде олиго- и опсоменореи, гиперполименореи - у 2 (4,76 %), хроническая ановуляция – у 18 (42,8%) и аменорея у 4 (9,5%). Позднее менархе после 15-16 лет отмечали у 26 (62%) женщин. Из числа обследуемых женщин бесплодие наблюдали у 10 (24%), привычное невынашивание беременности у 20 (47,6%), вульгарные угри наблюдали у 29 (69%) больных и у большинства появлялись одновременно с нарушением менструального цикла. Однако у 5 (12%) женщин возраст появления гирсутизма опережал возраст менархе, что может указывать на наличие гиперандрогенемии в допубертатном периоде вследствие врожденного ферментного дефекта синтеза андрогенов надпочечниками. Гирсутизм обнаружен у 37 (88%) больных, из них умеренный гирсутизм обнаружили у 25 (59,5%) участниц, выраженный гирсутизм выявили у 12 (28,6%) пациенток, с преимущественным распределением в области поясицы и внутренней поверхности бедра.

Из общего количества обследованных больных избыток массы тела встречался относительно редко - у 7 (16,6%) женщин, у 33 (78,57%) - нормальный вес тела с ИМТ - $23,11 \pm 0,14$ и у 2 (4,76%) - дефицит массы тела со средним ИМТ - $18,1 \pm 0,11$.

При ультразвуковом исследовании у 35 (83,3%) исследуемых женщин увеличение объема яичников не наблюдалось, средний объем яичников составлял $9,2 \pm 0,4$ см³, ячеистой структуры и количество фолликулов не превышало 6-8 шт., диаметром от 4 -12 мм.

При УЗИ исследовании щитовидной железы у всех участниц обнаружили нормальные размеры щитовидной железы, без эхопатологии.

При гормональном исследовании больных не было выявлено повышение уровня ЛГ, в среднем показатели ЛГ составил $3,8 \pm 1,0$ мМЕ/мл (в норме фолликулярную фазу 0,9-15 мМЕ/мл) и соотношение коэффициента ЛГ/ФСГ составило 1,2. У большинства исследуемых женщин концентрация пролактина в крови была в норме и в среднем составила $407,8 \pm 228,4$ мМЕ/мл.

Что же касается тиреоидного статуса - уровень тиреотропного гормона в среднем равнялся $2,96 \pm 0,27$ мМЕ/мл, уровни свободного Т4 были в пределах нормальных величин $1,1 \pm 0,04$ нг/мл. В наших исследованиях прослеживается повышение концентрации свободного тестостерона у 39 (93%) пациенток в среднем составил $5,7 \pm 0,3$ нг/мл (в норме 0-4,1), концентрация ДГЭАС в крови показал у 35 (83,3%) выше нормативных величин и в среднем составила $5,8 \pm 2,95$ при норме 0,8-3,9 мкг/мл. У подавляющего большинства пациенток уровень 17-ОН-прогестерон был выше нормальных значений и в среднем составил $5,8 \pm 2,8$ нмоль/л при норме 0,2-2,4 нмоль/л.

На основании распространенности гирсутизма преимущественно в области поясицы и внутренней поверхности бедра, позднее начало менархе, вместе с тем по данным УЗИ исследуемых женщин средний объем яичников был в норме и количество антральных фолликулов не превышало 6-8 шт., а также повышенных значений свободного тестостерона, ДГЭАС в крови и повышение значений 17-ОН-прогестерона, нами была выдвинута гипотеза о возможном надпочечниковом генезе выявленной ГА, что созвучно с данными российских ученых Молашенко Н. В., Сазонова А., которые считают критерием диагностики дисфункции коры надпочечников является значимое повышение базального уровня 17-ОН-прогестерона.

Вывод. Таким образом, результаты проведенного исследования дают возможность определиться с рядом характерных особенностей, как клинической симптоматики, так и гормональных исследований у пациенток с ГА надпочечникового генеза. Приоритетным направлением в поиске диагноза, позволяющего определиться с источником гиперсекреции андрогенов является оценка клинико-anamnestических данных. Такие доступные параметры как начало менархе, особенности распределения и оценка гирсутизма позволяет определиться со спектром необходимых гормональных исследований. При наличии повышенных

показателей тестостерона, 17- ОПН, можно заподозрить надпочечниковый генез гиперандрогении, но для подтверждения гипотезы, целесообразно проведение генетического исследования.

Использованная литература:

1. Азизова Г.Д., Асатова М.М. Этапы диагностического поиска нарушений репродуктивной функции у пациенток с гиперандрогенией различного генеза // Журнал Новый день в медицине-2021г.-3(35/1). С.308-312.
2. Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J.S.E., et al. (2016) Polycystic Ovary Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>
3. Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, von Döbeln U, Ritzén M, Wedell A, et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *LancetDiabetesEndocrinol.* (2013) 1:35–42. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70007-X
4. Lekarev O, New MI. Adrenal disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin EndocrinolMetab.* (2011) 25:959–73. doi: 10.1016/j.beem.2011.08.004
5. Simonetti L, Bruque CD, Fernández CS, Benavides-Mori B, Delea M, Kolomenski JE, et al. CYP21A2 mutation update: Comprehensive analysis of databases and published genetic variants. *Hum Mutat.* (2018) 39:5–22. doi: 10.1002/humu.23351
6. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* (1985) 37:650–67.
7. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* (2003) 349:776–88. doi: 10.1056/NEJMra021561
8. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *EndocrinolMetabClin North Am.* (2015) 44:275–96. doi: 10.1016/j.ecl.2015.02.002
9. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J ClinEndocrinolMetab.* (1995) 80:2322–9. doi: 10.1210/jc.80.8.2322
10. Wilson RC, Nimkarn S, Dumic M, Obeid J, Azar MR, Azar M, et al. Ethnic-specific distribution of mutations in 716 patients with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab.* (2007) 90:414–21. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.12.005
11. Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* (2010) 2010:625105. doi: 10.1186/1687-9856-2010-625105
12. Witchel SF. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Steroids.* (2013) 78:747–50. doi: 10.1016/j.steroids.2013.04.010