

УДК 616.453-008.61:612.61/62:618.3

СЕМЕНЮК Л.М., ЯРОЦЬКИЙ М.Є.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації  
ендокринних органів і тканин МОЗ України

## ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОРГАНІЗМУ ЖІНОК З РІЗНИМИ ФОРМАМИ НАДНИРНИКОВОЇ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ ТА НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ В АНАМНЕЗІ

*Основними причинами посилення синтезу андрогенів у надниркових залозах є генетично обумовлений дефіцит ферментів стероїдогенезу, та порушення нейроендокринної регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-яєчникової системи при метаболічному синдромі. У більшості випадків СПКЯ формується як третинний рівень ураження при не діагностованій (некласичній) вродженій наднирниковій дисфункції, найчастіше - за типом дефіциту 21-гідроксилази. Знання особливостей етіопатогенезу гіперандрогенії при наднирниковій формі домінування андрогенів дозволить більш індивідуально провести корекцію гормонального профілю жінок на прегравідарному етапі і забезпечити оптимальні умови для розвитку вагітності.*

**Ключові слова:** гіперандрогенія, метаболічний синдром, СПКЯ, невиношування вагітності.

Гіперандрогенію називають хворобою століття, на яку страждає близько 10% жінок репродуктивного віку, при цій патології порушується процес секреції та метаболізму андрогенів [1,2]. При гіперандрогенії наднирникового генезу невиношування вагітності складає близько 30%, клінічним маркером вважається вагітність, що не розвивається [3]. На сьогодні єдиної уніфікованої схеми патогенезу гіперпродукції андрогенів у наднирниках не існує. Основними причинами посилення синтезу андрогенів у надниркових залозах є генетично обумовлений дефіцит ферментів стероїдогенезу, зокрема при вродженій дисфункції кори надниркових залоз (ВДКН), порушення нейроендокринної регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-яєчникової системи при метаболічному синдромі (МС) [3,4]. Особливої уваги заслуговує надлишкова продукція андрогенів у надниркових залозах у хворих з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). При цьому відзначається, що більш ніж у 50% пацієток з СПКЯ фіксується підвищений рівень 17-гідроксипрогестерону (17-ОНП) і дегідроепіандростерона-сульфату (ДГЕА-С) - андрогенів, переважно синтезованих в надниркових залозах, [2,10]. Існує гіпотеза, що причиною гіперандрогенії у деяких пацієток з нормальною масою тіла з СПКЯ є посилення стероїдогенезу шляхом активації цитохрому P450c17 альфа - ключового в біосинтезі андрогенів, який відбува-

ється за єдиним механізмом, як в яєчниках, так і в надниркових залозах [3, 9]. Таким чином, «ізолювана» НГА спостерігається не так часто.

### Мета дослідження

Дослідити особливості гормонального забезпечення організму жінок з різними формами надниркової гіперандрогенії та невиношуванням вагітності в анамнезі.

### Матеріал і методи дослідження

Обстежені 430 жінок у віці від 18 до 36 років (середній вік  $25,7 \pm 5,9$  року) з симптомами домінування андрогенів: дерматопатією та/або наявністю біохімічних показників гіперандрогенії. Вагітності в анамнезі мали 79,1% (n=340), у 67,7% (n=277) відзначалося звичне невиношування вагітності. Всім пацієткам проводилося комплексне обстеження, що включало оцінку антропометричних даних, визначення індексу маси тіла (ІМТ), визначення гірсутного числа за шкалою Феррімана-Голлвея; ультразвукове (УЗД) органів малого тазу виконували на апараті АЛОКА-НІТАСНІ вагінальним датчиком 5,5 мГц; дослідження концентрації гормонів у сироватці крові визначали в біохімічній лабораторії УНПЦХ-ТЕОіТ. Визначали рівні 17ОНП, загального тестостерону (Т), сексстероїдзв'язувального глобуліну (ССЗГ), ДЕАС, пролактину і ТТГ в сироватці крові методом хемілюмінесцентного імуноаналізу. Для диференціювання

джерел надлишку андрогенів у жінок (кора надниркових залоз або гонади) проводилася пробна терапія дексаметазоном в дозах 0,25 - 0,5 мг на добу протягом 2 тижнів, або велика дексаметазонова проба за стандартною загальноприйнятною методикою). Критерієм відбору було зниження рівня стероїдів більш ніж на 30% у порівнянні з вихідним.

### Результати дослідження та їх обговорення

Критеріями неklasичних форм ВДКН у жінок репродуктивного віку служили: малі клінічні ознаки гіперандрогенії, підвищений рівень хоча б одного з андрогенів (17-ОНП, ДЕАС, тестостерон) при нормальному рівні кортизолу. Підтвердженням надниркового походження гіперандрогенії були підвищення 17-ОНП, ДЕАС, тестостерону в пробах з дексаметазоном. До основної групи було включено 82 жінки, які пройшли всі етапи обстеження, мали репродуктивні втрати в анамнезі та виявили зацікавленість в прегравідарній підготовці. В якості групи контролю (n=30) були здорові жінки, визначення гормонального профілю у яких проводилося при підготовці до материнства. Варіант з підвищенням тільки ДЕАС можна вважати проявом ВДКН зі зниженою активністю 11 $\beta$ -гідроксилази, варіант зі зниженим рівнем тестостерону і підвищеним 17-ОНП - проявом недостатності 3 бета-гідроксистероїддегідрогенази, а варіант з підвищенням тільки 17-оксипрогестерону - найпоширенішого варіанту ВДКН - недостатності 21-гідроксилази. Ізольоване підвищення тестостерону можливо в принципі і при дефіциті 21-гідроксилази, і при дефіциті 11 $\beta$ -гідроксилази. У ході нашого дослідження ми виявили 5 біохімічних варіантів стероїдного дисбалансу у жінок з ВДКН, причому форми з підвищенням тестостерону або ДЕАС вище верхньої межі норми, склали (n=20) 24,3%. Виявлена досить висока частота (n=9) 10,97% біохімічних варіантів ВДКН, при яких у жінок не тільки не підвищений, а навіть знижений рівень тестостерону. Це пояснює складність діагностики неklasичних форм ВДКН: традиційно будь-які вірильні прояви, які пов'язуються з високим тестостероном, але не з ДЕАС або 17-ОНП. Виявлення нормального рівня тестостерону або ДЕАС в межах верхньої межі норми веде до ігнорування дисфункції кори надниркових залоз як першопричини

фертильних розладів, або розцінюється як прояви диспітуїтаризму. Встановлено, що неklasичні надниркові дисфункції часто супроводжуються гіперпролактинемією, причому порівняльний аналіз впливу різних надниркових стероїдів показав: найбільш вагомий внесок у розвиток гіперпролактинемії належить надлишку всіх андрогенів або ж підвищенню 17-ОНП. Було встановлено, що найпоширенішим є дефіцит 21-гідроксилази, його частота склала (n=42) 51,22%. Підвищення рівня будь-якого з перерахованих гормонів, а також зниження тестостерону при підвищенні 17-ОНП та / або ДЕАС чи не суперечить діагнозу ВДКН, а може служити лише вказівкою на більш рідкісну форму надниркової гіперандрогенії. Вже на цьому етапі обстеження чітко виявлялася зміна рівня прогестерону у обстежених. Прослідковується тенденція у всіх жінок з неklasичними формами ВДКН, незалежно від їх віку та біохімічного варіанту захворювання, що синтез прогестерону чітко знижується щодо медіани контрольної групи, хоча і залишається в межах нижньої межі референтних значень. Рівень естрадіолу не відрізнявся від середніх значень норми для жінок репродуктивного віку. Найбільш демонстративно зниження рівнів прогестерону проявлялося при підвищенні 17-ОНП і в групі з підвищенням 17-ОНП, ДЕАС і тестостерону (p<0,05). Виявлений феномен відносної недостатності прогестерону слід розглядати як біохімічний маркер неповноцінної лютеїнової фази циклу в умовах надлишку андрогенів або 17-ОНП, що призводить до вторинного гальмування функції гранульозних клітин яєчників. Для виявлення справжньої глибини пошкодження репродуктивної функції у жінок з неklasичної надниркової дисфункцією проведено визначення рівня гонадотропінів і пролактину по фазах менструального циклу. Визначено незвичайне співвідношення гонадотропінів та відносну гіперпролактинемію, яка закономірно спостерігалася в лютеїнової фазі. Імовірність симптоматичної гіперпролактинемії при гіпотиреозі виключалася, оскільки проводилося контрольне обов'язкове визначення рівнів Т4 загального і ТТГ. Найбільший «пролактиногенний» ефект мали підвищення 17-ОНП (1 і 5 групи). Достовірна гіперпролактинемія в лютеїнової фазі фіксувалася у жінок з ДЕАС, яка просто перевищуючи медіану все ж вкладалася в прийнятні межі

лабораторної норми. У групі хворих з підвищеним рівнем 17-ОНП і зниженим рівнем тестостерону рівень пролактину достовірно не відрізнявся від показників групи з підвищеним 17-ОНП і нормальним тестостероном. Це дозволило нам говорити про провідну роль надлишку 17-ОНП у жінок як стимулятора секреції пролактину. Крім того, уважний аналіз ситуації підвищеного пролактину при низькому рівні тестостерону та / або ДЕАС змусив нас розглянути дещо несподіваний аспект проблеми: яка роль естрогенів, зокрема, 17 $\beta$ -естрадіолу і прогестинів в стимуляції секреції пролактину. Якщо розглядати гіперпролактинемію як наслідок дії естрогенів на головний мозок, то найбільш високий рівень пролактину має відзначатися при гіперандрогенії з підвищенням тестостерону, оскільки в тканинах головного мозку ДЕАС і тестостерон в основному піддаються ароматизації і перетворюються на 17 $\beta$ -естрадіол[4]. Та, за нашими даними, гіперпролактинемія в першу чергу залежить від рівня 17-ОНП, якщо прийняти до уваги тільки надниркові стероїди. Такий підхід пояснює динаміку фізіологічної гіперпролактинемії у вагітних. Відзначимо, що при всіх варіантах неklasичних форм ВДКН спостерігався дисгонадотропізм в лютеїновій фазі (низьке співвідношення ЛГ / ФСГ), проте, за нашими даними, причиною цього є збільшення секреції ФСГ в лютеїновій фазі циклу: секреція ФСГ як правило, достовірно перевищувала граничне нормативне значення і приводила до зниження співвідношення ЛГ / ФСГ, незважаючи на досить високий рівень ЛГ. На нашу думку, 17-ОНП, подібно власне прогестерону, зв'язується рецепторами прогестерону в клітинах, які синтезують гонадотропін-релізінг гормон (GnRH), і викликає активацію секреції гонадотропін-релізінг гормону. Підвищення 17-ОНП носить постійний характер при надниркової дисфункції, тому має місце постійна стимуляція базальної секреції GnRH. Підвищення його базального рівня призводить в основному до прискореного вивільнення ФСГ з гонадотрофів, і лише пікова секреція GnRH в імпульсному режимі здатна ефективно підвищувати ЛГ. Тому і в наших дослідженнях ми відзначили більш значне підвищення ФСГ, ніж ЛГ, у жінок. Збереження (і навіть деяке підвищення) високих абсолютних значень ФСГ в другій фазі циклу є відображенням непригніченої секреції GnRH на-

віть після досягнення максимальної концентрації ЛГ. Одночасне підвищення 17-ОНП з його прогестиновими ефектами і пролактину сприяло формуванню ожиріння, в ряді випадків – у значній мірі. Дисгонадотропізм з наявністю стійкого підвищення ФСГ у лютеїновій фазі циклу був важливим фактором розвитку синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ).

### Висновки

У більшості випадків СПКЯ формується як третинний рівень ураження при недиагностованій (частіше неklasичній) вродженій наднирковій дисфункції.

Провідною етіопатогенетичною ланкою розвитку гіперпролактинемії у цих хворих є хронічне підвищення 17-ОНП, яке у ряді випадків поєднується зі збільшенням продукції корою наднирників ДЕАС і тестостерону.

У відповідь на гіперстимуляцію прогестинами підвищується секреція пролактину і гонадотропінів, формується дисгонадотропізм і гіперпролактинемія, розвивається синдром хронічної ановуляції з морфологічним зміною структури яєчників за типом полікістозу.

Таким чином, консервативна корекція надниркової дисфункції та вторинної гіперпролактинемії на прегравідарному етапі призведе до нормалізації основних параметрів гормонального фону і структурно-функціональних змін в яєчниках, відновленню овуляторного процесу, нормалізації структури ендометрія та його здатності реагувати на циклічні гормональні зміни, та забезпечити адекватні імунно-гормональні зміни на ранніх етапах гестації.

### ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Манухина Е.И., Геворкян М.А., Кузнецова Е.М. Современный взгляд на механизмы нарушений репродуктивной функции у пациенток с гиперандрогенией // Проблемы репродукции. 2011.- № 2.- С. 13-18.
2. Петеркова В.А., Семичева Т.В., Духарева О.В. и др. Диагностика и лечение синдрома гиперандрогении у девочек-подростков. Метод. рекомендации. М 2005; 5—7.



3. *Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S. et al.* Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients // *J ClinEndocrinol Metab* 2004; 89: 2: 453-462.
4. *Dewailly D.* Nonclassic 21-hydroxylase deficiency // *Semin Reprod Med* 2002; 20: 3: 243-248.
5. *Escobar-Morreale H.F., Sanchón R., San Millán J.L.* A prospectivestudy of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2: 527-533.
6. *Moran C., Azziz R., Weintrob N. et al.* Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia // *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 9: 3451-3456.
7. *Speiser P.W., Azziz R., Baskin L.S. et al.* Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J ClinEndocrinol Metab* 2010; 95: 9: 4133-4160.
8. *Unluhizarci K., Kula M., Dundar M. et al.* The prevalence of nonclassic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. The prevalence of non-classic adrenalhyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism // *Gynecol Endocrinol* 2009; 27: 1-5.
9. *Witchel S.F., Azziz R.* Nonclassic congenital adrenal hyperplasia // *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 201-204.
10. *Legro R.S., Arslanian S.A. Ehrmann D.A. et al.* Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98 (12). P. 4565–4592.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ И НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

СЕМЕНЮК Л.Н., ЯРОЦКИЙ Н.Е.

Основными причинами усиления синтеза андрогенов в надпочечниках являются генетически обусловленный дефицит ферментов стероидогенеза и нарушения нейроэндокринной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы при метаболическом синдроме. В большинстве случаев СПКЯ формируется как третичный уровень поражения при недиагностированной (неклассической) врожденной надпочечниковой дисфункции, чаще всего - по типу дефицита 21 -гидроксилазы. Знание особенностей этиопатогенеза гиперандрогении при надпочечниковой форме доминирования андрогенов позволит более индивидуально провести коррекцию гормонального профиля женщин на прегравидарном этапе и обеспечить оптимальные условия для развития беременности.

**Ключевые слова:** гиперандрогения, метаболический синдром, СПКЯ, невынашивание беременности.

## SUMMARY

### FEATURES HORMONAL BODY PROVIDING WOMEN WITH DIFFERENT FORMS OF ADRENAL HYPERANDROGENISM AND NO PREGNANCY HISTORY

The main causes increased synthesis of androgens in the adrenal glands are genetically based enzyme deficiency steroidogenesis, and violation of the neuroendocrine regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal-ovarian system in metabolic syndrome. In most cases, PCOS is formed as a tertiary level lesion was not diagnosed (non-classical) adrenal congenital dysfunction most often - the type 21 -hydroxylase deficiency. Knowledge of the pathogenesis of hyperandrogenism in the form of adrenal androgen dominance will more be corrected individually hormonal profile of women in stage before pregnancy and provide optimum conditions for pregnancy.

**Keywords:** hyperandrogenism, metabolic syndrome, PCOS, do not pregnancy.

Поступила 7.07.2015