

Гиперандрогенизм в постменопаузе: этиология, диагностика и выбор менопаузальной гормональной терапии

Д.И. Бурчаков ✉

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель. Систематизировать данные, имеющиеся в литературе, об этиологии, диагностике и лечении синдрома гиперандрогении у женщин в постменопаузе.

Основные положения. Гиперандрогенизм в постменопаузе представляет собой клиническую проблему, которую часто игнорируют из-за ошибочного представления о том, что после менопаузы гиперандрогенные состояния встречаются редко. В настоящем обзоре рассматриваются этиология, диагностика и лечение избытка андрогенов у женщин в постменопаузе, диагностические и лечебные подходы.

Заключение. Гиперандрогенизм в постменопаузе представляет собой сложную клиническую проблему, при которой требуются тщательная дифференциальная диагностика и индивидуальный подход к лечению для обеспечения оптимального ведения пациенток и повышения качества их жизни.

Ключевые слова: гиперандрогенизм, постменопауза, менопаузальная гормональная терапия.

Для цитирования: Бурчаков Д.И. Гиперандрогенизм в постменопаузе: этиология, диагностика и выбор менопаузальной гормональной терапии. Доктор.Ру. 2025;24(5):79–85. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-79-85

Postmenopausal Hyperandrogenism: A Review of Etiology, Diagnosis, and Approaches to Menopausal Hormone Therapy

D.I. Burchakov ✉

Privolzhsky Research Medical University; Nizhny Novgorod, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To systematize the data available in the literature on the etiology, diagnosis, and treatment of hyperandrogenism syndrome in postmenopausal women.

Key points. Hyperandrogenism in postmenopause represents a clinical problem that is often overlooked due to the misconception that hyperandrogenic conditions are rare after menopause. This review examines the etiology, diagnosis, and treatment of androgen excess in postmenopausal women, as well as diagnostic and therapeutic approaches.

Conclusion. Hyperandrogenism in postmenopause represents a complex clinical problem that requires careful differential diagnosis and an individualized approach to treatment to ensure optimal patient management and improve quality of their life.

Keywords: hyperandrogenism, postmenopause, menopausal hormone therapy.

For citation: Burchakov D.I. Postmenopausal hyperandrogenism: a review of etiology, diagnosis, and approaches to menopausal hormone therapy. Doctor.Ru. 2025;24(5):79–85. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-79-85

В период менопаузального перехода и постменопаузы по мере перестройки эндокринной системы у женщины наблюдается снижение активности половых гормонов. Согласно классификации STRAW+10, менопауза — это последняя менструация. Она знаменует окончание периода менопаузального перехода и начало постменопаузы [1].

Дефицит эстрогенов вызывает патологические симптомы, связанные с менопаузой, в частности приливы жара. По данным исследования Women's Health Initiative, в котором приняли участие 60 027 женщин, приливы жара встречаются у 75% пациенток в период менопаузального перехода и у 60% в постменопаузе [2]. Частичная компенсация системного дефицита эстрогенов под прикрытием гестагенов лежит в основе менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

На фоне дефицита эстрогенов происходит постепенное снижение уровней андрогенов, а также глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Частичное высвобождение андрогенов может приводить к появлению клинической картины ги-

перандрогенизма в постменопаузе [3, 4]. Распространенность гиперандрогенных состояний в этом возрасте составляет около 7–10%, однако они требуют от врача умения и готовности их дифференцировать.

Гиперандрогенизм — клиническое состояние, для которого характерны гирсутизм и другие симптомы. В постменопаузе он может возникать на фоне сохраняющейся активности лютеинизирующего гормона, стимулирующего выработку андрогенов. В то же время на фоне снижения секреции ГСПГ и резкого уменьшения выработки эстрогенов повышается доля свободных андрогенов в крови. Это и порождает соответствующую клиническую картину [5]. Ее можно рассматривать как функциональную гиперандрогению, но в значительном количестве случаев состояние женщин улучшается при применении МГТ за счет коррекции выраженного эстрогенодефицита и повышения уровня ГСПГ.

В ряде случаев гиперандрогенизм в постменопаузе говорит о дебюте более серьезного заболевания, например андро-

✉ Бурчаков Денис Игоревич / Burchakov D.I. — E-mail: dr.burchakov@yandex.ru

ген-продуцирующей опухоли надпочечников. Такие опухоли обычно имеют злокачественную природу и требуют хирургического лечения для спасения жизни пациента [3].

В настоящем обзоре мы опишем принципы клинической и лабораторной диагностики, которые позволяют различать причины избытка андрогенов, подробнее остановимся на различных гиперандрогенных заболеваниях и рассмотрим логику выбора МГТ при данной патологии.

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРАНДРОГЕНИЗМА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Диагностика гиперандрогенизма в постменопаузе основана на данных анамнеза и клинической картине, а также на результатах лабораторных исследований и визуализации [6]. Как и в целом в гинекологической эндокринологии, определение уровней тех или иных гормонов следует проводить, только построив гипотезу. В соответствии с результатами анализов эту гипотезу следует либо отвергнуть, либо подтвердить.

Клинико-анамнестический этап

При осмотре и опросе женщины целесообразно задать четыре вопроса.

1. Когда произошел дебют гиперандрогенизма: в пременопаузе (репродуктивном возрасте), перименопаузе или постменопаузе?

2. Насколько быстро развивались симптомы гиперандрогенизма?

3. Насколько выражены эти симптомы и есть ли у женщины признаки вирилизации?

4. Есть ли у женщины признаки избыточной секреции других гормонов: стигмы гиперкортицизма, симптомы избытка соматотропного гормона?

Позднее начало и быстрое развитие симптомов вирилизации с высокой вероятностью указывают на андроген-секретирующую опухоль. Медленное развитие вирилизации в перименопаузе и постменопаузе характерно для гипертекоза яичников, а более раннее начало и медленное прогрессирование гиперандрогенизма без вирилизации — для синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (нВДКН) и гиперандрогенизма на фоне ожирения.

Классические симптомы избытка андрогенов: гирсутизм, акне и алопеция. Гирсутизм — достаточно надежный признак для клинической оценки выраженности гиперандрогенизма. Необходимо отличать гирсутизм, то есть рост волос в андроген-зависимых зонах, от гипертрихоза.

Оценку гирсутизма можно проводить по модифицированной шкале Ферримана — Галвея. Следует при этом учитывать этнические особенности женщины, а также то, что шкала Ферримана — Галвея не валидирована для пациенток в постменопаузе.

Гирсутизм — независимый признак гиперандрогенизма, поскольку локализация роста волос прямо указывает на их стимул. Акне — еще один характерный симптом избытка андрогенов, но в силу отсутствия общепринятых и значительных индивидуальных различий их следует рассматривать как дополнительный симптом. Для избытка андрогенов, особенно выраженного, характерна алопеция. Потерю волос можно оценивать по шкале Людвига [7].

К симптомам вирилизации относят выраженный гирсутизм и алопецию, акне, изменение тембра голоса, атрофию молочных желез, повышение мышечной массы и увеличение клитора. Подчеркнем, что значение имеют и выраженность вирилизации, и скорость ее развития. В целом, чем быстрее и чем грубее

изменения, тем больше вероятность наличия андроген-секретирующей опухоли.

Лабораторные методы

В этом разделе дана краткая характеристика роли различных гормонов в диагностике гиперандрогенизма без оценки уровней пролактина, соматотропного гормона, гормонов щитовидной железы и гипофиза. Их содержание можно определять при дифференциальной диагностике гиперандрогенизма, но только при наличии оснований. Например, оценка уровня гонадотропных гормонов гипофиза целесообразна при диагностике СПКЯ в пременопаузе, но в постменопаузе, когда уровень фолликулостимулирующего гормона значительно повышен, проведение этих анализов имеет другое значение.

Исследование уровня общего тестостерона — это метод первой линии для оценки избытка андрогенов у женщин. Следует учитывать, что современные автоматизированные методы измерения уровня общего тестостерона дают высокий разброс референсных значений. Проблемы измерения связаны с его низкой концентрацией у женщин и структурным сходством с другими циркулирующими андрогенами. Оптимальную точность обеспечивают методы иммунологического анализа с использованием специфических моноклональных антител против тестостерона и жидкостная хроматография в сочетании с tandemной масс-спектрометрией. К сожалению, они не стандартизированы и тоже имеют ряд недостатков [8].

Исследование содержания свободного тестостерона предпочтительно для оценки недостатка андрогенов у мужчин и, вероятно, у женщин. У пациенток с СПКЯ без клинических признаков избытка андрогенов определение уровня свободного тестостерона является методом второй линии подтверждения гиперандрогенизма.

ГСПГ — это белок, синтезируемый в печени. Он поддерживает циркулирующий уровень тестостерона, защищая его от метаболической инактивации. Не исключено, но пока достоверно не известно, что ГСПГ может выступать в качестве транспортера тестостерона до ядерных рецепторов. Низкие уровни ГСПГ (< 26 нмоль/л) при нормально-высоком содержании тестостерона (в верхней половине референсного интервала) подтверждают гиперандрогенизм. На основании уровней ГСПГ и общего тестостерона рассчитывается индекс свободных андрогенов (ИСА). Его диагностическая ценность ограничена, поскольку пока модель связи тестостерона с ГСПГ разработана недостаточно. Чем ниже уровень ГСПГ, тем менее точно ИСА коррелирует со свободным тестостероном [9].

Андростендион (А4) — предшественник тестостерона и эстрогена. Его роль в диагностике гиперандрогенизма неоднозначна. Например, у пациенток с СПКЯ повышение концентраций тестостерона и А4 служит предиктором резистентности к инсулину. В постменопаузе анализ на А4, как и на все другие доступные андрогены и метаболиты андрогенов, является обязательным только при диагностическом поиске опухоли.

Дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС) — метаболит дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Оба эти андрогена активно синтезируются в надпочечниках. ДГЭАС — более стабильный показатель, поскольку его период полураспада достигает 10 часов (против 15–30 минут у ДГЭА). Поэтому определение уровня ДГЭАС обязательно для оценки вклада надпочечников в избыток андрогенов.

17-гидроксипрогестерон (17-ОНР, гидроксипрогестерон) — второстепенный стероидный гормон, слабый агонист рецепторов прогестерона. Он синтезируется в надпочечниках и гонадах и служит одним из звеньев стероидного биосинтеза. В диагно-

стике гиперандрогенизма 17-ОНР в первую очередь нужен для поиска нВДКН. Его уровень также может быть повышен при андроген-секретирующей опухоли яичника совместно с содержанием А4¹.

Дигидротестостерон (ДНТ) – активная форма тестостерона. Его концентрация в крови низкая, поскольку конверсия происходит в тканях-мишенях тестостерона. ДНТ используется в диагностике идиопатического гирсутизма. Некоторые авторы полагают, что термин «идиопатический» не вполне верен и что корректнее обозначать его как нормоандрогенный гирсутизм [10].

Визуализация

Ультразвуковое исследование (УЗИ) яичников может быть целесообразно для диагностики причин яичникового гиперандрогенизма. Поскольку опухоли яичников бывают небольшими, на них могут указать асимметрия яичников или признаки гиперваскуляризации при доплеровском цветовом картировании. Отсутствие опухоли, по данным УЗИ, не исключает ее наличие полностью, поэтому при возможности следует использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) как более информативный метод.

В отличие от опухоли гипертекоз яичников обычно проявляется как диффузное двустороннее увеличение стромы яичников без гиперваскуляризации. Средний объем яичника при гипертекозе достигает 10 см³. При СПКЯ в постменопаузе яичники часто увеличены, но не до таких размеров [11–13].

Для диагностики опухолей надпочечников предпочтителен метод компьютерной томографии. В случае если одновременно необходимо исключить эндогенный гиперкортицизм, проводится МРТ гипофиза или применяются различные методы поиска эктопической секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) [14].

ОПУХОЛЕВЫЕ ПРИЧИНЫ ГИПЕРАНДРОГЕНИЗМА

Андроген-секретирующие опухоли надпочечников

Доброкачественные аденомы надпочечников разделяют на несекретирующие (инциденталомы) и секретирующие, которые могут вызвать клиническую картину избытка андрогенов. Карциномы надпочечников — злокачественные опухоли, примерно в 25% случаев приводящие к выраженному гиперандрогенизму и вирилизации [15]. Заболеваемость составляет 1–2 случая на миллион населения в год. Для карциномы надпочечников характерно бимодальное распределение по возрасту: первый пик приходится на 5 лет, второй — на четвертое и пятое десятилетие жизни [16].

Аденомы надпочечников обычно продуцируют значительное количество андрогенных прогормонов (ДГЭА и ДГЭАС), часто секретируют глюкокортикоиды, реже — тестостерон. В одном исследовании по андроген-секретирующим аденомам надпочечников показано, что только в 21 из 801 случая новообразования секретируют исключительно андрогены [17].

Карциномы надпочечников лабораторно также проявляются повышением содержания ДГЭА и ДГЭАС. Концентрация последнего может вдвое превышать верхнюю границу референсного диапазона. Уровни тестостерона и А4 у женщин могут быть повышены до мужских значений. В ряде случаев отмечается ко-секреция кортизола, который создает клиническую картину синдрома Кушинга в дополнение к гиперандрогенизму [8].

При подозрении на андроген-секретирующую опухоль необходимо визуализировать надпочечники. С помощью компьютерной томографии обычно удается обнаружить одностороннее образование. Аденомы достигают в размерах 2,5 см, тогда как аденокарциномы обычно крупнее, от 4 до 21 см. Размер сам по себе не является достаточным для диагностики, потому что 8–13,5% аденокарцином имеют размер менее 5 см [18, 19]. Для более глубокой дифференциальной диагностики существуют специальные методы и молекулярные маркеры [20].

Вирилизующие опухоли яичников

Опухоли яичников, которые продуцируют андрогены, включают андробластомы, текомы и опухоли из клеток гранулезы [21]. Около 25% этих опухолей встречаются после менопаузы, и в совокупности их доля, по разным оценкам, составляет от 5 до 8% всех опухолей яичников [22, 23]. В редких случаях избыточная секреция андрогенов связана с метастазами нейроэндокринных опухолей.

Клиническая картина вирилизующих опухолей зависит от вовлеченных в процесс клеток и секретируемых ими гормонов. Андробластомы секретируют преимущественно андрогены и в 50% случаев проявляются выраженным гиперандрогенизмом с дефеминизацией и затем маскулинизацией. Встречаются такие яркие симптомы, как клиторомегалия, гипоплазия молочных желез. В постменопаузе наблюдаются алопеция, изменение голоса [23, 24].

Для андробластом характерны повышение уровня тестостерона до мужских референсных значений, сопутствующее увеличение содержания А4 и 17-ОНР при нормальных уровнях гормонов надпочечников (кортизола и ДГЭАС).

Текомы и опухоли из клеток гранулезы преимущественно секретируют эстрогены, что может привести к кровотечениям в постменопаузе, гиперплазии или раку эндометрия. Отмечается ко-секреция антимюллерова гормона, ингибина В [25–27].

НЕОПУХОЛЕВЫЕ ПРИЧИНЫ ГИПЕРАНДРОГЕНИЗМА

Синдром поликистозных яичников

Распространенность СПКЯ у женщин репродуктивного возраста составляет от 8 до 13% в зависимости от применяемых критериев [28, 29]. Подробное обсуждение критериев диагностики СПКЯ выходит за рамки нашего обзора. Достаточно будет сказать, что специфических критериев диагностики СПКЯ в постменопаузе не существует, в связи с чем рекомендуется учитывать нарушения ритма менструаций и гиперандрогенизм в анамнезе [30]. Показано, что женщины с гиперандрогенизмом на момент постановки диагноза СПКЯ имеют более стойкие симптомы избытка андрогенов [31].

У женщин с СПКЯ менопауза наступает в среднем на два года позже. По мере снижения уровней андрогенов в постменопаузе клиническая картина СПКЯ может сглаживаться. При этом распространенность гирсутизма у женщин с СПКЯ в постменопаузе остается высокой (33 против 4%) [32].

СПКЯ рассматривают как относительно мягкую форму избытка андрогенов, поскольку уровень тестостерона в крови обычно находится у верхней границы референсного диапазона. В то же время у этих женщин снижен уровень ГСПГ и, как следствие, повышено содержание свободного тестостерона. В постменопаузе концентрация тестостерона редко превышает 2 нмоль/л [33, 34].

В пременопаузе СПКЯ вносит значительный вклад в нарушение фертильности. В постменопаузе СПКЯ — это в первую оче-

¹ Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. 2024. 35 с.

редь метаболическое заболевание, прогрессия которого значительно усиливается при ожирении [8, 35]. Абдоминальное ожирение вызывает резистентность к инсулину и вторичную гиперинсулинемию. Избыток инсулина стимулирует выработку андрогенов яичниками синергично с лютеинизирующим гормоном [36] и ингибирует выработку ГСПГ, тем самым повышая активность андрогенов [37]. В свою очередь, тестостерон усиливает липолиз в висцеральной жировой ткани и снижает плотность капилляров в мышцах [35], тем самым увеличивая резистентность к инсулину.

Сочетание СПКЯ и абдоминального ожирения дает яркий клинический фенотип, который может сохраняться, несмотря на снижение уровней андрогенов в постменопаузе.

Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников

ВДКН — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования. ВДКН возникает из-за дефицита ферментов синтеза андрогенов в надпочечниках (описаны 7 форм). В 90% случаев ВДКН обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы из-за мутации кодирующего его гена (*CYP21A1*). ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы подразделяется на классические (вирильная и сольтеряющая) и неклассическую формы. Вирильную и сольтеряющую ВДКН обычно диагностируют в младенчестве или раннем возрасте из-за выраженной вирилизации или угрожающих жизни последствий дефицита калия и натрия [38, 39].

нВДКН обычно диагностируют у женщин в более старшем возрасте, когда у них возникают мягкие симптомы избытка андрогенов, в том числе гирсутизм, нарушения менструального цикла и фертильности. Симптомы нВДКН очень похожи на симптомы СПКЯ. Для этих заболеваний вирилизация нехарактерна. В постменопаузе течение нВДКН может усугубиться, поэтому при гиперандрогенизме в постменопаузе эту форму следует исключать. По существующим оценкам, нВДКН может быть причиной от 1 до 10% случаев гиперандрогенизма у женщин [40].

Диагностика нВДКН заключается в определении уровня 17-ОНР. Забор крови проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5–7-го дня), при аменорее — в любой день. Нормальными считаются показатели менее 6 нмоль/л, или менее 2 нг/мл, но референсные значения могут варьировать в разных лабораториях.

Если базальный уровень 17-ОНР превышает 30 нмоль/л, или 10 нг/мл, диагноз считается подтвержденным. Если его уровень находится в «серой» зоне (6–30 нмоль/л, или 2–10 нг/мл), то следует рассмотреть проведение пробы с аналогами АКТГ [8, 41]. Окончательным этапом диагностики является генетическое исследование на наличие мутации в гене 21-гидроксилазы.

Перед направлением на исследование необходимо уточнять, проводится ли исследование точечных мутаций, специфичных для неклассической формы. Для подтверждения диагноза необходимо, чтобы были выявлены одновременно две мутации в определяемых положениях гена (это может быть гомозиготная мутация либо две разные мутации в гетерозиготном положении)².

Гипертекоз яичников (синдром Френкеля)

Гипертекоз яичников — неопухоловое заболевание, для которого характерны двусторонняя пролиферация и лютеинизация стромы яичников. Гипертекоз рассматривают как тяжелую форму СПКЯ. Точная этиология неизвестна, но, судя по

доступным данным, связана с повышенными уровнями гонадотропинов, особенно лютеинизирующего гормона. Гипертекоз приводит к активной выработке тестостерона стромальными клетками и выраженному гиперандрогенизму [42]. Из-за повышенной секреции эстрогенов такие женщины оказываются в группе риска развития гиперплазии эндометрия [11].

Распространенность гипертекоза — 9,3% среди женщин с гиперандрогенизмом в постменопаузе [43].

Клинически гипертекоз проявляется как постепенно нарастающая вирилизация с признаками инсулинорезистентности, в частности с негроидным акантозом. Наблюдаются значительное увеличение концентраций тестостерона и эстрадиола при относительно нормальных уровнях андрогенов надпочечников, нормальное или сниженное отношение содержания лютеинизирующего гормона к уровню фолликулостимулирующего, отрицательная проба с кломифеном [44].

Значительно повышение концентрации тестостерона вынуждает проводить дифференциальную диагностику с вирилизующими опухолями яичников. Предложен порог отсечки 10 нмоль/л [13], поскольку при его превышении с большей вероятностью диагностируется андробластома.

Объем яичников обычно превышает 10 см³, что не является нормой для постменопаузы, поэтому при интерпретации результатов УЗИ следует учитывать стадию старения репродуктивной системы женщины.

Эндогенный гиперкортицизм

Эндогенный гиперкортицизм обусловлен избыточной выработкой глюкокортикоидов. Этиологически она может быть вызвана одной из трех причин. У 80–85% пациентов развивается опухоль гипофиза, продуцирующая АКТГ (болезнь Иценко — Кушинга). Избыток АКТГ приводит к гиперплазии надпочечников и стойкому повышению содержания кортизола в крови и других жидкостях.

В 10–20% случаев эндогенный гиперкортицизм связан с первичной патологией надпочечников. В 5–10% случаев причиной становится выработка АКТГ карциноидной опухолью внегипофизарной локализации. Это может быть медуллярный рак щитовидной железы, рак клеток островков Лангерганса, хромоффинома, рак яичников, яичек, предстательной железы; карциноид легких, бронхов, опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, околоушных и слюнных желез и т. д.) [45, 46]. Распространенность болезни Иценко — Кушинга составляет 39,1 случая на 1 млн в год. В редких случаях гиперкортицизм может быть экзогенным, например при избыточном употреблении лекарственных глюкокортикоидов.

Клинически эндогенный гиперкортицизм проявляется классическим комплексом симптомов — лунообразное лицо, абдоминальное ожирение, стрии, слабость проксимальных мышц, гипертензия, нарушения углеводного обмена, нарушения цикла в пременопаузе и различные нейropsychологические симптомы. Около 50% женщин с эндогенным гиперкортицизмом также имеют признаки гиперандрогенизма вследствие избыточной секреции андрогенов надпочечников (А4, ДГЭА, ДГЭАС). Из-за снижения активности ГСПГ может отмечаться повышение ИСА. Симптомы гиперандрогенизма при эндогенном гиперкортицизме обычно мягкие или умеренные и не ведут к вирилизации.

Диагностика эндогенного гиперкортицизма заключается в определении повышенной активности кортизола и уточнении сохранности обратной связи в гипоталамо-гипофизарной оси. Уровень кортизола следует определять только в моче или

² Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром). Клинические рекомендации...

случае, поскольку его уровень в крови лабилен и неинформативен. Может быть также целесообразно проведение малой пробы с дексаметазоном. При подозрении на эндогенный гиперкортицизм требуется тщательное обследование профильным специалистом ввиду опасности заболевания для жизни пациентки [14, 45].

Лекарственный гиперандрогенизм

Ятрогенный гиперандрогенизм связан с избыточным применением или злоупотреблением андрогенными препаратами. В практике встречаются случаи гиперандрогенизма вплоть до вирилизации, связанные с применением тестостерона и ДГЭА по поводу сниженного полового влечения или по другими показаниям. Иногда женщины используют препараты тестостерона для борьбы с менопаузальными симптомами, несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний [47].

Другой пример — лечение препаратами вальпроевой кислоты, которая применяется при эпилепсии. Вальпроевая кислота повышает риск формирования фенотипа, похожего на СПКЯ. Механизм этого действия связывают с прямой стимуляцией выработки андрогенов в яичниках. Анаболический стероид даназол может индуцировать гирсутизм [48]. При злоупотреблении анаболиками у женщины может развиваться вирилизация [49].

Потеря волос на фоне приема лекарственных средств иногда происходит и без андрогенного действия. Как побочный эффект потеря волос описана у препаратов, влияющих на щитовидную железу (пропилтиоурацила, амиодарона). Телогеновую алопецию могут вызывать амфетамины, бромкриптин, глибенкламид, гепарин, леводопа, метопролол, пропранолол, эналаприл. К анагеновой алопеции способно привести токсическое воздействие радиации, таллия, ртути, метотрексата, циклофосфамида [50].

Гипертрихоз может возникать и как таковой, и его следует дифференцировать с гирсутизмом, то есть андроген-зависимым ростом волос. К лекарственным средствам, вызывающим в некоторых случаях гипертрихоз, относят ацетазоламид, блокаторы кальциевых каналов, циклоспорин, эритропоэтин, миноксидил, пеницилламин, ретиноевую кислоту, стрептомицин и глюкокортикоиды [50].

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГИПЕРАНДРОГЕНИЗМЕ

Наличие любого заболевания в постменопаузе вызывает ряд вопросов о возможности использования МГТ. Допустимо ли ее применять при данном заболевании? Какие действующие вещества следует предпочесть? Есть ли у них обоснованные преимущества? В этом разделе мы ответим на эти вопросы в контексте гиперандрогенизма в постменопаузе.

Гиперандрогенизм в большинстве случаев не ограничивает начало и длительность МГТ. Женщины с нВДКН, СПКЯ, гиперандрогенизмом на фоне ожирения и с функциональным гиперандрогенизмом в постменопаузе могут применять МГТ на общих основаниях. Исключение составляют пациентки с опухолями из клеток полового тяжа, при которых МГТ использовать нельзя. Эта позиция отражена в российских критериях приемлемости назначения МГТ [51].

Выбор гестагена в составе менопаузальной гормональной терапии при гиперандрогенизме

Препараты для МГТ и комбинированные оральные контрацептивы (КОК) часто включают одинаковые или похожие молекулы, что создает путаницу, в результате которой в кли-

нической практике встречаются неверные назначения. Иногда препараты МГТ ошибочно рекомендуют еще в пременопаузе, когда для их приема нет показаний. С другой стороны, иногда КОК с эстрадиолом назначают вплоть до нескольких лет после менопаузы.

Следует помнить, что КОК и МГТ — принципиально разные виды лекарственной терапии. КОК — это препараты, в которых главную роль играет прогестин, синтетический гестаген, аналог прогестерона. Его применяют в дозе, способной подавить овуляцию. Эстрогенный компонент в составе КОК нужен для контроля цикла. Некоторые компоненты, например этинилэстрадиол, могут усиливать эффект прогестина, увеличивая экспрессию рецепторов к нему.

В составе МГТ ведущую роль играет эстрогенный компонент. Согласно клиническим рекомендациям, следует использовать его минимально эффективную дозу. Гестаген в составе МГТ нужен для безопасности и контроля эндометрия [52]. Поэтому при отсутствии матки международные и национальные клинические рекомендации предписывают назначать «чистые» эстрогены (только эстрогены), за исключением случаев наличия в анамнезе эндометриоза.

Основные гестагены в составе менопаузальной гормональной терапии

В клинической практике в Российской Федерации чаще всего применяют МГТ с одной из трех молекул гестагена: дидрогестероном, прогестероном и дроспиреноном.

Напомним, что все гестагены обладают способностью связываться с несколькими группами рецепторов и оказывать ряд эффектов. Среди них андрогенный или антиандрогенный, глюкокортикоидный, антиминералокортикоидный. Эффекты отличаются по силе и могут быть клинически значимыми или не имеющими значения. При гиперандрогенизме применение гестагенов с андрогенной активностью, к примеру левоноргестрела, может требовать дополнительного обоснования.

Дидрогестерон — это биоидентичный стереоизомер прогестерона. За счет своей структуры он уверенно связывается с рецепторами прогестерона и оказывает выраженный гестагенный эффект. При этом другие системы он практически не затрагивает, поскольку не активирует их рецепторы и не вызывает соответствующие эффекты. Дидрогестерон — наиболее селективный гестаген из доступных в составе МГТ. Отмечены метаболические преимущества дидрогестерона благодаря его высокой селективности и биоидентичности.

Прогестерон, в свою очередь, воздействует практически на все системы, как сам, так и через свои метаболиты. Некоторые из них, в том числе аллопрегнанолаон, влияют на рецепторы нейромедиаторов, в частности γ -аминомасляной кислоты. Широкий спектр эффектов прогестерона при МГТ можно охарактеризовать двояко. С одной стороны, они дополняют системные эффекты эстрадиола и способны оказывать положительное действие, особенно на нервную систему. С другой стороны, метаболизм прогестерона индивидуален и зависит от генетических и других факторов (например, от состояния микробиоты), поэтому эффекты прогестерона в составе МГТ не всегда предсказуемы. Избыточная активность прогестерона в отношении рецепторов глюкокортикоидов может негативно влиять на углеводный и жировой обмен. Требуется обоснование назначения и применения прогестерона в составе МГТ и более внимательное наблюдение за пациентками.

Дроспиренон — это аналог спиронолактона, обладающий гестагенной активностью. Для дроспиренона характерны антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффекты.

В составе КОК дроспиренон деятельно активен в отношении акне и симптомов предменструального синдрома. В составе МГТ используется меньшая доза дроспиренона, что снижает его собственную эффективность. Антиандрогенный эффект дроспиренона в составе МГТ номинально интересен, но на практике может привести к избыточному снижению активности андрогенов. Дело в том, что уровни андрогенов в постменопаузе снижаются медленно, значительно медленнее, чем концентрации эстрогенов. Поэтому, за исключением описанных выше синдромальных форм, гиперандрогенизм в постменопаузе обычно связан с изменением соотношения эстрогенов и андрогенов. Следовательно, ведущую роль в восстановлении этого баланса будет играть именно эстрогенный компонент.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперандрогенизм в постменопаузе представляет собой сложную клиническую проблему, при нем необходимы тщательная дифференциальная диагностика и индивидуальный подход к лечению.

Несмотря на общее снижение уровней андрогенов после менопаузы, у некоторых женщин может развиваться относительный или абсолютный гиперандрогенизм, что требует внимания клиницистов. Причины гиперандрогенизма в постменопаузе разнообразны и включают как опухолевые (андроген-секретирующие опухоли надпочечников и яичников), так и неопухолевые (СПКЯ, НВДКН, гипертекоз яичников) состояния.

Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The author declares no conflict of interest.

Об авторе / About the author

Бурчаков Денис Игоревич / Burchakov, D.I. — врач-эндокринолог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПМУ» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 9083-9434. <https://doi.org/0000-0001-9081-9041>. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Soules M.R., Sherman S., Parrott E., Rebar R. et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric*. 2001;4(4):267–72.
2. Szmulowicz E.D., Manson J.E., Rossouw J.E., Howard B.V. et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(6):603–10. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182014849
3. Zaman A., Rothman M.S. Postmenopausal hyperandrogenism: evaluation and treatment strategies. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021;50(1):97–111. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.12.002
4. Yoldemir T. Postmenopausal hyperandrogenism. *Climacteric*. 2022;25(2):109–17. DOI: 10.1080/13697137.2021.1915273
5. Tutzer M., Winnykamien I., Davila Guardia J., Castelo-Branco C. Hyperandrogenism in post-menopausal women: a diagnosis challenge. *Gynecol. Endocrinol.* 2014;30(1):23–5. DOI: 10.3109/09513590.2013.850661
6. Rothman M.S., Wierman M.E. How should postmenopausal androgen excess be evaluated? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2011;75(2):160–4. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04040.x
7. Fabbrocini G., Cantelli M., Masarà A., Annunziata M.C. et al. Female pattern hair loss: a clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. *Int. J. Womens Dermatol.* 2018;4(4):203–11. DOI: 10.1016/j.ijwd.2018.05.001
8. Hirschberg A.L. Approach to investigation of hyperandrogenism in a postmenopausal woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;108(5):1243–53. DOI: 10.1210/clinem/dgac673
9. Keevil B.G., Adaway J. Assessment of free testosterone concentration. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019;190:207–11. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.008
10. Unluhizarci K., Hacioglu A., Taheri S., Karaca Z. et al. Idiopathic hirsutism: is it really idiopathic or is it misnomer? *World J. Clin. Cases*. 2023;11(2):292–8. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i2.292
11. Krug E., Berga S.L. Postmenopausal hyperthecosis: functional dysregulation of androgenesis in climacteric ovary. *Obstet. Gynecol.* 2002;99(5 pt2):893–7. DOI: 10.1016/S0029-7844(01)01588-5
12. Alsamarai S., Adams J.M., Murphy M.K., Post M.D. et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(12):4961–70. DOI: 10.1210/jc.2009-0839
13. Yance V.R.V., Marcondes J.A.M., Rocha M.P., Barcellos C.R.G. et al. Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: clinical data, hormonal profiles and image studies. *Eur. J. Endocrinol.* 2017;177(1):93–102. DOI: 10.1530/EJE-17-0111
14. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Болезнь Иценко — Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2015;61(2):55–77. Melnichenko G.A., Dedov I.I., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55–77. (in Russian). DOI: 10.14341/probl201561255-77
15. Cordera F., Grant C., van Heerden J., Thompson G. et al. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery*. 2003;134(6):874–80; discussion 880. DOI: 10.1016/S0039-6060(03)00410-0
16. Ng L., Libertino J.M. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J. Urol.* 2003;169(1):5–11. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64023-2
17. Moreno S., Montoya G., Armstrong J., Leteurtre E. et al. Profile and outcome of pure androgen-secreting adrenal tumors in women: experience of 21 cases. *Surgery*. 2004;136(6):1192–8. DOI: 10.1016/j.surg.2004.06.046
18. Walz M.K., Metz K.A., Theurer S., Myland C. et al. Differentiating benign from malignant adrenocortical tumors by a single morphological parameter—a clinicopathological study on 837 adrenocortical

- neoplasias. *Indian J. Surg. Oncol.* 2020;11(4):705–10. DOI: 10.1007/s13193-020-01205-4
19. Stojadinovic A., Brennan M.F., Hoos A., Omeroglu A. et al. Adrenocortical adenoma and carcinoma: histopathological and molecular comparative analysis. *Mod. Pathol.* 2003;16(8):742–51. DOI: 10.1097/01.MP.0000081730.72305.81
 20. Wang C., Sun Y., Wu H., Zhao D. et al. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers. *Histopathology.* 2014;64(4):567–76. DOI: 10.1111/his.12283
 21. Fleckenstein G., Sattler B., Hinney B., Wuttke W. et al. Androblastoma of the ovary: clinical, diagnostic and histopathologic features. *Onkologie.* 2001;24(3):286–91. DOI: 10.1159/000055094
 22. Markopoulos M.C., Kassi E., Alexandraki K.I., Mastorakos G. et al. Hyperandrogenism after menopause. *Eur. J. Endocrinol.* 2015;172(2):R79–91. DOI: 10.1530/EJE-14-0468
 23. Gui T., Cao D., Shen K., Yang J. et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli — Leydig cell tumors. *Gynecol. Oncol.* 2012;127(2):384–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.07.114
 24. Muscat C., Calleja-Aguis J. Review on Sertoli — Leydig cell tumours of the ovary. *Discov. Med.* 2024;36(181):234–47. DOI: 10.24976/Discov.Med.202436181.22
 25. Healy D.L., Burger H.G., Mampers P., Jobling T. et al. Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors. *N. Engl. J. Med.* 1993;329(21):1539–42. DOI: 10.1056/NEJM199311183292104
 26. Rey R., Sabourin J.C., Venara M., Long W.Q. et al. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of Sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum. Pathol.* 2000;31(10):1202–8. DOI: 10.1053/hupa.2000.18498
 27. Sekkate S., Kairouani M., Serji B., Tazi A. et al. Ovarian granulosa cell tumors: a retrospective study of 27 cases and a review of the literature. *World J. Surg. Oncol.* 2013;11:142. DOI: 10.1186/1477-7819-11-142
 28. Carmina E., Guastella E., Longo R.A. Advances in the diagnosis and treatment of PCOS. *Curr. Pharm. Des.* 2016;22(36):5508–14. DOI: 10.2174/1381612822666160719105808
 29. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р. и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». Проблемы эндокринологии. 2022;68(2):112–27. Adamyam L.V., Andreeva E.N., Absatarova Yu.S., Grigoryan O.R. et al. Clinical guidelines “Polycystic Ovary Syndrome”. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(2):112–27. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12874
 30. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(12):4565–92. DOI: 10.1210/jc.2013-2350
 31. Cheng V., Doshi K.B., Falcone T., Faiman C. Hyperandrogenism in a postmenopausal woman: diagnostic and therapeutic challenges. *Endocr. Pract.* 2011;17(2):e21–5. DOI: 10.4158/EP10138.CR
 32. Forslund M., Schmidt J., Brännström M., Landin-Wilhelmsen K. et al. Reproductive hormones and anthropometry: a follow-up of PCOS and controls from perimenopause to older than 80 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(2):421–30. DOI: 10.1210/clinem/dgaa840
 33. Sharma A., Kapoor E., Singh R.J., Chang A.Y. et al. Diagnostic thresholds for androgen-producing tumors or pathologic hyperandrogenism in women by use of total testosterone concentrations measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin. Chem.* 2018;64(11):1636–45. DOI: 10.1373/clinchem.2018.290825
 34. Meun C., Franco O.H., Dhana K., Jaspers L. et al. High androgens in postmenopausal women and the risk for atherosclerosis and cardiovascular disease: the Rotterdam Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(4):1622–30. DOI: 10.1210/jc.2017-02421
 35. Hirschberg A.L. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications. *Womens Health. (Lond.).* 2009;5(5):529–40; quiz 541–2. DOI: 10.2217/whe.09.39
 36. Diamanti-Kandaraki E., Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr. Rev.* 2012;33(6):981–1030. DOI: 10.1210/er.2011-1034
 37. Xing C., Zhang J., Zhao H., He B. Effect of sex hormone-binding globulin on polycystic ovary syndrome: mechanisms, manifestations, genetics, and treatment. *Int. J. Womens Health.* 2022;14:91–105. DOI: 10.2147/IJWH.S344542
 38. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J., Baskin L.S. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(11):4043–88. DOI: 10.1210/jc.2018-01865
 39. Ishii T., Kashimada K., Amano N., Takasawa K. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision). *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2022;31(3):116–43. DOI: 10.1297/cpe.2022-0009
 40. Carmina E., Dewailly D., Escobar-Morreale H.F., Kelestimur F. et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum. Reprod. Update.* 2017;23(5):580–99. DOI: 10.1093/humupd/dmx014
 41. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S., Moran C. et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(2):453–62. DOI: 10.1210/jc.2003-031122
 42. Meczekalski B., Szeliga A., Maciejewska-Jeske M., Podfigurna A. et al. Hyperthecosis: an underestimated nontumorous cause of hyperandrogenism. *Gynecol. Endocrinol.* 2021;37(8):677–82. DOI: 10.1080/09513590.2021.1903419
 43. Elhassan Y.S., Idkowiak J., Smith K., Asia M. et al. Causes, patterns, and severity of androgen excess in 1205 consecutively recruited women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(3):1214–23. DOI: 10.1210/jc.2017-02426
 44. Cussen L., McDonnell T., Bennett G., Thompson C.J. et al. Approach to androgen excess in women: clinical and biochemical insights. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2022;97(2):174–86. DOI: 10.1111/cen.14710
 45. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W., Newell-Price J. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(5):1526–40. DOI: 10.1210/jc.2008-0125
 46. Fleseriu M., Auchus R., Bancos I., Ben-Shlomo A. et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847–75. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7
 47. Зайдиева Я.З. Гиперандрогения у женщин в постменопаузе: клинические формы и дифференциальная диагностика. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;13(4):89–94. Zaidieva Ya.Z. Hyperandrogenism in postmenopausal women: clinical forms and differential diagnosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2013;13(4):89–94. (in Russian)
 48. Zotter Z., Veszeli N., Csuka D., Varga L. et al. Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2014;9:205. DOI: 10.1186/s13023-014-0205-6
 49. Vorona E., Nieschlag E. Adverse effects of doping with anabolic androgenic steroids in competitive athletics, recreational sports and bodybuilding. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(4):476–88. DOI: 10.23736/S0391-1977.18.02810-9
 50. Azziz R., ed. Androgen excess disorders in women. *Humana Press;* 2006. 488 p.
 51. Шляхто Е.В., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Дедов И.И. и др. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ РКО, РОАГ, РАЗ, ЕАТ, РАФ. Проблемы эндокринологии. 2023;69(5):115–36. Shlyakhto E.V., Sukhikh G.T., Serov V.N., Dedov I.I. et al. Russian eligibility criteria prescribing menopausal hormonal hormones therapy for patients with cardiovascular and metabolic diseases. *Consensus document of the Russian Cardiological Society, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Association of Endocrinologists, Eurasian Association of Therapists, Association of Phlebologists of Russia. Problems of Endocrinology.* 2023;69(5):115–36. (in Russian). DOI: 10.14341/probl13394
 52. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric.* 2005;8(suppl.1):3–63. DOI: 10.1080/13697130500148875 ■

Поступила / Received: 14.04.2025

Принята к публикации / Accepted: 15.05.2025