

«ГЕСТАЦИОННАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ»: ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ



© Л.И. Лепешкина*, С.Ю. Воротникова, Г.А. Мельниченко

ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова», Москва, Россия

Данный обзор анализирует сложившуюся в отечественной литературе и клинической практике терминологическую неоднозначность вокруг понятия «гестационная гиперандрогения». Повышение уровня андрогенов во время беременности, обусловленное гормональной адаптацией, вовлечением фетоплацентарного комплекса и изменением синтеза глобулин-связывающих ферментов печени, является физиологической нормой. И тактика ведения пациенток в большинстве случаев ограничивается активным наблюдением и не требует медикаментозного вмешательства. Акцент делается на разграничении прегестационной гиперандрогении и истинной гестационной гиперандрогении — редкого патологического состояния, дебютирующего во время беременности вследствие таких причин, как лютеома, текалютеиновые кисты, дефицит плацентарной ароматазы, характеризующихся самостоятельным исчезновением после родов. В обзоре описан системный подход к дифференциальной диагностике этих состояний, что крайне важно для определения дальнейшей тактики и предотвращения необоснованного лечения. Некорректная интерпретация лабораторных показателей и гипердиагностика зачастую приводят к ошибочному назначению глюкокортикостероидов беременным, что создает потенциальные риски. В статье обозначаются пути ведения пациенток, основанные на поиске источника гиперандрогении и оценке риска вирилизации плода с акцентом на динамическом наблюдении. Особое внимание уделяется необходимости топической диагностики с помощью инструментальных методов исследования, а также динамическому определению андрогенного статуса после родов. Варианты лечения истинной гестационной гиперандрогении имеют ограниченный характер, в то время как назначение глюкокортикостероидов оправдано только при прегестационной гиперандрогении вследствие врожденной дисфункции коры надпочечников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационная гиперандрогения; глюкокортикостероиды; беременность; андрогены; тактика ведения; прегестационная гиперандрогения.

"GESTATIONAL HYPERANDROGENISM": CLARIFYING TERMINOLOGY AND PRACTICAL MANAGEMENT

© Lyudmila I. Lepeshkina*, Svetlana Y. Vorotnikova, Galina A. Melnichenko

I.I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

This review examines the terminological ambiguity surrounding the concept of «gestational hyperandrogenism» in domestic literature and clinical practice. An increase in androgen levels during pregnancy, driven by hormonal adaptation, involvement of the fetoplacental complex, and altered synthesis of sex hormone-binding globulins in the liver, represents a physiological norm. Consequently, patient management in most cases is limited to active monitoring and does not require medical intervention. A key emphasis is placed on distinguishing between pregestational hyperandrogenism and true gestational hyperandrogenism — a rare pathological condition that first manifests during pregnancy due to causes such as luteoma, theca-lutein cysts, or placental aromatase deficiency, all of which typically resolve spontaneously after delivery. The review outlines a systematic approach to the differential diagnosis of these conditions, which is crucial for determining further management strategy and preventing inappropriate treatment. Incorrect interpretation of laboratory findings and overdiagnosis often lead to the erroneous prescription of glucocorticoids to pregnant women, posing potential risks. The article delineates patient management strategies based on identifying the source of hyperandrogenism and assessing the risk of fetal virilization, with an emphasis on dynamic monitoring. Particular attention is paid to the need for topical diagnosis using imaging techniques, as well as the dynamic assessment of androgen status postpartum. Treatment options for true gestational hyperandrogenism are limited, whereas glucocorticoid therapy is justified only in cases of pregestational hyperandrogenism due to congenital adrenal hyperplasia.

KEYWORDS: gestational hyperandrogenism; glucocorticoids; pregnancy; androgens; management approach; pregestational hyperandrogenism.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



ВВЕДЕНИЕ

В период беременности результаты рутинных эндокринологических функциональных тестов претерпевают значительные изменения вследствие физиологических сдвигов секреции гормонов, вовлечения в гормоногенез плаценты, повышения выработки глобулин-связывающих белков печенью, снижения сывороточных концентраций альбумина, а также ввиду модификации клиренса веществ на фоне повышения скорости клубочковой фильтрации.

Включение в полном объеме гормональных адаптационных механизмов беременности позволяет обеспечивать физиологическое течение гестации, формируя наиболее благоприятные условия для развития плода. Однако при срыве физиологических реакций, как в сторону недостаточности функции, так и при гиперответе, происходит развитие патологических состояний, ассоциированных с беременностью и закономерно приобретающих приставку «гестационный» в названии той или иной нозологической единицы: гестационный сахарный и несахарный диабет, гестационная гипотироксинемия, гестационный тиреотоксикоз.

Данные состояния характеризуются спектром диагностических критериев и необходимых медицинских вмешательств или, что нередко, позицией динамического наблюдения. Важным признаком, отличающим их от уже имеющихся заболеваний, является первичное возникновение во время беременности и самостоятельное исчезновение после родов. Следует подчеркнуть, что выявление некоторых из «гестационных» болезней крайне важно и требует проведения тотального скрининга беременных в независимости от наличия предрасполагающих факторов, что обусловлено потенциальными рисками для матери и плода. К таким состояниям относится, например, гестационный сахарный диабет (ГСД), представляющий собой гипергликемию, впервые возникшую во время беременности и не соответствующую критериям манифестного, или истинного, сахарного диабета 1 типа, 2 типа или редким генетическим формам [1].

В случаях гестационного тиреотоксикоза или изолированной гестационной гипотироксинемии некорректная трактовка гормонального обследования неизбежно приводит к гипердиагностике несуществующих заболеваний и, что более тревожно, к назначению лечения, не только не обладающему преимуществами, но и приносящему вред матери и ребенку [2, 3].

В вышеуказанном контексте крайне сложно определить верную тактику в отношении необходимости проактивного поиска гестационной гиперандрогении, а ведение таких пациенток до сих пор вызывает споры среди гинекологов и эндокринологов, что определяет актуальность данного вопроса. Цель настоящей статьи — предложить практико-ориентированный подход к ведению различных клинических ситуаций, сопровождаемых гиперандрогенией, впервые возникшей во время беременности.

ГЕСТАЦИОННАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ

Для дальнейшего разграничения нозологических понятий и терминологической характеристики состояний в период гестации следует остановиться на нормаль-

ной физиологии. Во время беременности происходят значительные изменения в метаболизме андрогенов, обусловленные гормональными метаморфозами материнского организма, плацентарной активностью и развитием плода [4]. Кроме классических внегестационных источников андрогенов (надпочечники, яичники матери), в синтез активно включается фетоплацентарный комплекс [5]. При гестации наблюдается усиление выработки дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в корковом слое надпочечников матери, так как его сульфатированная форма (ДГЭА-С) служит ключевым субстратом для плацентарного биосинтеза стероидных гормонов, что приводит к снижению плазменных концентраций ДГЭА и ДГЭА-С приблизительно на 50% по сравнению с исходными значениями [6, 7]. Плод также активно синтезирует ДГЭА-С после 20 недель, который используется плацентой для образования эстрогенов [4].

Уровень тестостерона в период беременности повышается за счет активного синтеза яичниками матери и конверсии андростендиона [8]. Общий тестостерон возрастает с I триместра, достигая к III триместру уровней, сопоставимых с мужскими. При этом свободный тестостерон сначала снижается, однако постепенно отмечается его прогрессивный рост с пиком в третьем триместре [9, 10]. Основу таких физиологических изменений составляет повышенная на фоне выраженной гиперэстрогении продукция глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), который с ранних сроков гестации изменяет фракционное распределение тестостерона, увеличивая долю связанной формы [11]. Вследствие высокого сродства ГСПГ к тестостерону, уровень свободного тестостерона вплоть до 28-й недели беременности остается ниже базальных значений небеременного состояния, при этом по механизму отрицательной обратной связи закономерно индуцирует компенсаторное усиление синтеза гормона, в результате чего концентрация общего уровня тестостерона увеличивается, составляя стероидный запас в организме матери. Источником тестостерона являются и яички плода мужского пола после 8–10 недели гестации [11, 12].

Уровень андростендиона умеренно повышается, но его роль менее значима, чем ДГЭА-С и тестостерона [8].

Плацента играет ключевую роль в регуляции андрогенов за счет ароматизации ДГЭА-С и андростендиона в эстрогены, в частности в эстрон и эстрадиол. Защитная функция плаценты реализуется за счет работы плацентарной ароматазы P450 [5]. Также следует упомянуть о существовании конкурентного связывания прогестерона и андрогенов с рецепторами.

Таким образом, физиологические изменения андрогенов при беременности в первую очередь направлены на обеспечение плацентарного синтеза эстрогенов за счет ароматазы с тонкой настройкой механизмов для поддержания баланса между анаболическими эффектами и защитой плода от избыточной андрогенизации. Важно подчеркнуть, что буферная емкость такого механизма велика. При нормальном течении беременности в процессе превращения андрогенов задействовано только около 1% от всей функциональной способности ароматазы [5]. При превышении уровня андрогенов в организме матери или плода эта способность возрастает в краткие сроки пропорционально потребности. Тем не менее

плацентарная ароматаза не отвечает за ароматизацию дигидротестостерона — андрогена, уровень которого значительно возрастает в случаях гестационной гиперандрогении [5]. И в данной ситуации массивный избыток конкретного андрогена обуславливает риск наступления вирилизации плода.

Кроме вышесказанного, при беременности подтверждена также роль андрогенов в подготовке организма матери к родам — расслабление мышечных волокон матки и др. [11].

Таким образом, становится очевидным, что достаточно значимое повышение уровня андрогенов при гестации — физиологичный и закономерный процесс с множеством компенсаторных факторов, направленных на собственно возможность корректного развития плода без грубых изменений в организме матери. Возможно привести аналогии с повышением уровня пролактина, кортизола, гормона роста при беременности, когда экстрауровни гормонов не являются критерием для дальнейшего обслеживания, как и собственно само исследование их уровней. Однако ситуация может меняться при наличии клинических проявлений, ассоциированных с повышением того или иного гормона или с субстратом его выработки. Учитывая вышесказанное, логичным представляется тот факт, что поиск причины гиперандрогении беременных оправдан при наличии клинической симптоматики, то есть вирилизации материнского организма, впервые возникшей при беременности. Данная точка зрения изложена в работе Kapova N. и Viciikova M. в 2011 г., в которой четко сформулирована концепция гиперандрогенного статуса беременных как ситуации, развивающейся вследствие патологических процессов, возникающих непосредственно при гестации [5]. Авторы подчеркивают, что данные случаи сопровождаются стремительно развивающейся и выраженной вирилизацией. При этом некоторые симптомы гиперандрогении, такие как клиторомегалия, мужской тембр голоса, являются лишь частично обратимыми. Второй ключевой факт состоит в том, что во многих случаях женщина приобретает статус беременной с уже имеющейся прегестационной гиперандрогенией, и дальнейшие метаморфозы происходят согласно совокупной реакции гестационного гормоногенеза и изменения течения исходного заболевания.

ВСЯ ЛИ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ — ГЕСТАЦИОННАЯ?

К сожалению, многочисленные работы о гиперандрогении беременных, по существу, сводятся к описанию особенностей течения беременности у женщин с заболеваниями, сопровождающимися гиперандрогенией, не конкретизируя время дебюта гиперандрогенного статуса. Иными словами, в отечественной литературе термин «гиперандрогения беременных» ассоциируется по-прежнему с беременностью у женщин с синдромом гиперандрогении, что приводит к неправильной интерпретации конкретной клинической ситуации и, впоследствии, выбору некорректной тактики лечения. Данная работа имеет цель внесения ясности в терминологию путем проведения ограничивающей линии между понятиями физиологического избытка андрогенов при беременности, истинной гестационной и прегестационной

гиперандрогенией, что позволит подчеркнуть различия в практическом подходе между клиническими ситуациями.

Рассмотрим наиболее распространенные ситуации во время беременности у ранее здоровой женщины как этиологические факторы истинной гестационной гиперандрогении. Частыми причинами при общей «орфанности» патологии являются новообразования яичников — лютеома беременности и текалютеиновые кисты (hyperreaction luteinalis), редкими — андрогенпродуцирующие опухоли яичников, патология или опухоли надпочечников, дефицит плацентарной ароматазы, оксидоредуктазы.

Лютеомы беременности представляют собой редкие доброкачественные опухолевидные образования яичников, возникающие вследствие гиперплазии лютеиновых клеток под влиянием гормональной стимуляции [5]. Чаще встречаются у женщин позднего репродуктивного возраста, многорожавших, при СПЯ, после применения ВРТ [13]. В большинстве случаев лютеомы протекают бессимптомно, обнаруживаются случайно при плановом ультразвуковом исследовании или во время оперативного вмешательства, но могут наблюдаться клинические признаки гиперандрогении и повышенные уровни андрогенов [14]. Лютеомы характеризуются благоприятным прогнозом, однако увеличенные яичники при данной патологии могут мимикрировать под злокачественные опухоли [15], что приводит к ошибочному диагнозу и неоправданному хирургическому вмешательству. Как правило, они подвергаются спонтанному регрессу в послеродовом периоде [15].

Текалютеиновые кисты (hyperreaction luteinalis) — редкое кистозное поражение яичников во время беременности, характеризующееся двусторонним увеличением яичников с множественными доброкачественными кистами [5, 16]. Хотя этиология остается до конца не изученной, образование крупных текалютеиновых кист связывают с высоким уровнем ХГЧ в сыворотке крови и повышенной чувствительностью к нему яичников, сопровождающейся гиперпродукцией андрогенов [17]. Часто такие кисты, как и лютеомы, протекают бессимптомно, являясь случайной находкой при плановой ультразвуковой диагностике.

При лютеоме и текалютеиновых кистах вирилизация матери возникает только в 30–35% случаев [5]. При наличии симптомов у матери вероятность вирилизации плода женского пола составляет около 80% и полностью невозможна при их отсутствии.

Ароматизация андрогенов фетального происхождения, а также их десульфатация являются ключевыми процессами для синтеза эстрогенов плацентой человека *in vivo*. В физиологических условиях кора надпочечников плода продуцирует большое количество ДГЭА-С, основная часть которого подвергается 16 α -гидроксилированию в печени, далее — десульфатации и метаболизации в активные андрогены при участии 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы в плаценте, и затем в эстрогены под действием ароматазы [4, 8]. Нарушение ароматазной активности плаценты приводит к накоплению андрогенных предшественников, дефициту эстрогенов, что клинически проявляется сниженной экскрецией эстрогенов

с мочой при нормальном состоянии плода и прогрессирующей вирилизации матери во время беременности, псевдогермафродитизму у плода женского пола [18].

Крайне редкими этиологическими факторами в гиперандрогении беременных могут выступать случаи врожденной гиперплазии коры надпочечников у плода вследствие генетических мутаций, ответственных за кодирование ферментов стероидогенеза (оксидоредуктазы и других редких форм) [19]. Ключом к диагнозу в таких ситуациях, кроме выявляемой в детском возрасте внутриутробной патологии развития плода, является вирилизация матери при беременности именно пробандом, исчезающая после родов. Считается, что в таких случаях вирилизация более характерна для второй половины беременности, иногда сопровождается эритроцитозом у беременной как проявлением избытка тестостерона у плода [20, 4].

Следует учитывать, что во время беременности избыток андрогенов и вирилизация могут развиваться и вследствие впервые возникшего иного заболевания — аденокортикальный рак, кортикостерома, вирилизирующие опухоли яичников, болезнь Иценко-Кушинга [5, 21]. В таких случаях факт наличия гиперандрогении требует осторожности и проведения дополнительно диагностического поиска. В литературе описано несколько случаев вирилизации беременных женщин при опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, наличии метастазов Крукенберга [22, 23]. Показано, что около 7% опухолей яичников, возникающих во время беременности, являются злокачественными. Односторонняя локализация, солидное строение и симптомы вирилизации — одни из возможных признаков, сигнализирующих о потенциальном онкориске. Случаи аденокортикального рака встречаются чрезвычайно редко и, как правило, сопровождаются избыточной секрецией кортизола, альдостерона, реже — косекрецией кортизола и андрогенов. Фетальные исходы при аденокортикальном раке неблагоприятны. Клинические проявления при вышеуказанных заболеваниях прогрессируют в течение гестации и не имеют тенденции к спонтанному разрешению после родов.

Стоит подчеркнуть, что клиническая картина гиперандрогении со стороны материнского организма независимо от этиологии заболевания характеризуется типичными симптомами избытка андрогенов в виде гирсутизма, алопеции, акне, клиторомегалии, снижения тембра голоса.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕАЛИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАНДРОГАЦИИ БЕРЕМЕННОСТИ

История изучения тех или иных неблагоприятных исходов беременности через призму «гиперандрогении беременных» берет начало со второй половины 50-х годов прошлого века, когда были получены первые препараты глюкокортикостероидов, обладающие высокой эффективностью в диагностике широкого спектра заболеваний, и разработан метод оценки суммарных 17-кетостероидов, определяемых по так называемой реакции Циммермана. Данный метод определен как основной показатель, характеризующий продукцию андрогенов, в частности их метаболитов, таких как андростендион,

андростерон, этиохоланолон, эпиандростерон, дигидроэпиандростеронасульфат. Данный метод хоть и отражает преимущественно надпочечниковую секрецию андрогенов, которая в редких случаях является источником истинной гестационной гиперандрогении, и также позволяет косвенно судить о выраженности гиперандрогении, однако не может точно определить источник избытка андрогенов. Этот групповой метод определения стероидных гормонов наряду с оценкой 17-гидроксикортикостероидов, или хромогенов Портера-Сильбера, на долгие десятилетия стал основным инструментом для изучения продукции стероидов.

Вероятно, именно возможность и доступность исследования андрогенов наряду с подменой понятий прегестационной и гестационной гиперандрогении и закреплением в научных, учебных и учебно-методических пособиях терминологии «гиперандрогения беременности» именно за женщинами с уже имеющимися до гестации заболеваниями с клиническими и лабораторными признаками гиперандрогении, привели в 90-х годах прошлого века в нашей стране к тревожному тренду гипердиагностики прежде всего неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (нВДКН) среди молодых женщин, а также последующему назначению глюкокортикостероидов беременным в качестве средства профилактики «привычного выкидыша при гиперандрогении беременных».

В отечественной литературе подавляющее большинство статей о гиперандрогении беременных сфокусировано на случаях прегестационной гиперандрогении, в частности, беременности при синдроме поликистозных яичников (СПЯ) или ВДКН [24, 25, 26]. Более того, на практике наблюдаются случаи диагностики надпочечниковой гиперандрогении беременности по уровню 17-гидроксипрогестерона (17-ОН прогестерон) в первом триместре. Однако стоит упомянуть, что 17-ОН прогестерон не является предшественником стероидных гормонов, как и андрогенов, и в первом триместре производится в основном желтым телом. Поэтому назначение терапии, направленной на снижение уровня данного, ошибочно принимаемого за андроген, предшественника (зачастую дексаметазоном) не только не имеет физиологической обоснованности, но и может оказать губительное действие на фетальное программирование [27]. При этом отмечаемое на фоне терапии клиницистами «снижение» 17-ОН прогестерона является следствием физиологической инволюции желтого тела по мере течения беременности. Важным вкладом в разработку системы современных референсных значений оценки состояния коры надпочечников у беременных являются работы профессора Л.А. Супловой, которые внесли коррективы в референсные интервалы 17-ОН прогестерона и ДГЭА-С [28]. Авторы подчеркнули важность оценки концентрации андрогенов как следствие особенностей гестационного стероидогенеза, что требует комплексного подхода к каждому клиническому случаю.

Тем не менее в настоящее время в клинической практике находят отражение привычные представления прошлого, препятствующие в ряде случаев эффективной работе клиницистов и ведущие к назначению синтетических глюкокортикоидов беременным с любой формой гиперандрогении.

Сложившийся факт осложнился и тем, что развитие лабораторной диагностики в виде внедрения в практику исследования «стероидного профиля» методом tandemной масс-спектрометрии продемонстрировало также имеющиеся пробелы в стандартных методиках (иммуноферментный анализ) определения стероидных гормонов с проблемой «завышения» уровня андрогенов, влекущее за собой дальнейшую некорректную интерпретацию и назначение патогенетически неверного лечения [29].

Кроме того, несмотря на отсутствие в клинических рекомендациях «Нормальная беременность» указаний на необходимость оценки андрогенов в период гестации, в клинической практике по-прежнему наблюдаются случаи рутинного анализа уровней тестостерона и ДГЭА-С в рамках диагностики «гиперандрогении беременности».

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРАНДРОГАЦИИ: ЛЕЧИТЬ ИЛИ НЕ ЛЕЧИТЬ?

Современная тактика ведения истинной гестационной гиперандрогении должна быть направлена на поиск источника избытка андрогенов, проведение дифференциальной диагностики с точки зрения злокачественности андроген-продуцирующего образования с последующим определением необходимости проведения дополнительных вмешательств, определение потенциального риска вирилизации плода женского пола. Оценивая вероятность фетальной вирилизации, следует принимать во внимание точное время дебюта гиперандрогении. Коррекция концентрации андрогенов препаратами глюкокортикостероидов оправдана только для беременных с прегестационной гиперандрогенией вследствие ВДКН. Терапия в таких случаях направлена на торможение кортикотропной функции гипофиза в случае надпочечниковой гиперандрогении.

При истинной гестационной гиперандрогении степень выраженности вирилизации плода зависит от периода экспозиции [30]. Так, возникновение клинической симптоматики у матери в период 7–12 недели гестации у плода может сопровождаться пороками развития в виде гипертрофии клитора, частичного или полного несращения половых губ, при развитии выраженной гиперандрогении после первого триместра — только клиторомегалии [31]. Примечательно, что фетальная вирилизация возникает в большей мере вследствие гиперандрогении со стороны плода, например, ввиду врожденной гиперплазии коры надпочечников, а не за счет андрогенов материнского организма.

Лабораторная диагностика гиперандрогении целесообразна при выявлении симптомов вирилизации матери. Выраженность гиперандрогении оценивается путем измерения общего тестостерона, андростендиона, ДГЭА-С и в ряде случаев ГСПГ. Диагностика может проводиться и в послеродовом периоде и состоит в активном динамическом наблюдении и отслеживании самопроизвольного снижения концентрации андрогенов, которое в норме характерно для доброкачественных андроген-продуцирующих образований.

Важным пунктом ведения гиперандрогении является топическая диагностика с помощью ультразвукового сканирования, как трансвагинального, так

и трансабдоминального, а также применения магнитно-резонансной томографии в сложных случаях. Характерной особенностью текалютеиновых кист является их кистозная структура, напоминающая «колесо со спицами», билатеральность, а также сопутствующий чрезвычайно высокий уровень хорионического гонадотропина (>300 000 мМЕ/мл). Напротив, лютеомы представляют собой крупные (>4 см) преимущественно солидные образования, расположенные ипсил- или билатерально [16].

В настоящее время варианты лечения истинной гестационной гиперандрогении имеют ограниченный характер. Тактика, как правило, включает активное наблюдение за беременной и плодом без применения медикаментозного лечения. Особое значение имеет динамическое определение андрогенного статуса после родов. При нормальном течении послеродового периода лютеомы, как и текалютеиновые кисты, самостоятельно лизируются, не требуя дополнительных вмешательств. В ряде случаев возможно оперативное лечение. Так, при обнаружении лютеомы размером более пяти сантиметров, сопровождающейся характерной симптоматикой вирилизации и компрессионного синдрома во втором триместре, обоснованным вариантом лечения является хирургическое удаление, в том числе с целью предотвращения перекрута яичника [32]. При этом необходимо тщательно анализировать преимущества такого подхода и сопоставлять его с потенциальными рисками, связанными с хирургическим вмешательством. Оперативное лечение на любом сроке беременности является единственным эффективным вариантом ведения пациентки в случае верифицированной малигнизации андроген-продуцирующего образования [33, 34]. Операции, которые не могут быть отложены на послеродовый период, проводятся во втором триместре. Последствия вирилизации плода решаются в плановом порядке после рождения [35].

Глюкокортикостероиды (ГКС), несмотря на их доказанную эффективность и безопасность в отношении огромного количества заболеваний, являются сложными препаратами, применение которых следует ограничивать строгими показаниями, особенно во время беременности. Имитируя фармакологический сигнал стресса, ГКС могут приводить к неонатальным осложнениям, например, рождению детей с низкой массой тела или тератогенному эффекту. Кроме того, имеются данные о влиянии ГКС на эмбриональное программирование, обуславливающее развитие поздних осложнений — повышенного риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и дислипидемий [3, 36]. Именно поэтому назначение ГКС во время беременности должно исходить исключительно из определенных показаний, в списке которых гестационная гиперандрогения в настоящее время отсутствует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность сопровождается многочисленными гормональными изменениями. Гестационная гиперандрогения — состояние, характеризующееся впервые возникшим выраженным повышением уровня андрогенов в период беременности и, как правило, не приводит к серьезным нарушениям со стороны матери и плода.

Тактика ведения беременных с гестационной гиперандрогенией в большинстве случаев ограничивается активным наблюдением и не требует медикаментозного вмешательства.

Тем не менее в настоящее время в клинической практике сохраняются случаи назначения препаратов глюкокортикостероидов с целью профилактики прерывания беременности или других осложнений избытка андрогенов без должной дифференциации между гестационной и прегестационной гиперандрогенией. Данные несоответствия, в первую очередь, обусловлены проблемой неточного использования терминов, которое возникает в любой отрасли медицины и приводит к врачебным ошибкам. Грамотная дифференциальная диагностика между состояниями, возникшими на прегестационном этапе и во время беременности, направляет клинициста к выбору оптимальной тактики ведения, позволяя избежать назначения необоснованной, зачастую опасной, терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Лепешкина Л.И. — существенный вклад в концепцию исследования, в получение и анализ данных, написание статьи; Воронникова С.Ю. — существенный вклад в концепцию исследования, в получение и анализ данных, написание статьи; Мельниченко Г.А. — существенный вклад в концепцию исследования, во внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Андреева Е.Н., Дедов И.И., Шестакова М.В., и др. Клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет» Минздрава России. Версия 2024 года. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №1. — С.12-24. [Andreeva EN, Dedov II, Shestakova MV, et al. Clinical recommendations «Gestational diabetes mellitus» of the Russian ministry of Health. Version of the year 2024. *Bulletin of reproductive health*. 2025;4(1):12-24. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/brh12758>
2. Петунина Н.А., Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Свириденко Н.Ю. Тиреотоксикоз и беременность. // *Доктор.Ру*. — 2008. — №6. — С.87-90. [Petunina NA, Troshina EA, Aleksandrova GF, Sviridenko NY. Tirootoksikoz i beremennost'. *Doctor Ru*. 2008;(6):87-90. (in Russ.)]
3. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Фадеев В.В., и др. Применение глюкокортикостероидов во время беременности. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2008;(1-2):7-17. [Mel'nichenko GA, Dedov II, Fadeev VV, et al. Primenenie glyukokortikoidov vo vremya beremennosti. *Bulletin of Reproductive Health*. 2008;(1-2):7-17. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/brh20081-27-17>
4. Morel Y, Roucher F, Plotton I, Goursaud C, Tardy V, Mallet D. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetal synthesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(2):82-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.023>
5. Kaňová N, Bičíková M. Hyperandrogenic states in pregnancy. *Physiol Res*. 2011;60(2):243-252. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.932052>
6. Milewich L, Gant NF, Schwarz BE, et al. Initiation of human parturition. IX. Progesterone metabolism by placentas of early and late human gestation. *Obstet Gynecol*. 1978;51(3):278-280
7. Суплотова Л.А., Рыжкова С.К., Кураева Т.Л., и др. Скрининг беременных женщин на врожденную дисфункцию коры надпочечников: результаты и перспективы. // *Проблемы эндокринологии*. — 2005. — Т. 51. — №6. — С.12-14. [Suplotova LA, Ryzhkova SK, Kuraeva TL, et al. Skрининг beremennykh zhenshchin na vrozhdenennuyu disfunktsiyu kory nadpochechnikov: rezul'taty i perspektivy. *Problemy endokrinologii*. 2005;51(6):12-14. (in Russ.)]
8. Parsons AM, Bouma GJ. A Potential Role and Contribution of Androgens in Placental Development and Pregnancy. *Life (Basel)*. 2021;11(7):644. doi: <https://doi.org/10.3390/life11070644>
9. Rivarola MA, Snipes CA, Migeon CJ. Concentration of androgens in systemic plasma of rats, guinea pigs, salamanders and pigeons. *Endocrinology*. 1968;82(1):115-121. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-82-1-115>
10. Lau SL, Yuen LY, Ho CS, Chan MHM, Ma RCW, Tam WH. Gestational Age-specific Reference Intervals for Androgens in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;110(1):176-184. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae382>
11. Makieva S, Saunders PT, Norman JE. Androgens in pregnancy: roles in parturition. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):542-559. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu008>
12. Мамедова Н.Ф., Абайдина Г.Т., Курбанова М.К. Тактика ведения беременных с гиперандрогенией. // *Проблемы женского здоровья*. — 2011. — Т.6. — №1. — С.67-75. [Mamedova NF, Abaidina GT, Kurbanova MK. Taktika vedeniya beremennykh s giperandrogeniey. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2011;6(1):67-75. (in Russ.)]
13. Малышева О.Г., Петрухин В.А., Озерова О.Е., и др. Гиперандрогения у беременных: этиопатогенез, диагностика, лечение, перинатальные исходы (обзор литературы). // Бюллетень СО РАМН. — 2013. — Т.33. — №5. — С.46-52. [Malysheva OG, Petrukhin VA, Ozerova OE, et al. Giperandrogeniya u beremennykh: etiopatogenez, diagnostika, lechenie, perinatal'nye iskhody (obzor literatury). *Byulleten' SO RAMN*. 2013;33(5):46-52. (in Russ.)]
14. Phelan N, Conway GS. Management of ovarian disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):985-992. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.07.005>
15. Rapisarda V, Cianci A, Caruso S, et al. Luteoma of Pregnancy Presenting with Severe Maternal Virilisation: A Case Report. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2016;2016:3523760. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3523760>
16. Garcia-Bunuel R, Berek JS, Woodruff JD. Luteomas of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1975;45(4):407-414
17. Edell H, Lee A, Lofgren M. Incidentally found hyperreactio luteinalis in pregnancy. *Radiol Case Rep*. 2018;13(6):1220-1223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.08.006>
18. Malinowski AK, Sen J, Sermer M. Hyperreactio Luteinalis: Maternal and Fetal Effects. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(8):715-723. doi: [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30180-8](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30180-8)
19. Harada N. Genetic analysis of human placental aromatase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1993;44(4-6):331-340. doi: [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(93\)90242-a](https://doi.org/10.1016/0960-0760(93)90242-a)
20. Shozu M, Akasofu K, Harada T, Kubota Y. A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(3):560-566. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-72-3-560>
21. Zhang J, Wang Y, Mao X, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1020880. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020880>
22. Morris LF, Park S, Daskivich T, et al. Virilization of a female infant by a maternal adrenocortical carcinoma. *Endocr Pract*. 2011;17(2):e26-31. doi: <https://doi.org/10.4158/EP10245.CR>

23. Mahyoob R, Sugita K, Yamamoto A. Incidental detection of a virilizing Sertoli-Leydig cell tumor during cesarean section: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2025;47:e00742. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2025.e00742>
24. Bustamante C, Ochoa C, Venegas P. In utero virilization secondary to a maternal Krukenberg tumor: case report and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(7):785-790. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0030>
25. Сидельникова В.М. Лююкортикoиды в акушерской практике — за и против. // *Акушерство и гинекология*. — 2010. — 1. — С.3-6. [Sidel'nikova VM. Glyukokortikoidy v akusherskoj praktike - za i protiv. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010;(1):3-6. (in Russ.)]
26. Суплотова Л.А., Рыжкова С.К., Кураева Т.Л. Референтные значения 17-гидроксипрогестерона и дегидроэпиандростерон-сульфата в период гестации. // *Проблемы эндокринологии*. 2007;53(4):19-21. [Suplotova LA, Ryzhkova SK, Kuraeva TL. Referentnye znacheniya 17-gidrokspirogesterona i degidroeipiandrosteron-sulfata v period gestatsii. *Problemy endokrinologii*. 2007;53(4):19-21. (in Russ.)]
27. Lahti-Pulkkinen M, Räikkönen K, Basiukajc A, et al. Determination of steroid reference intervals in a pregnancy population. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2025;248:106691. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2025.106691>
28. Bertalan R, Racz K, Varga I, et al. Maternal hyperandrogenism beginning from early pregnancy and progressing until delivery does not produce virilization of a female newborn. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(10):581-583. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590701546130>
29. Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am*. 2021;105(6):1099-1116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.06.008>
30. Masarie K, Katz V, Balderston K. Pregnancy luteomas: clinical presentations and management strategies. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(9):575-582. doi: <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181f8c6e3>
31. Boussios S, Han SN, Fruscio R, et al. A review on pregnancy complicated by ovarian epithelial and non-epithelial malignant tumors: Diagnostic and therapeutic perspectives. *J Adv Res*. 2018;12:1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.02.006>
32. Korenaga TRK, Tewari KS. Gynecologic Cancer in Pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2020;157(3):799-809. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgyno.2020.01.010>
33. Ugaki H, Enomoto T, Yoshino K, et al. Luteoma-induced fetal virilization. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(5):991-993. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01041.x>
34. Darlas M, Kalantaridou S, Valsamakis G. Maternal Hyperandrogenemia and the Long-Term Neuropsychological, Sex Developmental, and Metabolic Effects on Offspring. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2199. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26052199>
35. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(11):2439-2473. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02625-7>
36. Machineni P, Ranjan A, Asirvatham AR, Gupta K, Mahadevan S. Spontaneous Pregnancy in Genetically Confirmed 11-Beta Hydroxylase Deficiency: A Case Series and Literature Review. *Cureus*. 2025;17(10):e94504. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.94504>
37. Lazarus JH. Thyroxine excess and pregnancy. *Acta Med Austriaca*. 1994;21(2):53-56

Рукопись получена: 20.09.2025. Одобрена к публикации: 25.11.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лепешкина Людмила Ивановна [Lyudmila I. Lepeshkina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5779-3310>; eLibrary SPIN: 3191-072; e-mail: lepeshkina.luda@yandex.ru

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, Sc.D., Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Лепешкина Л.И., Воротникова С.Ю., Мельниченко Г.А. «Гестационная гиперандрогения»: терминологическая неоднозначность и практические аспекты ведения // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №4. — С.XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12777>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lepeshkina LI, Vorotnikova SY, Melnichenko GA. «Gestational Hyperandrogenism»: Clarifying Terminology and Practical Management. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(4):XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12777>