

41. Maya-Núñez G., Zenteno J. C., Ulloa-Aguirre A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1650—1653.
42. Meysing A., Kanasaki H., Bedecarrats G. Y. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 3189—3198.
43. Miura K., Acierno J. S. Jr., Seminara S. B. // Hum. Genet. — 2004. — Vol. 49, N 5. — P. 265—268.
44. Muenke M., Schell U., Hehr A. et al. // Nat. Genet. — 1994. — Vol. 8. — P. 269—274.
45. Nagata K., Yamamoto T., Chikumi H. et al. // Hum. Genet. — 2000. — Vol. 45. — P. 237—240.
46. Oliveira L. M. B., Seminara S. B., Beranova M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1532—1538.
47. O'Neill M. J., Tridjaja B., Smith M. J. et al. // Hum. Mutat. — 1998. — Vol. 11. — P. 340—342.
48. Parenti G., Rizzolo M. G., Ghezzi M. et al. // Am. J. Med. Genet. — 1995. — Vol. 57. — P. 476—478.
49. Philip M., Arbelle J. E., Segev Y., Parvari R. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 1729—1732.
50. Pitteloud N., Boepple P. A., DeCruz S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2470—2475.
51. Pitteloud N., Acierno J. S. Jr., Meysing A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2006. — Vol. 103, N 16. — P. 6281—6286.
52. Pralong F. P., Gomez F., Castillo E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3811—3816.
53. Quinton R., Duke V. M., de Zoysa P. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 3010—3017.
54. Roscioli T., Flanagan S., Kumar P. et al. // Am. J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 93. — P. 22—28.
55. Roy A. C., Liao W. X., Chen Y. et al. // Mol. Cell. Biochem. — 1996. — Vol. 165. — P. 151—153.
56. Sato N., Katsumata N., Kagami M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 1079—1088.
57. Seminara S. B., Hayes F. J., Crowley W. F. Jr. // Endocr. Rev. — 1998. — Vol. 19. — P. 521—539.
58. Seminara S. B., Beranova M., Oliveira L. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 556—562.
59. Seminara S. B., Messager S., Chatzidaki E. E. et al. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 1614—1627.
60. Semple R. K., Achermann J. C., Ellery J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 3. — P. 1849—1855.
61. Silveira L. F. G., Stewart P. M., Thomas M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2973—2977.
62. Soderlund D., Canto P., de la Chesnaye E. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2001. — Vol. 54. — P. 493—498.
63. Soderlund D., Canto P., Mendez J. P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2589—2592.
64. Soskin S., Iovane A., Danner S. et al. // Horm. Res. — 2005. — Vol. 64. — Suppl. 1.
65. Trarbach E., Costa E., Versiani B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 2785—2793.
66. Valdes-Socin H., Salvi R., Daly A. F., Gaillard R. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 2619—2625.
67. Weiss J., Axelrod L., Whitcomb R. W. et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 179—183.
68. Wolczynski S., Laudanski P., Jarzabek K. et al. // Steril. and Fertil. — 2003. — Vol. 79. — P. 442—444.
69. Wray S. // Chem. Senses. — 2002. — Vol. 27, N 6. — P. 569—572.

Поступила 15.05.07

## ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616-006.482-053.2-08-06:616.43

Н. А. Мазеркина<sup>1</sup>, С. К. Горельшнев<sup>1</sup>, А. Г. Меликян<sup>1</sup>, О. Г. Желудкова<sup>2</sup>, О. И. Щербенко<sup>3</sup>,  
С. С. Озеров<sup>1</sup>, В. Д. Тенедиева<sup>1</sup>, И. Е. Трубина<sup>1</sup>, Н. А. Стребкова<sup>4</sup>, И. Д. Бородин<sup>2</sup>

### ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С МЕДУЛЛОБЛАСТОМОЙ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup>ГУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН; <sup>2</sup>ГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава; <sup>3</sup>Российский научный центр рентгенодиагностики; <sup>4</sup>ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, Москва

Обследованы 62 больных в возрасте от 6,5 года до 20 лет (медиана 13,4 года) через 4,2 года после окончания лечения медуллобластомы. Все пациенты получали краниоспинальное облучение в дозе 35 и 55 Гр на область задней черепной ямки. После лучевой терапии (ЛТ) 56 больных получали полихимиотерапию (ПХТ), 40 из них ПХТ проводили по протоколу М-2000 в поддерживающем или цикловом режиме.

У 37 (79%) из 47 детей была выявлена недостаточность гормона роста, у 19 (30%) из 62 — отставание в росте с диспропорционально коротким верхним сегментом тела. У 6 больных, получавших только ЛТ, не выявлено поражение щитовидной железы и гонад. У больных, получавших ЛТ и ПХТ, первичный гипотиреоз развился в 32 (57%) из 56 случаев, поражение гонад — у 19 из 20 девушек и у 12 из 24 юношей. У 5 детей отмечались клинические и гормональные признаки вторичной надпочечниковой недостаточности. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в целом по группе составила  $-1,7$  SD (standard deviation, стандартное отклонение), в поясничном отделе позвоночника  $-2,4$  SD, у 32 (55%) из 58 больных развился сколиоз позвоночника. У пациентов, получавших поддерживающую ПХТ по протоколу М-2000, отмечались более выраженное снижение массы тела, задержка роста и снижение МПКТ в позвоночнике, чем после цикловой ПХТ. Кроме того, после поддерживающей ПХТ чаще развивался первичный гипогонадизм, чем после цикловой ПХТ.

Ключевые слова: медуллобластома, эндокринные нарушения, рост, гипотиреоз, гипогонадизм, поддерживающая полихимиотерапия, цикловая полихимиотерапия

Sixty-two patients aged 6.5 to 20 years (median 13.4 years) were examined 4.2 years after termination of treatment for medulloblastoma. All the patients underwent craniospinal irradiation in a dose of 35 and 55 Gy to the area of the posterior cranial fossa. After radiotherapy (RT), 56 patients received polychemotherapy (PCT), in 40 patients of them PCT was performed by the M-2000 protocol in the maintenance and cycle modes.

Thirty-seven (79%) out of 47 children were found to have growth hormone deficiency; 19 out of the 62 patients had growth retardation with the unproportionally short upper segment of the body. No thyroid and gonadal lesions were revealed in 6 patients receiving RT alone. In patients having RT and PCT, primary hypothyroidism developed in 32 (57%) of the 56 cases; gonadal lesion did in 19 out of 20 females and 12 of 24 males. Five children were observed to have clinical and hormonal signs of secondary adrenal insufficiency.

*iciency. Bone mineral density (BMD) in the whole group was  $-1.7$  SD (standard deviation) and  $-2.4$  SD in the lumbar spine; 32 (55%) out of 58 patients developed spinal scoliosis. The patients receiving maintenance PCT by the M-2000 protocol had a more pronounced weight loss, growth retardation, and spinal BMD decrease than those having PCT as cycles. Furthermore, primary hypogonadism more frequently developed after maintenance PCT than after cyclic PCT.*

**Key words:** medulloblastoma, endocrine disorders, growth, hypothyroidism, hypogonadism, maintenance polychemotherapy, cyclic polychemotherapy.

Медуллобластома (МБ) относится к группе эмбриональных опухолей и является наиболее распространенной злокачественной опухолью мозга детского возраста. В среднем она составляет 20–26% от общего числа опухолей мозга и 40% опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ) у детей [19]. Наиболее часто МБ встречается у детей в возрасте от 5 до 10 лет.

Большинство современных протоколов лечения МБ включают хирургическое удаление опухоли, краниоспинальное облучение (КСО) и полихимиотерапию (ПХТ). Благодаря внедрению программ комплексного лечения за последние годы 5-летняя безрецидивная выживаемость для детей, заболевших в возрасте старше 3 лет, составляет более 60% [7, 19]. К сожалению, токсичность применяемой терапии приводит к развитию отдаленных осложнений, которые особенно выражены, если лечение проводится в раннем возрасте. В связи с этим при сравнении эффективности различных методов лечения важны не только такие показатели, как выживаемость и летальность, но и отдаленные последствия проведенной терапии. Особенно чувствительна к повреждающему воздействию эндокринная система.

## Материалы и методы

Всего обследовано 62 больных после лечения МБ (39 мальчиков, 23 девочки, соотношение 1:1,7) в возрасте от 6,5 года до 20 лет ( $13,4 \pm 3,1$  года), с длительностью ремиссии от 1,2 до 10,6 года ( $4,2 \pm 2,7$  года). Всем пациентам выполнено тотальное или субтотальное удаление опухоли. После операции все больные получали химиолучевое или лучевое лечение. КСО по радикальной программе проводили по следующей методике: головной мозг с включением шейного отдела спинного мозга облучали на гамма-установке с двух боковых встречных полей  $18 \times 18$  см, суммарно до 34–35 Гр. Спинной мозг облучали прямыми задними полями шириной 5–8 см. Все зоны облучали одновременно, разовые дозы облучения составляли 1,6–1,8 Гр. После окончания КСО дополнительно облучали ЗЧЯ до суммарной дозы 55 Гр.

У 6 больных ПХТ не проводили. Во всех остальных случаях пациенты получали химиотерапевтическое лечение. В 40 случаях (начиная с 2000 г.) ПХТ проводили по протоколу М-2000. При этом параллельно с лучевой терапией (ЛТ) назначали химиотерапию (ХТ) (винкристин  $1,5$  мг/м<sup>2</sup>, норма  $6$  мг/м<sup>2</sup> и ломустин  $100$  мг/м<sup>2</sup> однократно на 1-й неделе облучения). Через 4 нед после завершения ЛТ 23 больных получили 8 циклов поддерживающей ПХТ (винкристин  $1,5$  мг/м<sup>2</sup> — 1, 8, 15-й дни,  $\Sigma$   $36$  мг/м<sup>2</sup>; цисплатин  $70$  мг/м<sup>2</sup> — 1 день,  $\Sigma$   $560$  мг/м<sup>2</sup>;

ломустин  $75$  мг/м<sup>2</sup> — 1 день,  $\Sigma$   $600$  мг/м<sup>2</sup>), 17 больных — 4 цикла цикловой ПХТ (2 цикла: винкристин  $1,5$  мг/м<sup>2</sup> — 1-й, 8-й дни,  $\Sigma$   $6$  мг/м<sup>2</sup>; и циклофосфан  $1500$  мг/м<sup>2</sup> — 1, 2 дни,  $\Sigma$   $6000$  мг/м<sup>2</sup>; 2 цикла: цисплатин  $90$  мг/м<sup>2</sup> — 1 день,  $\Sigma$   $180$  мг/м<sup>2</sup> и вепезид  $150$  мг/м<sup>2</sup> — 1, 2, 3-й дни,  $\Sigma$   $900$  мг/м<sup>2</sup>). Больные, получавшие лечение по протоколу М-2000, обследованы проспективно (на момент постановки диагноза, а также в режиме 6-месячных интервалов после окончания лечения). До 2000 г. ПХТ проводили по следующим протоколам: в 6 случаях — по НИТ-91 и НИТ-2000, в 6 — по ОХЛХ и в 4 — по РО-CNS-03.

Клинико-гормональное обследование включало в себя антропометрию с расчетом SDS роста (Standart deviation score, коэффициент стандартного отклонения — показатель, демонстрирующий, на сколько стандартных отклонений рост больного отличается от среднего значения для данного возраста), индекса массы тела (ИМТ = масса тела/рост<sup>2</sup>, так же рассчитывали SDS ИМТ), скорости роста; оценку полового созревания по Таннеру, биохимический анализ крови, исследование базальных уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т<sub>4</sub>), кортизола, пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), половых стероидов (эстрадиола, тестостерона, свободного тестостерона), ингибина Б, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1), инсулина, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Для оценки инсулинорезистентности использовали показатель НОМА, рассчитываемый по формуле:

$$\text{НОМА} = \text{Инс} \cdot \text{Глюк} / 22,5$$
, где Инс — уровень инсулина (в мкЕд/мл); Глюк — глюкозы (в ммоль/л). При подозрении на недостаточность гормона роста (ГР) проводили стимуляционную пробу с клофелином ( $0,15$  мг/м<sup>2</sup> per os с забором крови в точках 0, 30, 60, 90, 120 мин), выброс ГР менее  $10$  нг/мл во всех точках расценивали как недостаточность ГР. 44 больным также проводили УЗИ щитовидной железы (ЩЖ), девочкам пубертатного возраста — УЗИ малого таза, 31 больному — денситометрическое исследование с оценкой минеральной плотности костной ткани всего тела (МПКТ<sub>в целом</sub>) и поясничного отдела позвоночника (МПКТ<sub>позв</sub>), результаты оценивали по Z-критерию.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием корреляционного анализа Спирмана, сравнение между группами — с помощью дисперсионного анализа ANOVA для непараметрических данных (тест Крускал—Уоллис), теста Манна—Уитни и метода  $\chi^2$ . Результаты по группам даны в виде медианы (Me)  $\pm$  стандартное отклоне-

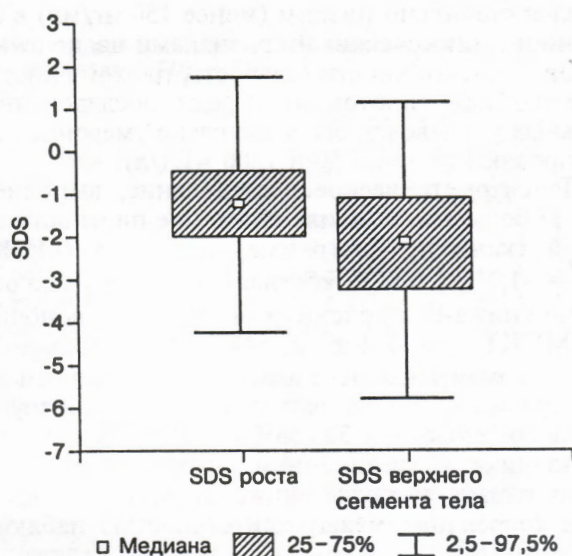


Рис. 1. SDS роста и SDS верхнего сегмента тела у детей после лечения МБ.

ние (SD). Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Наиболее частым эндокринным нарушением у обследованных детей было отставание в росте. Задержка роста (SDS роста  $< -2$ ) отмечалась у 19 (30%) из 62 больных, в целом по группе SDS роста составил  $-1,4 \pm 1,3$ . Задержка роста сочеталась с диспропорционально коротким туловищем по отношению к конечностям: SDS верхнего сегмента тела в группе составил  $-2,2 \pm 1,5$  (рис. 1). Задержка роста была в большей степени выражена у детей, получавших лечение в более младшем возрасте ( $R = 0,31, p = 0,05$ ; рис. 2). При увеличении времени наблюдения степень задержки роста нарастала: отмечалась корреляция между длительностью ремиссии и SDS роста ( $R = -0,58, p = 0,001$ ; рис. 3), а также между длительностью ремиссии и SDS верхнего сегмента тела ( $R = -0,64, p < 0,001$ ). Скорость роста составила в среднем  $2,5 \pm 1,6$  см в год. Ско-

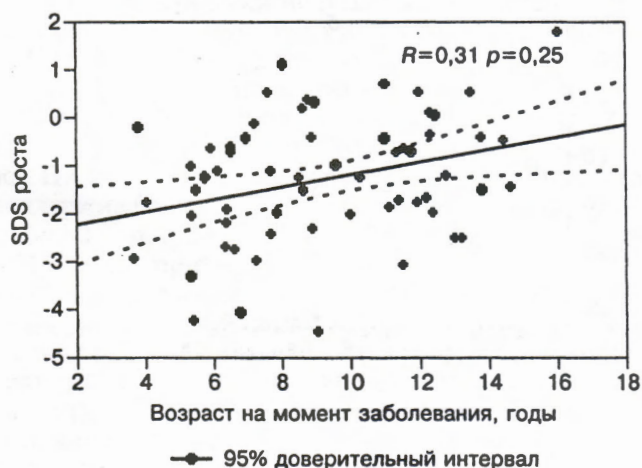


Рис. 2. Корреляция между возрастом на момент заболевания и SDS роста.

рость роста была особенно снижена во время ПХТ и в 1-й год после завершения лечения:  $0-1,5$  см в год. Недостаточность ГР выявлена у 37 (79%) из 47 больных. Максимальный выброс ГР на пробе с клофелином составил  $4,5 \pm 2,7$  нг/мл (от 0,2 до 11,5 нг/мл).

Терапию ГР получали 5 больных. Лечение назначали при длительном сроке ремиссии (5,5–10,1 года, в среднем 8,5 года), доза препарата составляла у всех пациентов 0,1 Ед (0,033 мг) на 1 кг массы тела в сутки. Скорость роста до лечения была 1–3 см в год, на фоне терапии ГР 5,2–12 см в год. Случаев рецидива заболевания на фоне и после лечения ГР не было. Конечного роста 148,5 см достигла 1 больная (SDS роста  $-2,3$ ), которая получала лечение в течение года.

У 17 (28%) из 63 детей была снижена масса тела (SDS ИМТ от  $-2$  до  $-3,4$ ). В целом по группе SDS ИМТ составил  $-1,3 \pm 1,2$ . Избыточной массы тела или ожирения не выявлено ни у одного из больных. Несмотря на это, у 24 (43%) из 56 пациентов уровень холестерина был выше 5,2 ммоль/л (от 5,3 до 8 ммоль/л). Уровень холестерина коррелировал с показателем инсулинорезистентности НОМА ( $R = 0,35, p = 0,05$ ).

При оценке функции ЩЖ первичный гипотиреоз (уровень ТТГ  $> 8$  мЕд/л) был выявлен у 32 (52%) из 62 больных. УЗИ ЩЖ выполнено у 45 больных, из них у 28 (62%) была выявлена гипоплазия ЩЖ (объем по УЗИ ниже 5 перцентилей). В большинстве случаев (у 22 больных) гипоплазия ЩЖ сочеталась с гипотиреозом (рис. 4). Ни в одном случае не выявлено признаков аутоиммунного тиреоидита (отрицательный уровень антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, отсутствие специфических изменений при УЗИ). Поражение ЩЖ чаще развивалось у детей, получавших лечение в младшем возрасте, — выявлена корреляция между возрастом на момент заболевания и поражением ЩЖ ( $R = -0,31, p = 0,05$ ). Первичный гипотиреоз развился у 19 (63%) из 30 детей, заболевших в возрасте до 9 лет и у 12 (38%) из 32 детей, заболевших в возрасте старше 9 лет.

У 2 больных с гипотиреозом объем ЩЖ соответствовал 95-й перцентили (11 из 12 мл соответ-

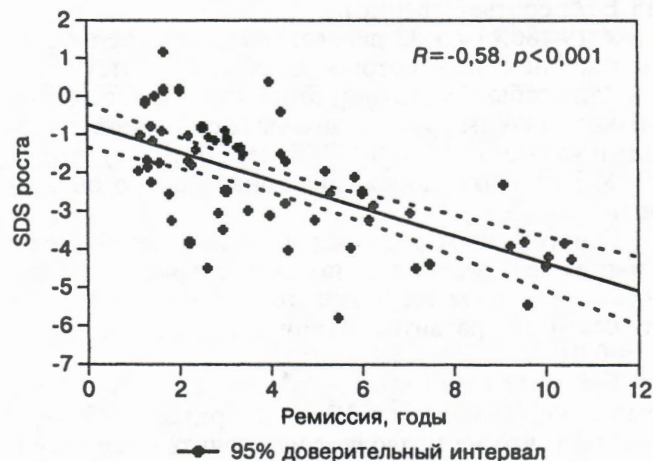


Рис. 3. Корреляция между SDS роста и длительностью ремиссии.

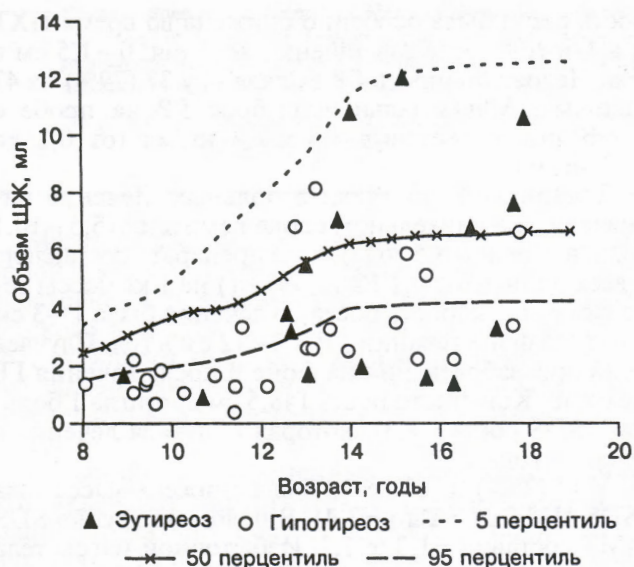


Рис. 4. Объем ЩЖ у больных с нормальной (эутиреоз) и пониженной (гипотиреоз) функцией ЩЖ после лечения МБ в зависимости от возраста.

ственно), но при УЗИ был выявлен многоузловой зоб. У 1 пациентки через 10 лет после терапии на фоне гипоплазии ЩЖ при УЗИ обнаружен узел размером  $7 \times 6 \times 5$  мм, при пункционной биопсии выявлен папиллярный рак ЩЖ.

Половую функцию оценивали у 50 из 62 детей, так как остальные 12 не достигли пубертатного возраста. Нарушения функции половых желез отмечались у 33 (66%) подростков. У 14 (50%) из 28 мальчиков обнаружены признаки изолированного поражения гонадального эпителия: повышенный (более 12 мЕд/л) уровень ФСГ (рис. 5, а), сниженный уровень ингибина Б (менее 80 пг/мл) и маленький размер тестикул (менее 8 мл), не соответствующий стадии полового созревания (III–IV по Таннеру) на фоне нормальной секреции тестостерона. Уровень свободного тестостерона был в пределах нормы (174–900 пмоль/л) у 26 из 28 подростков мужского пола и составил в среднем по группе  $384 \pm 142$  пмоль/л. У 2 юношей уровень свободного тестостерона был снижен — 140 и 160 пмоль/л, и это сочеталось с повышенным уровнем ЛГ (16 и 18 Ед/л соответственно).

У 19 (86%) из 22 девочек выявлено первичное поражение гонад, которое проявлялось отсутствием или слабым развитием вторичных половых признаков, низким уровнем половых стероидов, высокими уровнями ЛГ и ФСГ (более 20 мЕд/л) (рис. 5, б). У 1 девушки поражение гонад носило обратимый характер.

Гипогонадизм развивался чаще у детей, получивших лечение в более позднем возрасте: выявлена корреляция между возрастом на момент лечения и частотой развития гипогонадизма ( $R = 0,47$ ,  $p = 0,01$ ).

Базальный уровень кортизола у 25 больных был выше 450 нмоль/л, у 17 — в пределах 250–450 нмоль/л, что не позволяет исключить риск развития вторичной надпочечниковой недостаточности. У 5 больных в течение суток уровень кортизола ос-

тавался стабильно низким (менее 150 нг/мл) в сочетании с клиническими признаками надпочечниковой недостаточности (слабость, плохой аппетит, артериальная гипотония). Среди обследованных больных у 2 девочек была выявлена умеренная гиперпролактинемия (750 и 1200 мЕд/л).

Денситометрическое исследование, выполненное 37 больным, выявило снижение плотности костной ткани по программе всего тела (МПКТ<sub>в целом</sub> =  $-1,7 \pm 1,0$  SD), костная плотность была особенно снижена в поясничном отделе позвоночника: МПКТ<sub>позв</sub> =  $-2,4 \pm 1,6$  SD. У 2 больных после лечения отмечены переломы на фоне минимальных травм (в одном случае лучевой кости, в другом — малоберцовой), у 32 (55%) из 58 — сколиоз позвоночника. С увеличением длительности наблюдения нарастало также снижение МПКТ — выявлена корреляция между длительностью наблюдения и МПКТ<sub>в целом</sub> ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,04$ ), а также между длительностью наблюдения и МПКТ<sub>позв</sub> ( $r = -0,64$ ,  $p = 0,001$ ), нарастала также и частота сколиоза ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,02$ ).

При сравнении групп больных, получавших и не получавших ПХТ (табл. 1), было выявлено, что нарушение процессов роста одинаково часто встречалось в обеих группах: между группами не было вы-

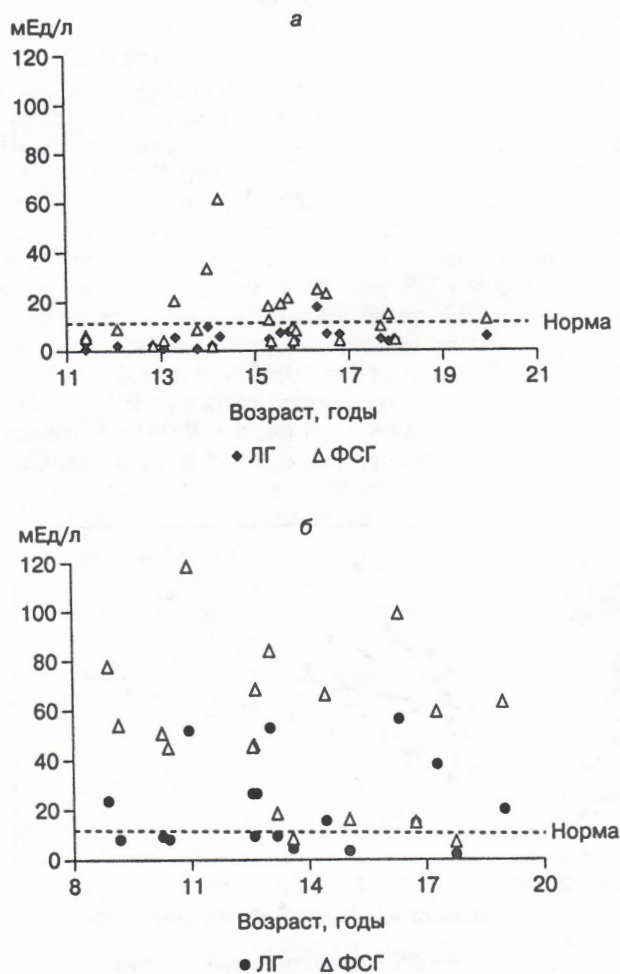


Рис. 5. Уровень ЛГ и ФСГ у мальчиков (а) и девочек (б) после лечения МБ в зависимости от возраста.

Таблица 1

Частота эндокринных нарушений в зависимости от методов лечения (Медиана  $\pm$  SD)

| Параметр                        | Методы лечения           |                                    | p     |
|---------------------------------|--------------------------|------------------------------------|-------|
|                                 | операция + ЛТ<br>(n = 6) | операция +<br>ЛТ + ПХТ<br>(n = 47) |       |
| Возраст                         | 16,4 $\pm$ 1,5           | 13,0 $\pm$ 3,5                     | 0,01  |
| SDS роста                       | -1,6 $\pm$ 1,0           | -1,3 $\pm$ 1,1                     | 0,58  |
| SDS верхнего сегмента тела      | -2,8 $\pm$ 0,7           | -2,2 $\pm$ 1,4                     | 0,38  |
| Скорость роста, см/год          | 2,5 $\pm$ 1,3            | 2,9 $\pm$ 1,6                      | 0,54  |
| Недостаточность ГР              | 4/6 (67%)                | 33/41 (81%)                        | 0,32  |
| ИРФ-1, нг/мл                    | 378 $\pm$ 81             | 176 $\pm$ 107                      | 0,02  |
| SDS ИМТ                         | -1,4 $\pm$ 0,5           | -1,1 $\pm$ 1,4                     | 0,58  |
| Гипотиреоз, n (%)               | 0/6 (0%)                 | 32/56 (57%)                        | 0,005 |
| Объем ЩЖ, мл                    | 8,9 $\pm$ 2,0            | 2,5 $\pm$ 1,7                      | 0,003 |
| Поражение гонад, n (%)          | 0/6 (0%)                 | 33/44 (75%)                        | 0,003 |
| МПКТ <sub>в целом</sub> Z-score | -2,0 $\pm$ 0,4           | -2,0 $\pm$ 0,9                     | 0,51  |
| МПКТ <sub>позв</sub> Z-score    | -2,5 $\pm$ 1,2           | -2,4 $\pm$ 1,5                     | 0,8   |
| Сколиоз, n (%)                  | 3/6 (50%)                | 29/52 (56%)                        | 0,88  |

явлено статистически значимых различий по показателям SDS роста ( $p = 0,58$ ) и SDS верхнего сегмента тела ( $p = 0,38$ ), скорости роста ( $p = 0,54$ ) и частоты недостаточности ГР ( $p = 0,32$ ), хотя уровень ИРФ-1 был статистически значимо ( $p = 0,02$ ) ниже в группе больных, получивших ПХТ (см. табл. 1 и рис. 4). Поражение ЩЖ не выявлено ни у одного из 6 больных, получивших комбинированное лечение (операция + ЛТ), после комплексного лечения (операция + ЛТ + ПХТ) частота первичного поражения ЩЖ составила 57% (32 из 56 больных), различия между группами статистически значимы ( $p = 0,005$ ) (см. табл. 1 и рис. 5). Первичное поражение гонад также не развилось ни у одного больного, не получавшего химиотерапию (2 девушки, 4 юноши), но развилось у 75% больных после комплексного лечения — у 14 из 24 юношей и 19 из 20 девушек (см. табл. 1 и рис. 5), различия между группами статистически значимы ( $p = 0,003$ ). Особенно часто гипогонадизм отмечался у девушек — среди получавших ПХТ половая функция была сохранной у 10 юношей и только у 1 девушки. Показатели плотности костной ткани и частота развития сколиоза практически не различались между получавшими и не получавшими ПХТ ( $p > 0,05$ ).

Сравнение групп больных, получавших различные схемы ПХТ (поддерживающая и цикловая), выявило статистически значимые различия по SDS ИМТ ( $p = 0,04$ ): масса тела больных после цикловой ПХТ была близка к норме, в то время как после поддерживающей ПХТ отмечено ее снижение (табл. 2, см. рис. 4). Дефицит массы тела (SDS ИМТ  $\leq 2,0$ ) при обследовании выявлен у 3 (17%) из 17 пациентов, получавших цикловую ПХТ и у 7 (30%) из 23, получавших поддерживающую ПХТ. Несмотря на то что частота недостаточности ГР практически не различалась между группами с разными режимами ПХТ, задержка роста была более выражена у больных после поддерживающей ПХТ: SDS роста был выше в группе больных, получавших цикловую ПХТ ( $p = 0,08$ ), различия близки к статистически значимым (см. табл. 2 и рис. 4).

Частота поражения гонад после поддерживающей ПХТ была выше (81%), чем после цикловой (50%), различия близки к статистически значимым ( $p = 0,07$ ). Также у больных, получавших поддерживающую ПХТ, была статистически значимо ниже МПКТ<sub>позв</sub> ( $p = 0,03$ ).

Динамическое наблюдение за больными показало, что недостаточность ГР, поражение ЩЖ и гонад, как правило, выявляются не ранее чем через 6—12 мес после окончания комплексного лечения.

В данной работе мы проанализировали эндокринные последствия комбинированного и комплексного лечения МБ в детском возрасте. К сожалению, сопоставление с данными литературы затруднено, так как в большинстве литературных источников анализируются смешанные группы больных, включающие детей и взрослых, а также различные гистологические варианты и локализации опухолей ЦНС.

Учитывая локализацию МБ в ЗЧЯ, маловероятно, что какие-либо эндокринные нарушения могут возникать вследствие хирургического лечения, поэтому выявленные последствия можно считать результатом ЛТ, ПХТ и их комбинации. Частота выявления дефицитов гормонов гипофиза практически одинакова среди больных с МБ, получавших ПХТ и не получавших ее [10], это говорит о том, что данные изменения индуцированы в основном облучением головного мозга. Было показано, что степень повреждения тканей при облучении прямо коррелирует со временем, прошедшим после ЛТ, приводя к отсроченному появлению эндокринных нарушений [14]; нарастание гипофизарной недостаточности может происходить и через 10 лет после окончания ЛТ [25]. Поражение периферических эндокринных желез, вероятно, обусловлено влиянием химиопрепаратов, а также воздействием расщепления дозы ЛТ на окружающие ткани при облучении спинного мозга [17, 25]. Клинические симптомы гормональных расстройств у таких больных часто бывают стертыми и неспецифичными.

Самым распространенным у обследованных больных было нарушение процессов роста. Соматотропная недостаточность вследствие облучения диэнцефальной области является наиболее частым

Таблица 2

Частота эндокринных нарушений в зависимости от схемы химиотерапии (Медиана  $\pm$  SD)

| Параметр                        | Поддерживающая ПХТ<br>(n = 23) | Цикловая ПХТ<br>(n = 17) | p    |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------|------|
| Возраст                         | 12,8 $\pm$ 3,2                 | 13,3 $\pm$ 2,8           | 0,57 |
| SDS роста                       | -1,1 $\pm$ 0,9                 | -0,6 $\pm$ 1,1           | 0,08 |
| SDS верхнего сегмента тела      | -1,9 $\pm$ 1,3                 | -1,4 $\pm$ 1,0           | 0,11 |
| Скорость роста, см/год          | 2,7 $\pm$ 1,7                  | 3,5 $\pm$ 1,7            | 0,13 |
| Недостаточность ГР              | 15/19 (82%)                    | 9/14 (64%)               | 0,47 |
| ИРФ-1                           | 205 $\pm$ 122                  | 2184 $\pm$ 81            | 0,52 |
| SDS ИМТ                         | -1,3 $\pm$ 1,3                 | -0,4 $\pm$ 1,3           | 0,04 |
| Гипотиреоз, n                   | 12/23 (52%)                    | 10/17 (59%)              | 0,72 |
| Поражение гонад, n              | 17/21 (81%)                    | 6/12 (50%)               | 0,07 |
| МПКТ <sub>в целом</sub> Z-score | -1,8 $\pm$ 0,9                 | -1,3 $\pm$ 0,5           | 0,20 |
| МПКТ <sub>позв</sub> Z-score    | -2,3 $\pm$ 1,0                 | -1,2 $\pm$ 1,1           | 0,03 |
| Сколиоз, n                      | 11/20 (54%)                    | 6/12 (50%)               | 0,85 |

и во многих случаях единственным развивающимся дефицитом передней доли гипофиза после краниального облучения опухолей вне гипоталамо-гипофизарной локализации [25, 27]. Она обычно становится клинически явной не ранее чем через 2 года после лечения. Среди наших больных недостаточность ГР выявлена в 79% случаев, что соответствует данным литературы (60—75%) [3, 7]. Дефицит ГР, развивающийся после краниального облучения при МБ, прямо зависит от дозы облучения и времени после ЛТ [3, 26]. Считается, что при облучении диэнцефальной области в дозе 30 Гр и более дефицит ГР через 5 лет после ЛТ развивается практически у всех больных [3, 5, 17]. В ряде клиник больным, получавшим ЛТ в связи с опухолями мозга, лечение ГР назначают при снижении темпов роста без выполнения стимуляционных тестов для диагностики дефицита ГР [5].

Помимо соматотропной недостаточности, которая компенсируется заместительной терапией препаратами ГР, выраженное негативное влияние на конечный рост больных оказывает КСО, вызывающее деструкцию ростовых пластин в позвонках. S. Shalet и соавт. [26] показали, что спинальное облучение в дозе от 27 до 35 Гр приводит к потере в росте 9 см при облучении в возрасте 3 лет, 7 см — при облучении в 5 лет и 5,5 см — при облучении в 10-летнем возрасте. Поскольку наиболее значительный рост позвоночника наблюдается в пубертате, окончательное влияние на рост спины становится явным после подросткового возраста [32].

Среди обследованных больных задержка роста была также наиболее выражена у детей, получивших лечение в более младшем возрасте, и нарастала по мере увеличения срока наблюдения, что согласуется с данными литературы [17, 33]. Половое созревание после лечения МБ наступает в среднем на год раньше, чем в популяции [17, 22], что, как и некомпенсированный гипотиреоз, может негативно влиять на показатели конечного роста.

Влияние химиотерапии на ростовые процессы выражено в значительно меньшей степени. Анализ результатов исследований на животных позволяет предположить, что некоторые препараты могут непосредственно влиять на рост костей [15], а ограниченные данные исследований на людях показывают, что химиотерапия может нарушать секрецию ГР или изменять нормальные взаимодействия в системе ГР—ИРФ-1 [4].

Среди наших больных показатели роста (SDS роста, скорость роста, частота недостаточности ГР) не различались между группами, получавшими и не получавшими ПХТ, но уровень ИРФ-1 был статистически значимо выше у больных, не получавших ПХТ. Возможно, это связано с тем, что в группе пациентов, не получавших ПХТ, все больные были пубертатного возраста, с нормальной половой функцией, не исключено также воздействие химиотерапии на ось ГР—ИРФ-1 [4].

Среди больных, получивших поддерживающую ПХТ, задержка роста и снижение массы тела были более выражены, чем у получивших цикловую ПХТ. В ряде исследований было показано, что во время проведения ПХТ уровень ИРФ-1 в циркулирующей крови снижается [1] и это снижение кор-

релирует с интенсивностью введения химиопрепаратов [29], что авторы объясняют развитием нейросекреторной дисфункции ГР, а также факторами нарушения питания [23]. J. Roman и соавт. [23] при обследовании 60 детей, получавших химиотерапию без облучения ЦНС по поводу различных солидных опухолей, выявили снижение секреторного ответа ГР в 45% случаев, степень недостаточности ГР коррелировала с интенсивностью применения актиномицина Д и карбоплатина. Хорошее проникновение карбоплатина через гематоэнцефалический барьер может обуславливать его воздействие на гипоталамо-гипофизарную ось с развитием дефицита ГР [13].

Кумулятивная доза цисплатина при поддерживающей ПХТ в несколько раз выше, чем при цикловой. Цисплатин, как и карбоплатин, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, накапливаясь в организме. Через 5 лет после завершения ПХТ экскреция платины с мочой у леченых больных более чем в 1000 раз выше, чем в контрольной группе [6]. Низкие показатели ИМТ и SDS роста у пациентов, получивших поддерживающую ПХТ, по сравнению с больными, получившими цикловую ПХТ, возможно, связаны с более длительным токсическим действием химиопрепаратов поддерживающей схемы.

Известно, что конечный рост после лечения МБ без заместительной терапии ГР составляет от  $-2,9$  до  $-5,0$  SD [12, 18]. По данным W. Xu и соавт. [33], уменьшение дозы КСО при лечении МБ с 23—29 до 18 Гр улучшает показатели конечного роста на фоне терапии ГР с  $-2,04$  SD до  $-1,01$  SD, но и на фоне заместительной терапии ГР показатели конечного роста после лечения МБ по информации базы данных KIGS составляют  $-1,9$  SD, верхнего сегмента тела  $-2,0$  SD [22]. M. Ranke и соавт. [22] полагают, что для достижения оптимальных показателей роста больные МБ нуждаются в более высоких дозах ГР, чем дети с идиопатической недостаточностью ГР, и близких к применяемым при синдроме Тернера [22].

В обследованной группе лечение ГР назначали всего в 5 случаях и в поздние сроки (5—10 лет ремиссии). Учитывая низкие показатели роста даже на фоне заместительной терапии ГР у больных с МБ, вопрос о назначении заместительной терапии ГР необходимо ставить в достаточно ранние сроки — через 2 года после ремиссии. При раннем половом созревании лечение целесообразно дополнять назначением аналогов гонадолиберина с целью улучшения показателей конечного роста [30].

Нарушения в системе гипоталамус—гипофиз—ЩЖ могут быть обусловлены как развитием центрального гипотиреоза вследствие облучения диэнцефальной области, так и первичным поражением ЩЖ на фоне ЛТ и ПХТ. Частота вторичного гипотиреоза после ЛТ опухолей вне гипоталамо-гипофизарной локализации невелика и составляет, по данным разных авторов, от 4 до 52% [5, 10, 22]. Краниальное облучение может также вызвать нарушение нормальных ритмов секреции ТТГ и тиреотропин-релизинг-гормона, в частности отсутствие вечерних пиков выброса ТТГ [24].

Несколько чаще после лечения МБ развивается первичный гипотиреоз: частота поражения ЩЖ у больных МБ, по данным литературы, составляет 16–40% [10, 24]. Среди наших больных первичный гипотиреоз в сочетании с гипотрофией ЩЖ развился у 57% пациентов, получивших ЛТ и ПХТ, и не развился ни у одного из 6, не получавших ПХТ. По данным литературы, первичный гипотиреоз может развиваться при облучении области ЩЖ в дозах более 20 Гр [7, 17]. Хотя пик возникновения постлучевого поражения ЩЖ наблюдается от 2 до 4 лет после облучения, развитие заболевания возможно и через 25 лет после завершения ЛТ [8]. Отсутствие явных клинических симптомов гипотиреоза у наших больных, а также сочетание гипотиреоза с гипотрофией ЩЖ затрудняли диагностику поражения ЩЖ при динамическом наблюдении.

В 3 случаях после лечения ЩЖ были выявлены вторичные новообразования ЩЖ — у 2 больных узловой коллоидный зоб и у 1 девочки папиллярный рак ЩЖ. Показано, ЛТ на область шеи увеличивает риск развития вторичных новообразований ЩЖ по сравнению с популяцией в 50 раз [31]. Назначение Л-тироксина при выявлении повышенного уровня ТТГ позволит не только компенсировать недостаточность гормонов ЩЖ, но и снизить риск развития вторичных новообразований ЩЖ [1].

Воздействие ПХТ и облучения на гонады является полостецифичным [5, 28]. У мальчиков клетки Сертоли более чувствительны к воздействию радиации и алкилирующих препаратов, чем клетки Лейдига [20, 28]. Мальчики и девочки младшего возраста меньше подвержены риску дисфункции гонад, чем подростки или молодые взрослые обоего пола [27, 28]. Среди обследованных нами больных более старший возраст на момент лечения также был дополнительным фактором риска развития гипогонадизма.

Первичный или вторичный гипогонадизм после лечения МБ, по данным литературы, наблюдается в 18–30% случаев [10, 22]. Среди обследованных нами детей нарушения в оси гипоталамус—гипофиз—гонады были выявлены более чем у половины больных. Как и поражение ЩЖ, первичное поражение гонад развилось только у детей, получивших ЛТ, и ПХТ, особенно высоким было число девочек с первичным поражением яичников (19 из 20 девочек пубертатного возраста). У 14 из 24 юношей после ЛТ и ПХТ отмечены признаки изолированного поражения герминативного эпителия (6 получили поддерживающую ПХТ и 4 — цикловую ПХТ). У 6 больных (2 девушки и 4 юноши), получивших только ЛТ, половая функция была сохранной. По данным литературы, при облучении яичников в дозе более 4 Гр риск развития недостаточности яичников у молодых женщин составляет 30% [11]. Поражение гонад вследствие КСО у девочек сложнее предотвратить, чем у мальчиков, так как сложно рассчитать распределение дозы на яичники *in vivo*. Перспективным представляется метод точного определения локализации яичников с помощью МРТ с последующим перераспределением дозы, что позволяет значительно уменьшить дозу облучения яичников [9].

В целом поражение периферических эндокринных желез (особенно гонад у девочек) среди обследованных нами больных отмечалось чаще, чем по данным литературы. Возможно, это связано с тем, что почти все обследованные больные были отнесены к группе высокого риска, что обусловило высокую интенсивность проводимого лечения, а также с широким полем КСО.

Ж. Heikens и соавт. [10] проанализировали эндокринные последствия терапии МБ в детском возрасте у 20 больных в среднем через 16 лет после окончания лечения. Все пациенты получали КСО в дозе 35 Гр с дополнительным облучением очага 20 Гр. Химиотерапию препаратами метотрексата, прокарбазина и винкристина проводили 13 больным. Частота недостаточности ГР составила 70%, центрального гипотиреоза — 4%, первичного гипотиреоза — 24%, поражение гонад наблюдалось у 20% больных.

Исследования, посвященные изучению особенностей костного метаболизма у людей, перенесших в детстве онкологические заболевания, весьма немногочисленны. В литературе приводятся данные об остеопении, остеопорозе и даже костных переломах [4]. Важным фактором, определяющим снижение МПКТ, считается прямое воздействие на позвоночник [16]. Дефицит ГР, развившийся в результате краниального облучения у 79% больных, также может вызвать нарушение набора костной массы.

Среди наших больных выявлено значительное снижение МПКТ, особенно выраженное в позвоночнике. Несмотря на это, компрессионных переломов позвоночника не было ни у одного больного, хотя в группе отмечено 2 случая переломов длинных трубчатых костей. Снижение МПКТ сопровождалось выраженными сколиозами более чем у половины больных. Остеопороз был особенно выражен в группе пациентов, получавших поддерживающую ПХТ, что говорит о влиянии режима химиотерапии на процессы костного ремоделирования.

У детей со злокачественными заболеваниями на момент постановки диагноза может быть снижено костеобразование при нормальной костной резорбции. После ПХТ костеобразование может нормализоваться, а резорбция увеличиваться [21]. При снижении МПКТ целесообразно назначение препаратов кальция, витамина D и бифосфонатов.

Поскольку многие эндокринные нарушения после комплексного лечения МБ в детском возрасте часто не имеют четких клинических проявлений, дети и подростки с данным заболеванием должны наблюдаться в режиме 6-месячных интервалов до закрытия зон роста с оценкой показателей роста, функции ЩЖ и пубертатного развития, денситометрии и липидного профиля [18].

Многие проблемы, в частности нарушения процессов полового развития, фертильности, костного и минерального обмена, липидного метаболизма, могут стать явными только во взрослом возрасте. Это диктует необходимость длительного наблюдения за пациентами, продолжающегося и во взрослом возрасте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes N. D. // *Horm. Res.* — 1988. — Vol. 30. — P. 84–89.
2. Berry D. H., Elders M. J., Crist W. et al. // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1983. — Vol. 137. — P. 37–39.
3. Clayton P. E., Shalet S. M. // *J. Pediatr.* — Vol. 118, N 2. — P. 226–228.
4. Crofton P. M., Ahmed S. F., Wade J. C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 3121–3129.
5. Duffner P. K. // *Neurologist.* — 2004. — Vol. 10, N 6. — P. 293–310.
6. Gerl A., Schierl R. // *Acta Oncol.* — 2000. — Vol. 39. — P. 519–522.
7. Goldwein J. W., Radcliffe J., Johnson J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 34. — P. 899–904.
8. Hancock S. L., Cox R. S., McDougall I. R. // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 599.
9. Harden S. V., Twyman N., Lomas D. J. et al. // *Radiother. Oncol.* — 2003. — Vol. 69. — P. 183–188.
10. Heikens J., Michielis E. M. C., Behrendt H. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 34, N 10. — P. 1592–1597.
11. Joint Council for Clinical Oncology, Management of Gonadal Toxicity Resulting from the Treatment of Adult Cancer. — 1998.
12. Kiltie A. E., Lashford L. S., Gattamaneni H. R. // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1997. — Vol. 28. — P. 348–354.
13. Kornblith P. L., Walker M. // *J. Neurosurg.* — 1988. — Vol. 68. — P. 1–17.
14. Little M. D., Shalet S. M., Beardwell C. G. et al. // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 4. — P. 147–175.
15. Moél C., Garwicz S. // *Acta Paediatr.* — 1995. — Vol. 84. — P. 1237–1243.
16. Neuhauser E. B. D., Wittenborg M. H., Berman C. Z. et al. // *Radiology.* — 1952. — Vol. 59. — P. 637–650.
17. Oberfield S. E., Sklar C. A. // *Adolesc. Med.* — 2002. — Vol. 13, N 1. — P. 161–169.
18. Ogilvy-Stuart A. L., Shalet S. M. // *Arch. Dis. Childh.* — 1995. — Vol. 73. — P. 141–148.
19. Packer R. J., Boyett J. M., Janss A. J. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 480–487.
20. Papadakis V., Vlachopapadopoulou E., Van Syckle K. et al. // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1999. — Vol. 32. — P. 366–372.
21. Pfeilschifter J., Diel I. J. // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 1570–1593.
22. Ranke M. B., Price D. A., Lindberg A. et al. // *Horm. Res.* — 2005. — Vol. 64. — P. 28–34.
23. Roman J., Villaizan C. J., Carcia-Foncillas J. et al. // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1995. — Vol. 25. — P. 90–97.
24. Rose S. R. // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 12. — P. 97–111.
25. Rubins P. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1984. — Vol. 10. — P. 5–34.
26. Shalet S. M., Gibson B., Swindell R. et al. // *Arch. Dis. Childh.* — 1987. — Vol. 62. — P. 461–464.
27. Sklar C. A. // *Acta Paediatr.* — 1999. — Suppl. 433. — P. 1–4.
28. Sklar C. A. // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 2–8.
29. Thun-Hohenstein L., Frisch H., Schuster E. // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 37. — P. 91–95.
30. Toogood A. A. // *Growth Horm. IGF Res.* — 2004. — Vol. 14. — Suppl. A. — P. S118–S124.
31. Tucker M. A., Lones P. H., Boice I. D. et al. // *Cancer Res.* — 1991. — Vol. 51. — P. 2885.
32. Wallace W. H., Shalet S. M., Morris-Jones P. H. et al. // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1990. — Vol. 18. — P. 441–446.
33. Xu W., Janss A., Moshang T. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4677–4681.
34. Yamada S., Ishii E., Okabe Y. et al. // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1992. — Vol. 14. — P. 236–244.

Поступила 31.07.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.594.11-055.2-07:616.154:577.175.62

Д. Козловене, Г. Казанавичюс, В. Круминис

## КОНЦЕНТРАЦИИ ТЕСТОСТЕРОНА, ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА СУЛЬФАТА И ИНДЕКСА СВОБОДНЫХ АНДРОГЕНОВ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ГИРСУТИЗМОМ

Каунасский медицинский университет, Литовская Республика

Гиперандрогения — одно из самых частых эндокринных расстройств женщин детородного возраста, являющихся причиной многих метаболических заболеваний. Цель данного исследования — оценка уровня андрогенов в крови женщин, страдающих гирсутизмом ( $\geq 8$  баллов по шкале Ферриман—Галвей), а также выявление наиболее информативного маркера гиперандрогении при гирсутизме. Исследованы 149 женщин в возрасте 18–35 лет, жалующихся на повышенное оволосение тела. У женщин с гирсутизмом ( $\geq 8$  баллов по шкале Ферриман—Галвей) обнаружен статистически значимо высокий уровень общего тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, глобулина, связывающего половые гормоны, в плазме крови и больший индекс свободных андрогенов ( $p < 0,001$ ). При гирсутизме чаще всего выявляли повышенный индекс свободных андрогенов — 54,8%. Данное исследование показало, что гирсутизм, без сомнения, связан с повышенным содержанием андрогенов в сыворотке крови, однако даже у 34,4% женщин с явным гирсутизмом уровень андрогенов в крови был нормальным.

**Ключевые слова:** гирсутизм, общий тестостерон, индекс свободных андрогенов, дегидроэпиандростерона сульфат.

Hyperandrogenism is a commonest endocrine disorder in women of reproductive age and a cause of many metabolic diseases. The purpose of this study was to measure the blood levels of androgens in women with hirsutism (Ferriman-Gallwey scale  $\geq 8$  scores) and to reveal the most informative marker of hyperandrogenism in hirsutism. A hundred forty-nine women aged 18–35 years who complained about hirsutism were examined. The women with hirsutism (Ferriman-Gallwey scale  $\geq 8$  scores) were observed to have statistically significantly elevated serum levels of total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin and the high free androgen index ( $p < 0.001$ ). The increased free androgen index (54.8%) was more frequently detected in hirsutism. This study showed that hirsutism was doubtlessly associated with the elevated serum content of androgens; however, even 34.4% of the females had normal blood levels of androgens.

**Key words:** hirsutism, total testosterone, free androgen index, dehydroepiandrosterone sulfate.

Гиперандрогения — одно из самых распространенных эндокринных нарушений у женщин детородного возраста. Наглядным клиническим симптомом избытка андрогенов у женщин является гирсутизм, основной причиной которого становится

си усиленная секреция андрогенов в яичниках и/или надпочечниках. Многочисленные исследования, несомненно, свидетельствуют о том, что гиперпродукция андрогенов является причиной многих нежелательных метаболических нарушений в