

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი მედიცინის ფაკულტეტი

მეანობა – გინეკოლოგიის და რეპროდუქტოლოგიის დეპარტამენტი

ხელნაწერის უფლებით

დიანა ჭანუყვაძე

**კორექციები ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკურ
და ჰორმონალურ მახასიათებლებს შორის**

დისერტაცია

წარმოდგენილი მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

მედ. მეც. დოქტორი. ასოც. პროფ. ჯენარა ქრისტესაშვილი

თბილისი 2012

შინაარსი

შესავალი	5
აქტუალობა	5
ამოცანები	8
მეცნიერული სიახლე	8
პრაქტიკული ღირებულება	10
გამოქვეყნებული შრომების სია	11
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა	12
1.1 ანდროგენების ბიოსინთეზი	13
1.2 ჰირსუტიზმი	18
1.3 სებორეა და აკნე	20
1.4 ჰიპერანდროგენიზმის მექანიზმები	21
1.5 ანდროგენების ტრანსპორტირება	22
1.6 პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომი	24
1.7 ადრენოგენიტალური სინდრომი	30
1.8 ჰიპერანდროგენიზმის სხვა მიზეზები	32
1.9 იდიოპათიური ჰირსუტიზმი	33
1.10 ჰიპერანდროგენიზმის ექსტრაოვარიული ფაქტორები	33
1.11 ჰირსუტიზმის შეფასება და დიაგნოსტიკა	36
1.12 ჰირსუტიზმის მკურნალობა	39

თავი 2. კვლევის ობიექტი და მეთოდები -----	42
2.1 კვლევის ობიექტი -----	42
2.2 კვლევის მეთოდები -----	43
2.2.1 ჰორმონების რაოდენობრივი განსაზღვრა -----	43
2.2.2 ჰირსუტული რიცხვის განსაზღვრა -----	44
2.2.3 თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის განსაზღვრა -----	44
2.2.4 თავისუფალი და ბიოშედწვევადი ტესტოსტერონის გაანგარიშების მათემატიკური მოდელები -----	44
2.2.5 ინსულინრეზისტენტობის ინდექსის <i>Homa-2</i> განსაზღვრა -----	44
2.2.6 პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომის დადგენის კრიტერიუმები -----	45
2.2.7 კვლევის ულტრაბგერითი მეთოდი -----	45
2.2.8 მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება -----	45
თავი 3. საკუთარი კვლევის შედეგები -----	47
3.1. პაციენტების კლინიკური და ჰორმონალური მახასიათებლები -----	47
3.2. პაციენტებში ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური სიმპტომების და ანდროგენული პარამეტრების კორელაციები -----	52
3.3. კორელაციები ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკურ და ჰორმონულ მარკერებს შორის ქალებში პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომით, ანდროგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმით და ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომით -----	65

3.4.ჰიპერანდროგენიზმის შეფასების დიაგნოსტიკური მეთოდების შედარებითი ანალიზი ახალგაზრდა ქალებში ჰირსუტიზმით -----	70
თავი 4. მიღებული შედეგების განხილვა -----	73
თავი 5. დასკვნები -----	86
თავი 6. პრაქტიკული რეკომენდაციები -----	88
თავი 7. გამოყენებული ლიტერატურა -----	94
დანართი -----	107

შემოკლებები

აგს – ადრენო-გენიტალური სინდრომი

კოგ- კომბინირებული ორალური კონტრაცეპტივი

სმი – სხეულის მასის ინდექსი

წ.გ/თ.გ. - წელის გარშემოწერილობის და თეძოს გარშემოწერილობის თანაფარდობა

17 α -OHP - 17 α - ჰიდროქსიპროგესტერონი

cBio-T - გაანგარიშებული ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი

cFT - გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონი

DHEA-S - დეჰიდროეპიანდროსტერონ- სულფატი

E2 – ესტრადიოლი

FAI - თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი

FSH - ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონი

FT - თავისუფალი ტესტოსტერონი

Homa-IR - ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი

LH - მალუთეინიზირებელი ჰორმონი

Prl – პროლაქტინი

SHBG - სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინი

TSH – თირეომასტიმულირებელი ჰორმონი

TT – საერთო ტესტოსტერონი

შესავალი

თემის აქტუალობა:

ჰიპერანდროგენიზმი თანამედროვე ენდოკრინოლოგიური გინეკოლოგიის მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს. ჰიპერანდროგენიზმი წარმოადგენს ქალებში ისეთი გარეგანი პათოლოგიური სიმპტომების არსებობას, როგორც არის ჰირსუტიზმი, აკნე, სებორეა, ალოპეცია და ვირილიზაცია. ჰიპერანდროგენიზმის უხშირეს მიზეზს (40-80%) ჰიპერანდროგენია წარმოადგენს [22,85,129]. ლიტერატურული მონაცემებით ჰიპერანდროგენია აღენიშნება რეპროდუქციული ასაკის ქალთა 7-10% [19,54,92]. ჰიპერანდროგენიზმის მიზეზთა შორის განიხილება ასევე სისხლში სასქესო სტეროიდების შემოჭველი გლობულინის კონცენტრაციის დაქვეითება, რის შედეგადაც მატულობს თავისუფალი ანდროგენების დონე [15,22]. საკმაოდ ხშირია ჰიპერანდროგენიზმის ის ფორმა, რომელიც ვითარდება კანში ფერმენტ 5 α -რედუქტაზას აქტივობის მომატების ფონზე, სისხლში ანდროგენების ნორმალური შემცველობისას. ჰიპერანდროგენიზმის ამ უკანასკნელ ვარიანტს იდიოპათიურ ან კონსტიტუციურ ფორმად განიხილავენ [21,29,35].

მიზეზების დამოუკიდებლად, პაციენტების მიერ თვით ჰიპერანდროგენიზმი საკმაოდ მწვავედ აღიქმება, ფსიქოლოგიური სტრესის მიზეზი ხდება და ხელს უშლის საზოგადოებაში ინტეგრირებას. ამდენად, ჰიპერანდროგენიზმი წარმოადგენს მეტად მნიშვნელოვან, აქტუალურ არა მხოლოდ სამედიცინო, არამედ სოციალურ პრობლემასაც.

ჰიპერანდროგენიზმის მიზეზებია: პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი, ჰიპერანდროგენული ინსულინ-რეზისტენტული acanthosis nigricans სინდრომი, თირკმელზედა ჯირკვლების თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია (კლასიკური და არაკლასიკური ფორმა), კუშინგის სინდრომი, ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნეები (საკვერცხის, თირკმელზედა ჯირკვლის), ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი [25,31]. ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური გამოვლინებების შემთხვევათა 5-15% არის იდიოპათიური [21]. ამ დროს აღინიშნება მოცირკულირე ანდროგენების ნორმალური დონის მიმართ თმის ფოლიკულების მომატებული მგრძობელობა, რომლის მიზეზი არის 5- α რედუქტაზას აქტივობის მატება. აღნიშნული პათოლოგიები საკმაოდ ფართოდ არის შესწავლილი, თუმცა ჯერ კიდევ რჩება

რიგი საკითხებისა, რომელთა კვლევა მნიშვნელოვანია ჰიპერანდროგენიზმის სხვადასხვა ფორმების პათოგენეზური მექანიზმების დასაზუსტებლად.

ბოლო პერიოდში განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს ისეთი ტიპის ჰიპერანდროგენია, რომელიც უკავშირდება სიმსუქნეს და ინსულინრეზისტენტობას. კერძოდ დადგენილია, რომ არსებობს ურთიერთკავშირი ჰიპერინსულინემიას და ჰიპერანდროგენიას შორის და ამ ორი ტიპის დარღვევის თანაარსებობა ქმნის მანკიერ წრეს. ნაკლებად არის შესწავლილი კავშირები ღვიძლის ფუნქციის გათვალისწინებით, ზუსტი კორელაციები სისხლში სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის, საერთო და თავისუფალი ტესტოსტერონის კონცენტრაციებს შორის და მსგავსი კავშირები პაციენტებში პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომით ან მის გარეშე. ასევე ხაზგასასმელია ის ფაქტი, რომ სიმსუქნე და ინსულინრეზისტენტობა ხშირად პაციენტების მიერ არ აღიქმება სათანადოდ, როგორც მძიმე მეტაბოლური დარღვევა, მათ შორის, შაქრიანი დიაბეტის ტიპი II-ის განვითარების რისკ-ფაქტორი. ამდენად, ეს პაციენტები ჯამრთელობის დაზიანების სერიოზული რისკის ქვეშ იმყოფებიან. ასევე, საყურადღებოა ის ფაქტიც, რომ ინსულინრეზისტენტობა შეიძლება აღინიშნებოდეს პაციენტებში გამოსატული ჭარბი წონის გარეშე ცხიმის ჭარბი გადანაწილებით, რაც მითუმეტეს ყურადღების გარეშე რჩება. ცნობილია, რომ სისხლში მოცირკულირე ტესტოსტერონის ძირითადი ნაწილი 80% შებოჭილია სექსტეროიდშემბოჭველ გლობულინთან, 19% - ალბუმინთან და მხოლოდ 1% ცირკულირებს თავისუფალ მდგომარეობაში. სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინით შებოჭილი სტეროიდები ძნელად მისაღწევია სამიზნე ქსოვილებში შესაკავშირებლად და სამოქმედოდ. სამიზნე უჯრედებში ბიოლოგიურ ეფექტს ახდენს სასქესო ჰორმონების თავისუფალი და ალბუმინთან შეკავშირებული ფრაქციები. ამდენად, ანდროგენული ეფექტი კორელირებს სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის დონესთან. მოზრდილ ქალებში სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის კონცენტრაცია 2-ჯერ მაღალია, ვიდრე მამაკაცებში. ეს სქესობრივი განსხვავება იმით აიხსნება, რომ ესტროგენები ასტიმულირებენ, ხოლო ანდროგენები თრგუნავენ სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის პროდუქციას [15,49,78]. ამ ნივთიერების დონე სისხლში ითვლება ანდროგენებსა და ესტროგენებს შორის ბიოლოგიურ მაკონტროლირებელ ფაქტორად. სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინი არის შრატისმიერი გლიკოპროტეინი, რომელიც წარმოიქმნება ღვიძლში. მისი სინთეზი და გამოყოფა

რეგულირდება გარდა სასქესო სტეროიდებისა რიგი სხვა ფაქტორებითაც, რომელთაგან ზოგიერთი (თირეოიდული ჰორმონები, სტრესი, ნახშირწყლების მაღალი კონცენტრაცია) ზრდის, ხოლო ზოგიერთი (გაცხიმოვნება, ინსულინი, პროლაქტინი, ზრდის ჰორმონი, პროგესტერონი, გლუკოკორტიკოიდები) ამცირებს მის დონეს [6].

გინეკოლოგების და რეპროდუქტოლოგების მიერ ხშირ შემთხვევაში არ ექცევა სათანადო ყურადღება ჰიპერანდროგენიზმის მიზეზების დაზუსტებას და ასეთ პაციენტებს თავაზობენ არა ეთიოპათიგენურ, არამედ სიმპტომურ მკურნალობას ანტიანდროგენებით, რაც დინამიკაში იწვევს არსებული მეტაბოლური დარღვევების გაღრმავებას.

თავისუფალი ტესტოსტერონი ყველაზე გავრცელებული დიაგნოსტიკური მარკერია ქალებში ჰიპერანდროგენემიით, მაგრამ მისი განსაზღვრა რუტინულად ყველა ლაბორატორიაში ვერ ხორციელდება. თავისუფალი ტესტოსტერონის განსაზღვრის “ოქროს სტანდარტია” წონასწორობის დიალიზის მეთოდი და ამონიუმით პრეციპიტაცია. თუმცა ეს მეთოდები არის ძალიან შრომატევადი, ძვირადღირებული და მოითხოვს მაღალ ტექნიკურ კვალიფიკაციას. ახლახანს შექმნილია თავისუფალი ტესტოსტერონის გაანგარიშების მოდელები საერთო ტესტოსტერონის, სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის და ალბუმინის მაჩვენებლების მეშვეობით [151,153]. მიუხედავად შეზღუდული კორელაციებისა ყველა ენდოკრინულ პარამეტრს და თმბანობის ხარისხს შორის (აღწერილი ფერიმან-გალვეის სქემის მიხედვით) გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონი, ბიოლოგიურად აქტიური ტესტოსტერონი და თავისუფალი ანდროგენიზაციის ინდექსი შესაძლოა იყოს უფრო ადეკვატური მარკერები ჰიპერანდროგენიზმის შესაფასებლად ქალებში ჰირსუტიზმით, ვიდრე მხოლოდ ანდროგენების დონის განსაზღვრა [106,109]. გარდა ამისა, თავისუფალი ტესტოსტერონის მაჩვენებლის განსაზღვრა არ იძლევა საშუალებას დადგინდეს, რით არის განპირობებული ამ მაჩვენებლის მატება ტესტოსტერონის სეკრეციის მატებით თუ თავისუფალი ბიოლოგიურად აქტიური ფრაქციის ზრდით სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის დაქვეითების ფონზე. ამგვარად, მხოლოდ თავისუფალი ტესტოსტერონის მაჩვენებლის განსაზღვრა არ იძლევა ჰიპერანდროგენიზმის განვითარების მექანიზმების დადგენის საშუალებას. დღეისათვის მეტად აქტუალურია ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური

გამოვლინებების შესაფასებლად უფრო მაღალ ინფორმატიული, უახლესი მარკერების გამოყენება ადექვატური სამკურნალო ტაქტიკის შესამუშავებლად.

ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე **კვლევის მიზანს** წარმოადგენდა:

კორელაციების დადგენა ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკურ და ჰორმონალურ მაჩვენებლებს შორის ახალგაზრდა ქალებში ჰიპერანდროგენიზმით გამოვლენილი სხვადასხვა ენდოკრინულ-გინეკოლოგიური სინდრომებით.

კვლევის ამოცანები:

1. გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრების – თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის, გაანგარიშებული თავისუფალი და ბიოშედწვევადი ტესტოსტერონის და სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის მაჩვენებლების განსაზღვრის მნიშვნელობის დადგენა ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური მახასიათებლების განვითარების მექანიზმების შესაფასებლად პაციენტებში სხვადასხვა გინეკოლოგიურ-ენდოკრინული სინდრომებით (პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი, ადრენო-გენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა, ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი).
2. კორელაციების გამოვლენა ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკურ გამოვლინებებსა და ჰორმონულ-ანდროგენულ მაჩვენებლებს შორის ახალგაზრდა ქალებში ეტიოპათოგენეზურად განსხვავებული სინდრომებით.
3. ვისცერალური სიმსუქნის კავშირის დადგენა ჰიპერანდროგენიზმის ჰორმონულ მაჩვენებლებთან.
4. გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრების და იმუნოფერმენტული მეთოდით განსაზღვრული თავისუფალი ტესტოსტერონის მაჩვენებლების შესაძლებლობის დადგენა ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური სიმპტომების შეფასებაში და ჰიპერანდროგენიზმის მექანიზმების განვითარებაში.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე:

პირველად დადგენილ იქნა, რომ გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრები – თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი, გაანგარიშებული თავისუფალი და ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი წარმოადგენს უფრო ადეკვატურ ალტერნატიულ მარკერებს იმუნოფერმენტული მეთოდით განსაზღვრულ თავისუფალ ტესტოსტერონთან შედარებით ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური მახასიათებლების განვითარების მექანიზმების შესაფასებლად პაციენტებში სხვადასხვა გინეკოლოგიურ–ენდოკრინული სინდრომებით (პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომი, ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა, ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი).

დადგენილ იქნა, რომ გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრების მაჩვენებლები და სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის კონცენტრაცია არ კორელირებს ჰირსუტიზმის ხარისხთან, რაც შეიძლება განპირობებული იყოს იმით, რომ ჰირსუტიზმის ხარისხი დამოკიდებულია არა მხოლოდ ანდროგენების კონცენტრაციაზე სისხლის შრატში, არამედ თმის ფოლიკულების მგრძობელობაზე ანდროგენების მიმართ.

ვისცერალური სიმსუქნის მქონე პაციენტებში ჰირსუტიზმით გამოვლინდა გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრების სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი და სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის კონცენტრაციის სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი მაჩვენებლები იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც აღენიშნებოდათ გინოიდური სიმსუქნე მსგავსი ხარისხის ჰირსუტიზმით. ეს ალბათ უკავშირდება *Homa-IR* ინდექსის უფრო მაღალ მაჩვენებელს პაციენტებში ვისცერალური სიმსუქნით და ამ ფონზე ტესტოსტერონის ბიოლოგიურად აქტიური ფრაქციის მატებას.

განსხვავებით სხვა ფორმებისაგან, ჰირსუტიზმის მძიმე ხარისხის შემთხვევებში გამოვლინდა გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონის უფრო მძლავრი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა იმუნოფერმენტული *ELISA*-მეთოდით განსაზღვრული თავისუფალი ტესტოსტერონის მაჩვენებელთან შედარებით.

დადგინდა, რომ გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრების მაჩვენებლები და

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება:

პრაქტიკული თვალსაზრისით მეტად მნიშვნელოვანია კვლევით მიღებული შედეგები იმის შესახებ, რომ ჰიპერანდროგენიზმის განვითარების მექანიზმების დადგენისთვის მიზანშეწონილია გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრების, როგორც არის გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონი, ბიოშელწევადი ტესტოსტერონი, სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის მაჩვენებლების და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის განსაზღვრა.

ასევე მეტად მნიშვნელოვანია პრაქტიკული თვალსაზრისით იმ ფაქტის დადგენა, რომ ახალგაზრდა ქალებში პირსუტიზმით გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონი, ბიოშელწევადი ტესტოსტერონი, სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინი და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი უფრო ადეკვატური აღტერნატიული მარკერებია ჰიპერანდროგენიზმის შესაფასებლად, ვიდრე მხოლოდ იმუნოფერმენტული *ELISA*-მეთოდით განსაზღვრული თავისუფალი ტესტოსტერონის მაჩვენებელი.

გამოქვეყნებული შრომების სია

1. *Correlation of biochemical markers and clinical signs of hyperandrogenism in women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and women with Non-classic Congenital Adrenal Hyperplasia (NCAH). Iranian Journal of Reproductive Medicine Vol. 10. N 4. July 2012.*
2. *Influence of abdominal obesity on the calculated androgen parameters in the young women with different syndromes in Georgia // Proceedings Book of the XV World Congress of Gynecological Endocrinology “Gynecological Endocrinology 2012”. Firenze, March7-10; 2012.p.129-130.*
3. ჰირსუტიზმი (ლიტერატურის მიმოხილვა). რეპროდუქტოლოგია 1 (40), 2011, გვ. 30-34.
4. *Effectivness of different diagnostic methods for assessment of hyperandrogenism in young women with hirsutism. Georgian Medical News, N 12, 2011. P. 25-30.*
5. *Корреляции между клиническими и гормональными показателями у девушек с гирсутизмом. Georgian Medical News, N 12, 2011, с. 30-35.*

ნაშრომის აპრობაცია

ნაშრომის ფრაგმენტების აპრობაცია განხორციელდა თსუ მედიცინის ფაკულტეტის კოლოქვიუმებზე (2011წლ) და საერთაშორისო სამედიცინო კონფერენციაზე “რეპროდუქციული მედიცინის აქტუალური პრობლემები” 26.11.2011 წლ. თბილისი.

თავი 1

ლიტერატურის მიმოხილვა

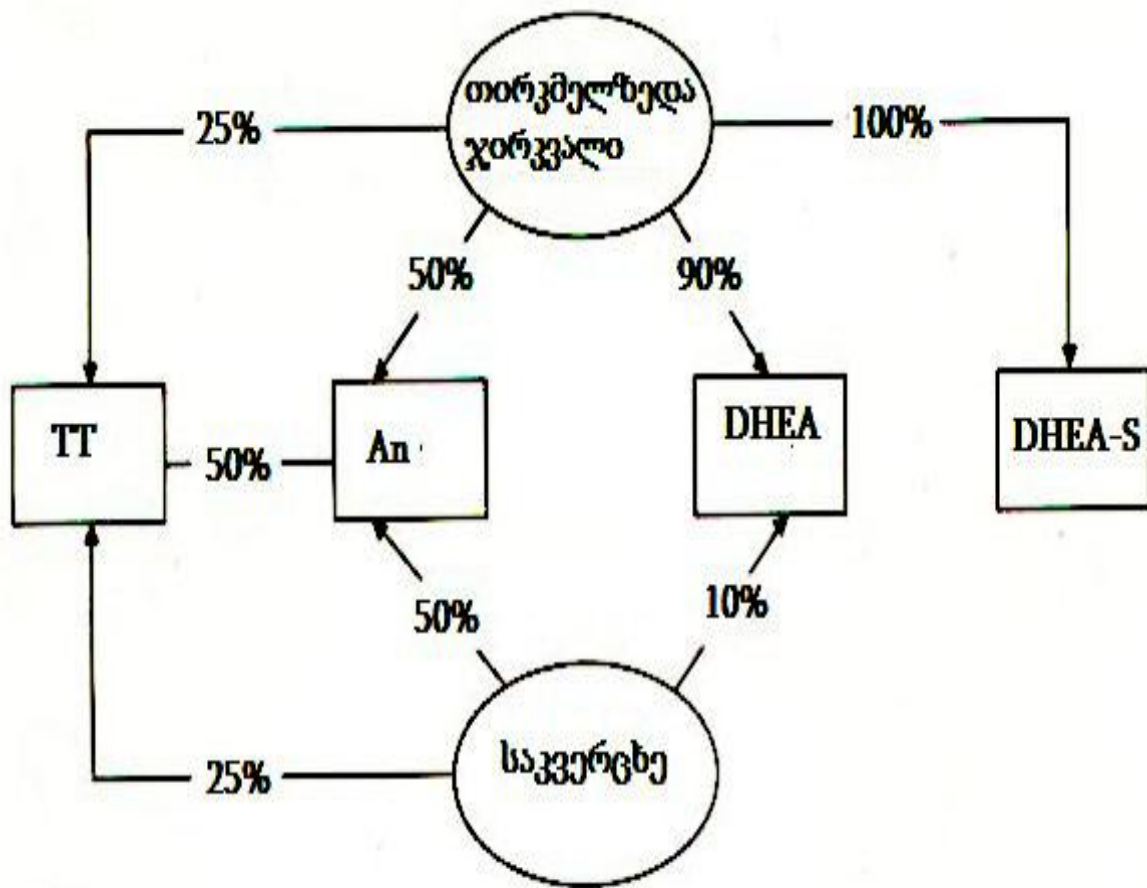
ჰიპერანდროგენიზმი – ქალებში ანდროგენებით განპირობებული გარეგანი პათოლოგიური სიმპტომებია: პირსუტიზმი, აკნე, სებორეა, ალოპეცია და ვირილიზაცია. ჰიპერანდროგენიზმი ძირითადად ვითარდება საკვერცხისმიერი ან თირკმელზედა ჯირკვლების ანდროგენების ჭარბი სეკრეციის შედეგად, რაც ჰიპერანდროგენიზმის ტერმინით არის ცნობილი. ჰიპერანდროგენიზმის განვითარების მთავარ მიზეზს ჰიპერანდროგენია წარმოადგენს, თუმცა შესაძლოა ანდროგენების დონე იყოს ნორმის ფარგლებში. ჰიპერანდროგენია თანამედროვე ენდოკრინული გინეკოლოგიის მნიშვნელოვანი პრობლემაა. ის რეპროდუქციული ასაკის ქალებში რეპროდუქციული და მენსტრუაციული ფუნქციის დარღვევის (ოლიგომენორეა, ანოვულაცია, უშვილობა) ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მიზეზია. ლიტერატურის მონაცემებით ჰიპერანდროგენია ვლინდება რეპროდუქციული ასაკის ქალთა დაახლოებით 7%-ში [19,54,92]. ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკურ გამოვლინებებს პირველად ჰიპოკრატემ მიაქცია ყურადღება. მან აღწერა ორი ქალი კუნძულ კოსიდან, რომლებსაც, გაეზარდათ წვერები. შუა საუკუნეებში ვილიამ კეისმა (1520-1550 წლ.) დახატა ქალი წვერ-ულვაშით. ჰიპერანდროგენიზმის ფენომენის მეცნიერული შესწავლა მე-XIX საუკუნეში დაიწყო. 1866 წ. მოხსენებული იყო „მამრობითი“ სქესის გვამის გაკვეთის ანგარიში, სინამდვილეში ის აღმოჩნდა ქალი მძიმე ვირილიზაციით და თირკმელზედა ჯირკვლების ჰიპერპლაზიით. 1935 წ. შტეინმა და ლევენტალმა აღწერეს საკვერცხეების პოლიციסטოზის სინდრომი. შრომა ეხებოდა საკვერცხეების პოლიციისტოზის კლინიკო-მორფოლოგიურ თავისებურებებს. მათ მიერ გამოითქვა მოსაზრება, რომ საკვერცხეების პოლიციისტოზი არის ჰორმონული ზემოქმედების შედეგი [140]. ჰიპერანდროგენიზმის მიზეზებია: პოლიციისტოზური საკვერცხეების სინდრომი, ჰიპერანდროგენული ინსულინ-რეზისტენტული acanthosis nigricans სინდრომი, ადრენოგენიტალური სინდრომი (კლასიკური და არაკლასიკური ფორმა), კუშინგის სინდრომი, ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნეები (საკვერცხის, თირკმელზედა ჯირკვლის),

ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი [25,31]. ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური გამოვლინებების შემთხვევათა 5-15 % არის იდიოპათიური. ამ დროს აღინიშნება მოციროკულირე ანდროგენების ნორმალური დონის მიმართ თმის ფოლიკულების მომატებული მგრძობელობა და რომლის მიზეზი არის 5- α რედუქტაზას აქტივობის მატება [21,35,42,161].

1.1 ანდროგენების ბიოსინთეზი

ანდროგენები - მამაკაცის სასქესო ჰორმონებია, რომლებიც ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით C19 - სტეროიდებს მიეკუთვნებიან. ქალის ორგანიზმში ძირითადად სინთეზირდება შემდეგი ანდროგენები: დეჰიდროეპიანდროსტერონი, დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატი, ანდროსტენდიონი, ანდროსტენდიოლი, ტესტოსტერონი და დიჰიდროტესტოსტერონი. ცნობილია, რომ ქალის ორგანიზმში ანდროგენები ძირითადად გამომუშავდება საკვერცხეებში, თირკმელზედა ჯირკვლების ბადისებურ შრეში და პერიფერიულ ქსოვილებში. ტესტოსტერონის 25%-ი გამომუშავდება საკვერცხეებში, 25%-ი თირკმელზედა ჯირკვლების მიერ და დაახლოებით 50%-ი წარმოიქმნება პერიფერიულ ქსოვილებში ანდროსტენდიონის კონვერსიის შედეგად. ანდროსტენდიონის სეკრეციის ნახევარი ხდება საკვერცხეებში, ხოლო მეორე ნახევარი თირკმელზედა ჯირკვლებში [138]. ქალის ორგანიზმის ფიზიოლოგიაში ანდროსტენდიონი თამაშობს მნიშვნელოვან როლს, როგორც ტესტოსტერონის ან ესტრონის პრეჰორმონი პერიფერიულ ქსოვილებში.

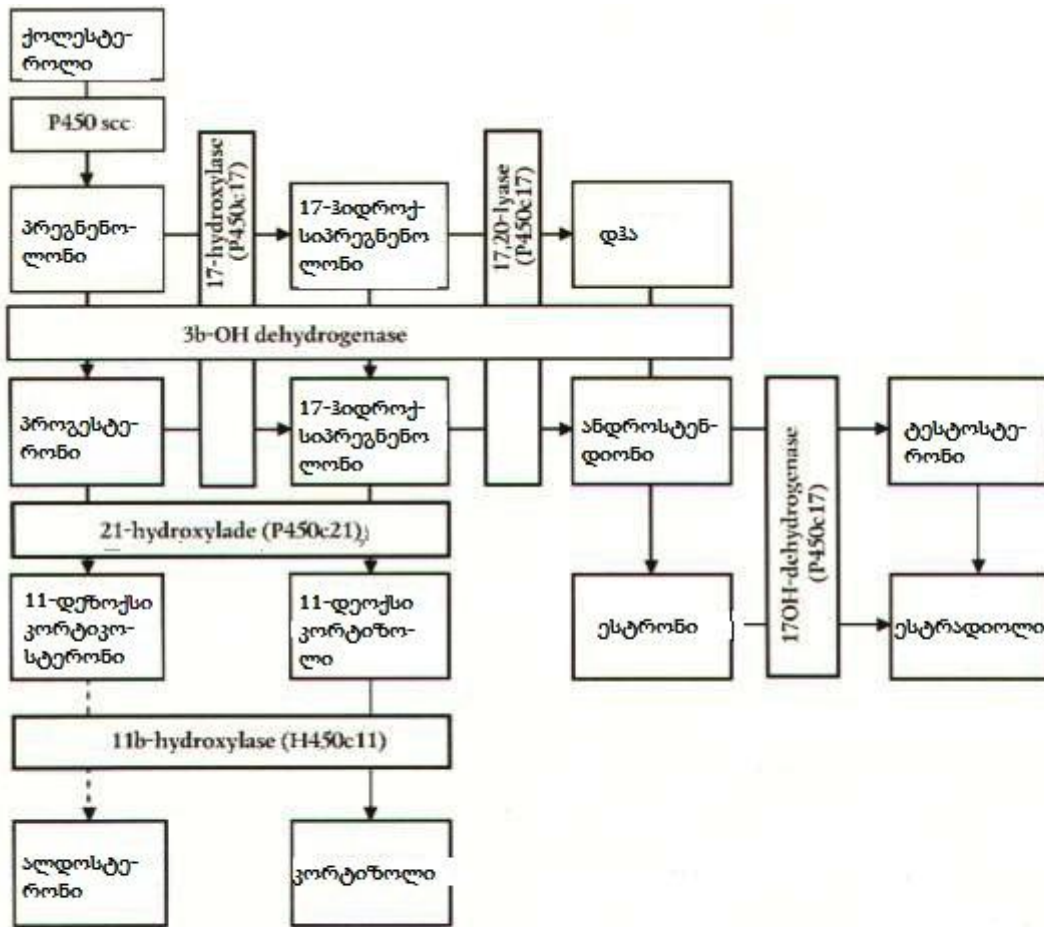
თირკმელზედა ჯირკვლებში სინთეზირდება დეჰიდროეპიანდროსტერონი (90%) და დეჰიდროეპიანდროსტერონ - სულფატი (100%) [99]. (იხ.სურ.1)



სურ. 1

ანდროგენების დღეღამური სეკრეცია საკვერცხეების და თირკმელზედა ჯირკვლების მიერ (Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th ed., Williams & Wilkins, 1994; 487)

ანდროგენების სტეროიდოგენეზი საკვერცხეებში და თირკმელზედა ჯირკვლებში მსგავსი ბიოსინთეზური გზებით მიმდინარეობს. ანდროგენების საწყისი სუბსტრატი - ქოლესტერინია. მისი ანდროგენად გარდაქმნა ხდება უჯრედის სხვადასხვა წარმონაქმნში: მიტოქონდრიებში, მიკროსომებში, ენდოპლაზმურ ბადეში და ციტოზოლში რიგი ფერმენტების ზემოქმედებით. პირველ ეტაპზე თანმიმდევრული რეაქციების შედეგად ხდება პრეგნენოლონის წარმოქმნა, რომელსაც არ ახასიათებს ბიოლოგიური აქტივობა. პრეგნენოლონიდან ანდროგენების წარმოქმნა ხდება ორი გზით - $\Delta 5$ და $\Delta 4$. $\Delta 5$ გზით პრეგნენოლონი 17 α -ჰიდროქსილაზის ზემოქმედებით გარდაიქმნება 17 α -პრეგნენოლონად და შემდგომ 17,20-ლიაზების აქტივობით ტრანსფორმირდება დეჰიდროეპიანდროსტერონად, რომლისგან თავის მხრივ წარმოიქმნება ეპიანდროსტენდიონი და ტესტოსტერონი. $\Delta 4$ -გზით ანდროგენების სინთეზისას პრეგნენოლონი 3 β -ოლდეჰიდროგენაზას ზემოქმედებით გარდაიქმნება პროგესტერონად. პროგესტერონი - პირველი ბიოაქტიური ჰორმონია სტეროიდოგენეზის ჯაჭვში. ის 17 α -ჰიდროქსილაზის მეშვეობით გარდაიქმნება 17 α -ოქსიპროგესტერონად, რომელიც შემდგომ ასევე ტესტოსტერონად და ანდროსტენდიონად გარდაიქმნება. ანდროგენების ბიოსინთეზის ერთი გზიდან მეორე გზაზე გადასვლა შესაძლებელია ნებისმიერი შუალედური პროდუქტის დონეზე ანუ ხდება ე.წ. $\Delta 5$ და $\Delta 4$ გზების შუნტირება. ანდროგენების ბიოსინთეზის ორივე გზა წარმოებს, როგორც საკვერცხეებში, ისე თირკმელზედა ჯირკვლებში, მაგრამ $\Delta 5$ გზა უპირატესად თირკმელზედა ჯირკვლებში, ხოლო $\Delta 4$ გზა - საკვერცხეებში მიმდინარეობს [138].



ანდროგენების ბიოსინთეზის სქემა (ცვლილებებით) Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th ed., Williams & Wilkins, 1994; 333)

აღსანიშნავია, რომ ქალებში ანდროგენების წარმოქმნის ძირითადი გზაა - ტესტოსტერონის პერიფერიული სინთეზი. სწორედ პერიფერიაზე - კანში, ცხიმოვან ქსოვილში, ღვიძლში და კუნთებში ხდება ანდროსტენდიონის გარდაქმნა ტესტოსტერონად. ამას ამტკიცებს ის ფაქტი, რომ საერთო ტესტოსტერონის $\approx 50\%$ წარმოიქმნება კანში, განსაკუთრებით ცხიმოვან ჯირკვლებში და თმის ფოლიკულებში [121].

შემდგომ ეტაპზე ტესტოსტერონი შესაძლებელია „გააქტიურდეს“ და 5 α -რედუქტაზას მეშვეობით გარდაიქმნას 5 α -დიჰიდროტესტოსტერონად (5 α -DHT) ან „ინაქტივირდეს“ ანუ არომატაზას ზემოქმედებით გარდაიქმნას ესტროგენად [65].

5 α - რედუქტაზა - ენზიმია, რომელიც აწარმოებს ტესტოსტერონის კონვერსიას 5 α -DHT -ად. ტესტოსტერონის კონვერსია 5 α -DHT-ად ზრდის ანდროგენულ ეფექტს 2 მექანიზმით: 1) 5 α -DHT – ტესტოსტერონისგან განსხვავებით, ვერ არომატიზირდება ესტროგენად და ამგვარად მისი ეფექტი აბსოლუტურად ანდროგენულია და 2) *in vitro* 5 α -DHT უკავშირდება ანდროგენულ რეცეპტორებს უფრო ძლიერად ვიდრე ტესტოსტერონი და 5 α -DHT/ანდროგენის რეცეპტორის კომპლექსი უფრო სტაბილურია [14]. ბოლო ოცი წლის განმავლობაში მოლეკულური კვლევებით გამოიყო 5 α - რედუქტაზას ორი იზოენზიმი: ტიპი 1 და ტიპი 2 ლოკალიზებული სხვადასხვა ქრომოსომებზე. მათ ახასითებთ სხვადასხვაგვარი ბიოქიმიური თვისებები და ქსოვილებში გადანაწილება [17]. 5 α -რედუქტაზას ორივე იზოენზიმის აქტიურობა ფართოდ გავრცელებულია მთელ სხეულზე, თუმცა თანამედროვე კვლევებით დადგინდა, რომ ტიპი 2 იზოენზიმი დომინირებს სათესლეებში, წინამდებარე ჯირკვალში, წვერ-ულვაშის და გენიტალური თმების ფოლიკულებში [144]. ზოგიერთი მკვლევარი აღნიშნავს, რომ თავის თმის ფოლიკულებში მხოლოდ ტიპი 2 5 α -რედუქტაზაა, ხოლო ტიპი 1 და ტიპი 2 წარმოდგენილია ადამიანის ცხიმოვან ჯირკვლებში [29]. 5 α -DHT - მეტაბოლიზდება ნაკლებად პოტენტურ ანდროგენებად: 3- α და 3 β -ანდროსტენდიონად, 3- α და 3- β -გლუკურონიდებად. ეს რეაქცია კატალიზდება კანში ენზიმ 3 α -ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზას (3 α -HSD) აქედან გამომდინარე, ეს ენზიმი შესაძლოა იყოს DHT-ის დონის მნიშვნელოვანი რეგულატორი [115]. ზოგიერთი კვლევით პირსუტიზმის დროს 3 α -ანდროსტენდიოლ გლუკურონიდის დონე მნიშვნელოვნად მომატებულია და წარმოადგენს ტესტოსტერონის პერიფერიული მეტაბოლიზმის შესაფასებელ კრიტერიუმს [65].

1.2 ჰირსუტიზმი

ჰიპერანდროგენიზმის ერთ-ერთი ხშირი კლინიკური გამოვლინებაა - ჰირსუტიზმი ანუ პათოლოგიური თმიანობა. *R.Azziz* და თანაავტორების მიერ ჩატარებულ კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდა 800 ქალი ჰიპერანდროგენით, ჰირსუტიზმი გამოუვლინდა 75%-ს, რომელთა შორის 4%-ს აღენიშნებოდა თმის ცვენა, ხოლო 4,8%-ს აკნე [22].

ქალებში არსებობს პათოლოგიური თმიანობის ორი ფორმა - ჰირსუტიზმი და ჰიპერტრიქოზი.

ჰიპერტრიქოზი - ანდროგენდამოუკიდებელი მემკვიდრული ფაქტორებით განპირობებული ჭარბი გათმიანებაა ქალებისთვის დამახასიათებელ ადგილებში. ასეთ შემთხვევაში თმის სიგრძე და სისქე მატულობს. იზოლირებული ჰიპერტრიქოზი არ წარმოადგენს ჰიპერანდროგენიის სიმპტომს თუმცა, შესაძლოა მისი არსებობა ჰირსუტიზმთან ერთად ჰიპერანდროგენიის დროს [129].

ჰირსუტიზმი - პათოლოგიური თმიანობაა (ტერმინალური თმა) მამაკაცისათვის დამახასიათებელ ადგილებში (ზედა ტუჩზე, ნიკაპზე, მკერდზე, მუცელზე, წელზე) და აღენიშნება ქალების 5 – 10 %-ს [22,85]. ჰირსუტიზმი არ არის დაავადება. ის ენდოკრინოლოგიურ გინეკოლოგიაში ყველაზე ხშირი სიმპტომია, რადგანაც ხშირად თან ახლავს ისეთ პათოლოგიებს როგორცაა: პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი, ინსულინრეზისტენტული მეტაბოლური სინდრომი, ადრენოგენიტალური სინდრომი, ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი, ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნეები და ა.შ [3].

Baron-ის მიერ 15-19 წლის ჰირსუტიზმის მქონე გოგონებში ჩატარებული კვლევით გამოვლინდა, რომ ჰირსუტიზმის მიზეზი შემთხვევათა 72,4%-ში არის საკვერცხეების პოლიცისტოზი, 24,1%-ში - ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური (გვიან გამოვლენილი) ფორმა და 3,4%-ში არის ადრენოგენიტალური სინდრომის კლასიკური ფორმა [27].

Moran და თანაავტორების კვლევის თანახმად, 13-38 წლამდე ასაკობრივ ჯგუფში ჰირსუტიზმის მიზეზი შემთხვევათა 53%-ში საკვერცხეების პოლიცისტოზი, 18%-ში - სიმსუქნე, 2%-ში - ადრენოგენიტალური სინდრომის პოსტპუბერტალური ფორმა,

0,8%-ში - საკვერცხეების სიმსივნე და 0,4%-ში - კუშინგის სინდრომი ან სპეციფიური მედიკამენტების მიღება იყო [104].

ქალებში, გარდა სამედიცინო პრობლემისა, ჰირსუტიზმი იწვევს სტრესს, აქვეითებს ცხოვრების ხარისხს და ფსიქოემოციურ განვითარებას [125].

სხვადასხვა ავტორები აღნიშნავენ, რომ ჰირსუტიზმი აზიელებში შედარებით იშვიათია, თუნდაც სახეზე იყოს მეტაბოლური და ენდოკრინული დარღვევები [18,38,63]. მაგალითად, იაპონელ ქალებს დადასტურებული ჰიპერანდროგენით ნაკლებად აღენიშნებათ ანდროგენიზაციის მოვლენები, ვიდრე ჩრდილოეთ ამერიკის ან იტალიელ ქალებს ჰიპერანდროგენიის იგივე ხარისხით [38,51]. ნებისმიერი შავგრემანი, შავთმიანი ქალები უფრო მიდრეკილი არის ჰირსუტიზმისკენ, ვიდრე თეთრკანიანი ქერა ქალები [28].

50 მილიონამდე თმის ფოლიკული ფარავს მთელ სხეულს. მათგან 100,000- დან 150,000-დე თავზეა, ხოლო დანარჩენი ფოლიკულები სახეზე და სხეულის სხვა ნაწილებზეა. თმის ფოლიკულები არ არის მხოლოდ ფეხის, ხელის გულებზე და ტუჩებზე. თმის ფოლიკულების უმრავლესობა ვითარდება მუცლადყოფნისას გესტაციის მე-9-12 კვირებს შორის, ხოლო თმის ზრდა იწყება მე-16-20 კვირაზე. დაბადების შემდეგ ვითარდება შედარებით მცირე ახალი თმის ფოლიკულები და მათი რაოდენობა ქვეითდება 40 წლის შემდეგ. თმის ზრდა მოიცავს განვითარების 3 ფაზას. პირველი ფაზის (ანაგენი) განმავლობაში თმის დერო აქტიურად იზრდება. ანაგენის ფაზის ხანგრძლივობა ძირითადად დამოკიდებულია ინდივიდუალური თმის სრულ სიგრძეზე. მეორე ფაზაში (კატაგენი) თმის ზრდა წყდება, თმის ფოლიკული გადადის ე.წ. „მიმნარე მდგომარეობაში“. თმის ბოლქვი თანდათანობით წყდება დვრილს. კატაგენის ფაზა ძალიან ხანმოკლეა დაახლოებით 3-4 კვირა. მესამე (ტელოგენი) ფაზაში ძველი თმა ცვივა და ახალი იწყებს ზრდას. ამ დროის განმავლობაში თმის ფოლიკულში უჯრედების განახლება შეწყვეტილია (დაახლოებით 3 თვე). ახალად სინთეზირებული თმის ფოლიკული უერთდება თმის დვრილს და ახალი თმა შედის ანაგენის ფაზაში. თითოეულ თმას აქვს ცხოვრების „ინდივიდუალური გეგმა“. ამიტომაც სხვადასხვა თმა ერთსა და იმავე დროს არის განვითარების ციკლის სხვადასხვა სტადიაში, კერძოდ: 85% - აქტიური ზრდის ფაზაში (ანაგენში), 1% - მოსვენების ფაზაში (კატაგენში), 14%-ცვენის ფაზაში (ტელოგენში) [21]. სტრუქტურულად გამოყოფილია თმის 3 სახეობა:

ჩანასახოვანი ღინღლი, ღინღლი და ტერმინალური თმა. ჩანასახოვანი ღინღლი რბილი, არაპინგმენტირებული თმაა, რომელიც ფარავს ნაყოფის და ახალშობილის კანს. ღინღლიც, ასევე რბილი და არაპინგმენტირებული თმაა, ხოლო ტერმინალური თმა - უხეში, გრძელი და პინგმენტირებულია. მისგან შედგება თავის თმა, წარბები, წამწამები, ბოქვენის და იღლის ფოსოს თმები ორივე სქესის წარმომადგენლებში, ხოლო მამაკაცებში ის განვითარებულია ასევე სხეულზე და სახეზე.

1.3 სებორეა და აკნე

მთელ რიგ ავტორთა მონაცემებით [56,66] სებორეა და *acne vulgaris* განპირობებულია თირკმელზედა ჯირკვლისმიერი ჰიპერანდროგენით - დეჰიდროეპიანდროსტერონ და დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის სეკრეციის მომატებით. ამ ჰორმონებს გააჩნიათ ტროპიზმი კანის ცხიმოვანი ჯირკვლების მიმართ და ამდენად, მათი ჰიპერსეკრეცია განაპირობებს კანის ცხიმოვან ჯირკვლებში ცხიმის ჭარბ წარმოებას [113,145]. სებორეაზე დაფუძნებული აკნეს განვითარება, რომელიც მულტიფაქტორული ჰორმონდამოკიდებული პათოლოგიაა, რომელიც წარმოადგენს ცხიმოვანი ჯირკვლების გამომტანი სადინრების ჰიპერკერატოზის და ცხიმის შეგუბების შედეგად ფორმირებულ კომედონს. აკნეს კორინობაქტერიის ზემოქმედებით ვითარდება პერიფოკალური ასეპტიური ანთება. გამომდინარე იქიდან, რომ *DHEA-S* და *DHEA* უმთვრესად გამომუშავდება თირკმელზედა ჯირკვალში აკნე და სებორეა თირკმელზედა ჯირკვლისმიერი ჰიპერანდროგენიის კლინიკურ მარკერად ითვლება. თუმცა, ზოგიერთი ავტორის მიერ აღნიშნულია, რომ ამ სიმპტომების გამოვლინებაზე პასუხისმგებელია ტესტოსტერონიც.

ავტორთა სხვა ჯგუფი აღნიშნავს, რომ აკნეს ვერიფიკაცია ჰიპერანდროგენიზმის დროს არ არის სპეციფიური სიმპტომი, რადგანაც ის მოზარდების 50%-ს აღენიშნება და ხშირად მხოლოდ კოსმეტიკური პრობლემაა. ამავდროულად, პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოზით პაციენტთა 45%-ს აღენიშნებოდა აკნე. ეს ფაქტი მიუთითებს, რომ ჰიპერანდროგენიზმის დასადგენად აკნე მნიშვნელოვანი სიმპტომია, მაგრამ გასათვალისწინებელია აკნეს განვითარების ასაკი და განვითარების პათოგენეზი [11].

1.4 ჰიპერანდროგენეზმის მექანიზმები

თმის ტიპის და სხეულზე განაწილების განსაზღვრაში ანდროგენები მთავარ როლს თამაშობს. ანდროგენების ზემოქმედებით: ძლიერდება ეპიდერმისის უჯრედების მიტოზური აქტივობა და დიფერენცირება, მატულობს უჯრედშორისი ლიპიდების სინთეზი, იზრდება ეპიდერმალური შრის სისქე, ხდება თმის ზრდის და პიგმენტაციის სტიმულაცია, მატულობს კანის ცხიმოვანობა და ქვეითდება სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის (სსშგ) სინთეზი ღვიძლში. ავტორები თვლიან, რომ ტესტოსტერონის განსაზღვრა ადეკვატურად ასახავს ქალის ორგანიზმში სასქესო და თირკმელზედა ჯირკვლების ანდროგენულ ფუნქციას, ანდროგენიზაციის ხარისხს, მაგრამ არ გვაძლევს საშუალებას ვიმსჯელოთ ანდროგენების წყაროზე და მის მიმართ სამიზნე უჯრედების მგრძობელობაზე [53,115]. თავისუფალი ტესტოსტერონი ყველაზე გავრცელებული დიაგნოსტიკური მარკერია ქალებში ჰიპერანდროგენიით, მაგრამ მისი განსაზღვრა რუტინულად ყველა ლაბორატორიაში არა განხორციელებადია. თავისუფალი ტესტოსტერონის განსაზღვრის “ოქროს სტანდარტია” წონასწორობის დიალიზის მეთოდი და ამონიუმით პრეციპიტაცია. თუმცა ეს მეთოდები არის ძალიან შრომატევადი, ძვირადღირებული და მოითხოვს მაღალ ტექნიკურ კვალიფიკაციას. ახლახანს შექმნილია თავისუფალი ტესტოსტერონის გაანგარიშების მოდელები საერთო ტესტოსტერონის, სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის და ალბუმინის მაჩვენებლების მეშვეობით [109]. თავისუფალი ტესტოსტერონის გამოთვლა შესაძლებელია ვებ-საიტზე <http://www.issam.ch/freetesto.htm> A.Vermeulen at al. მონაცემებით ამ პროგრამით მიღებული თავისუფალი და ბიოშედწვეადი ტესტოსტერონის მონაცემები დადებითად კორელირებდა წონასწორობის დიალიზის და მას-სპექტრომეტრით მიღებულ მონაცემებთან [153]. მიუხედავად შეზღუდული კორელაციებისა ყველა ენდოკრინულ პარამეტრსა და თმის ხარისხს შორის (აღწერილი ფერიმან-გალვეის სკემის მიხედვით) გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონი, ბიოშედწვეადი ტესტოსტერონი და თავისუფალი ანდროგენიზაციის ინდექსი შესაძლოა იყვნენ უფრო ადეკვატური მარკერები ჰიპერანდროგენიის შესაფასებლად ქალებში ჰირსუტიზმით, ვიდრე მხოლოდ ანდროგენების განსაზღვრა [108]. თირკმელზედა ჯირკვლების და საკვერცხეების საერთო ემბრიოლოგიური წარმოშობა, სტეროიდოგენეზში ანალოგიური ფერმენტების მონაწილეობა და თირკმელზედა ჯირკვლის პათოლოგიის დროს

საკვერცხეების პათოლოგიურ პროცესში მეორადად ჩართვის შესაძლებლობა, ართულებს ანდროგენების ჰიპერსეკრეციის წყაროს დადგენას. დღეისათვის დადასტურებულია გენეტიკური კავშირი თირკმელზედა ჯირკვალსა და საკვერცხეს შორის. დადგენილია ორივე ჯირკვალში ანდროგენების ბიოსინთეზის გარკვეულწილად იდენტური მიმდინარეობა ზოგიერთი ანალოგიური ფერმენტის მონაწილეობით. აქედან გამომდინარე, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილება შეიძლება აისახოს საკვერცხის ფუნქციაზე და პირიქით [9,10].

აღწერილია ოთხი სახის მექანიზმი, რომელიც მართავს შერეული, ადრენო-ოვარიული ჰიპერანდროგენიის განვითარებას [8,10,128].

- 1) ფერმენტ - 3 β -ჰიდროქსისტეროიდდეჰიდროგენაზას აქტივობის დაქვეითება, რომელიც გვხვდება როგორც საკვერცხეებში, ასევე თირკმელზედა ჯირკვალში;
- 2) თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდოგენეზში მონაწილე ფერმენტების აქტივობის დაქვეითება საკვერცხისმიერი ანდროგენებით;
- 3) თირკმელზედა ჯირკვლის ანდროგენების ზემოქმედებით საკვერცხეების პოლიციტოზის განვითარება;
- 4) საკვერცხეში თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონების ექტოპიური სეკრეცია მათში თირკმელზედა ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილების არსებობის გამო.

1.5 ანდროგენების ტრანსპორტირება

მოცირკულირე ანდროგენების დიდი ნაწილი არის შებოჭილი პლაზმის სპეციფიური პროტეინებით, როგორებიცაა: სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინი, კორტიზოლშემბოჭველი გლობულინი და ალბუმინი. ტესტოსტერონის 80% შებოჭილია სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინით (სსშგ), 19% - ალბუმინით და მხოლოდ 1% ცირკულირებს თავისუფალ მდგომარეობაში [131]. ჰირსუტიზმის დროს თავისუფალი ტესტოსტერონის დონე ხშირად მომატებულია, მაშინ როდესაც საერთო ტესტოსტერონის დონე შესაძლებელია იყოს ნორმის ფარგლებში [129]. ჰირსუტიზმიან ქალებში ეს განპირობებულია სსშგ-ის შედარებით დაბალი დონით. სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინი (სსშგ) წარმოიქმნება ღვიძლში [91,72] და გამოიყოფა სისხლში. ის წარმოადგენს სასქესო სტეროიდების მოქმედების მოდულატორს. სსშგ-ის კონცენტრაცია სისხლში სასქესო ჰორმონების

ფიზიოლოგიური მოქმედების და სამიზნე ქსოვილებში მათი შეღწევის ძირითადი გადამწყვეტი ფაქტორია [134]. სსშგ-ს გენი ლოკალიზებულია მე-17 ქრომოსომის, მოკლე მხრის p12-p13 ლოკუსზე. სსშგ-ი პირველად იდენტიფიცირებული იყო, როგორც β-გლობულინი, რომელიც ბოჭავს 17β-ესტრადიოლს და ტესტოსტერონს ადამიანის სისხლის პლაზმაში [89,94,126,132,153]. ჯანმრთელ ქალთა პოპულაციაში სსშგ-ის დონეს ახასიათებს დიდი ცვალებადობა, რაც ნაწილობრივ ახსნილია გენეტიკური ფონით ან თვით პორმონის გარემოს და კვების შეცვლით [77,131]. აღსანიშნავია, რომ ქალებში სსშგ-ს დონის ცვალებადობა ასევე ნაწილობრივ ასოცირებულია ადამიანის *Shbg* გენში ლოკალიზებულ კოდიფიცირებულ და არაკოდიფიცირებულ თანმიმდევრობების პოლიმორფიზმთან და მუტაციებთან [78,79].

ორივე სქესის ადამიანებში სსშგ-ის დონე დაბადებისას ძალიან დაბალია. სიცოცხლის პირველი კვირების განმავლობაში მისი დონე იწყებს მატებას და დაახლოებით 2-3 თვისთვის აღწევს მუდმივ დონეს. პუბერტატის პერიოდისთვის, როდესაც მდებარეობითი და მამრობითი სქესის მოზარდებში იწყება სასქესო სტეროიდების მატება, სსშგ-ს კონცენტრაცია შესამჩნევლად ეცემა მამაკაცებში და შედარებით მცირედ ქალებში. ეს სქესობრივი დიმორფიზმი ნარჩუნდება მამაკაცებში 60 წლამდე, ხოლო ქალებში - პოსტმენოპაუზამდე. შემდგომ სსშგ-ს დონე მამაკაცებში უმნიშვნელოდ მატულობს და ქალებში კლებულობს [15,36]. ორსულობის დროს სსშგ-ს კონცენტრაცია სისხლში 7-ჯერ მატულობს. ტრადიციულად მიჩნეული იყო, რომ ანდროგენები თრგუნავენ, ხოლო ესტროგენები ასტიმულირებენ სსშგ-ის გამომუშავებას ღვიძლში. ესტროგენების ორალური ან ტრანსდერმალური დანიშვნა მნიშვნელოვნად ზრდის სსშგ-ის დონეს, მაგრამ მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ ის უბრუნდება ბაზალურ დონეს [146]. ითვლება, რომ ჰიპერანდროგენია არ წარმოადგენს სსშგ-ის კონცენტრაციის დაქვეითების მიზეზს. გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის აგონისტებით ანდროგენების სინთეზის დათრგუნვისას სსშგ-ის კონცენტრაცია არ იცვლებოდა. დიაზოქსიდით ინსულინის დონის დაქვეითების შემდეგ აღინიშნებოდა სსშგ-ის კონცენტრაციის მატება. ამ ფაქტს ადასტურებენ სხვა მკვლევარებიც [62,112,118]. აღსანიშნავია, რომ მსუქან მოზარდ გოგონებში სსშგ-ს დაბალი კონცენტრაცია მიუთითებს უარყოფით კავშირზე სხეულის მასის ინდექსის მატებას და ინსულინის სეკრეციას შორის [50,119]. ასევე ნაადრევი პუბარხეს დროს დასაბუთებულია

მომატებული ანდროგენიზაციის და ინსულინ რეზისტენტობის განვითარების რისკი [84]. *Pierre-Henri Ducluzeau* და თანაავტორების მონაცემებით პაციენტებში ნორმალური სხეულის მასით და პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომით ინსულინრეზისტენტობა და გლუკუზო/ინსულინის თანაფარდობა არის მყარ კავშირში სსშგ-ს დონესთან. ინსულინრეზისტენტობის ხარისხზე დამოკიდებული სსშგ-ის დონე [57].

G.Cross და თანაავტორების აზრით სსშგ-ის დონე შესაძლოა მონაწილეობდეს ჰირსუტიზმის განვითარებაში მოზარდობის ასაკში და არა პრეპუბერტულ და ზრდასრულ ასაკში. მათი კვლევის თანახმად 13-14 წლის გოგონებში მოციროკულირე ანდროგენების და სსშგ-ის კონცენტრაცია მსგავსი იყო, როგორც ჰირსუტიზმის მქონე ჯგუფში, ასევე საკონტროლო ჯგუფში. 15-16 წლის გოგონებში სსშგ-ის დონე ჰირსუტიზმის მქონე გოგონების ჯგუფში მნიშვნელოვნად დაბალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ამავე დროს ანდროგენების კონცენტრაცია ორივე ჯგუფში მსგავსი იყო. მოზრდილ ქალებში კი სსშგ-ის კონცენტრაცია ჰირსუტიზმის მქონე ჯგუფში უმნიშვნელოდ იყო დაქვეითებული [46].

პაციენტებში იზოლირებული ჰირსუტიზმით ან აკნეთი ნანახია სარწმუნოდ დაქვეითებული სსშგ-ის დონე. თავისუფალი ტესტოსტერონის და ტესტოსტერონ /სსშგ-ის შეფარდება უფრო მაღალია ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში, თუმცა სარწმუნო სტატისტიკური სხვაობა ჯგუფებს შორის ნანახი არ იყო [145].

1.6 პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომი

ჰიპერანდროგენია და ჰირსუტიზმი ყველაზე ხშირად ვითარდება პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომის დროს. *Azziz R.* და თანაავტორების კვლევის თანახმად ჰიპერანდროგენიის კლინიკური გამოვლინებების მქონე 878 ქალთა 82%-ს აღინიშნებოდა საკვერცხეების პოლიციסטოზი [22].

პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომის დროს ჰირსუტიზმი აღინიშნება შემთხვევათა 75%-ში, ხოლო არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლის დროს ჰირსუტიზმი გამოვლინდა შემთხვევათა 75%-90%-ში [22,45]. ჰირსუტიზმი სხვადასხვა

ხარისხით მანიფესტირდება. ზოგიერთ პაციენტს პათოლოგიური თმინობა არ აღენიშნება, რაც შეიძლება აიხსნას პერიფერიული ქსოვილების მგრძნობელობის დაქვეითებით ანდროგენების მიმართ [4,98].

საკვერცხეების პოლიცისტოზი - ხშირი ენდოკრინული სინდრომია, რომელიც ვლინდება რეპროდუქციული ასაკის ქალთა 5-10%-ში [54,58]. როტერდამის კონფერენციის (2003) თანახმად საკვერცხეების პოლიცისტოზის დიაგნოსტიკებისთვის შეთავაზებულია შემდეგი კრიტერიუმები, რომლებიდანაც 2 მაინც უნდა იყოს დადებითი: 1. ოლიგომენორეა და/ან ანოვულაცია 2. სისხლში ანდროგენების დონის მატება და/ან ჰიპერანდროგენიის კლინიკური გამოვლინებები და 3. პოლიცისტოზური საკვერცხეები დადგენილი ულტრაბგერითი კვლევით. ამავე დროს უნდა იყოს გამორიცხული ყველა სხვა შესაძლო მიზეზი, რომელსაც ახასიათებს არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლი და ჰიპერანდროგენია (ადრენოგენიტალური სინდრომი, კუშინგის სინდრომი, ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნე) [142]. ამჟამად ცნობილია, რომ ქალებს რეგულარული ციკლით, ჰიპერანდროგენიით და/ან პოლიცისტოზური საკვერცხეების ულტრაბგერითი სურათით საკვერცხეების პოლიცისტოზის სინდრომის დიაგნოზი უდგინდებათ. ასევე აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთ ქალს საკვერცხეების პოლიცისტოზის სინდრომით აღენიშნებათ პოლიცისტოზური საკვერცხეები, საკვერცხეების დისფუნქცია და არ აღენიშნებათ ჰიპერანდროგენიის კლინიკური გამოვლინებები [39]. ქალებში საკვერცხეების პოლიცისტოზით დაახლოებით 35%-ში აღინიშნება საერთო ტესტოსტერონის, 70%-ში თავისუფალი ტესტოსტერონის და 25%-ში დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის დონის მატება [20]. თავისუფალი ტესტოსტერონი ყველაზე მგრძნობიარეა ბიოქიმიურად ჰიპერანდროგენიის გამოსავლენად ქალებში [136]. აღსანიშნავია, რომ ანდროგენების განსაზღვრა, თავისუფალი ტესტოსტერონის ჩათვლით არის საკვერცხეების პოლიცისტოზის დიაგნოსტიკების ნაწილი და არა ერთადერთი კრიტერიუმი. ანდროგენების განსაზღვრა მნიშვნელოვანია ჰიპერანდროგენიის დიაგნოსტიკებისთვის პაციენტებში ჰიპერანდროგენიის კლინიკური გამოვლინებების გარეშე, როგორებიცაა მაგ: მოზარდები, აზიელები და სხვა ქალები მსუბუქი ჰირსუტიზმით [35].

ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით ჰიპერანდროგენია საკვერცხეების პოლიცისტოზის დროს წარმოიშვება საკვერცხის თეკა უჯრედებში *CYP17a*-ს

თანდაყოლილი დეფექტის შედეგად. *CP17α* (ციტოქრომ 450*CI7α*) - ენზიმა, რომელიც აკატალიზებს 2 სხვადასხვა შენაერთს: 17α-ჰიდროქსილაზას და 17, 20-ლიაზებს, რომლებიც საკვერცხისმიერი ანდროგენების სეკრეციის მთავარი „გასაღებებია“. 17α-ჰიდროქსილაზა პროგესტერონს გარდაქმნის 17α-ჰიდროქსიპროგესტერონად, რომელიც 17,20-ლიაზების ზემოქმედებით გარდაიქმნება ანდროსტენდიონად, ხოლო ანდროსტენდიონი 17β-რედუქტაზას ზემოქმედებით გარდაიქმნება ტესტოსტერონად [128,141]. *In vitro*, პოლიციცტოზური საკვერცხეების თეკა უჯრედებში, ნორმალურ საკვერცხეებთან შედარებით, ვლინდება 17α-ჰიდროქსილაზის, 17,20-ლიაზების და 3β-ჰიდროქსისტეროიდდეჰიდროგენაზას მომატებული აქტივობა, რაც უმეტესწილად ხსნის ჰიპერანდროგენიას პოლიციცტოზური საკვერცხეების სინდრომის დროს [111,157].

ცნობილია რომ, საკვერცხისმიერი ანდროგენების გამოყოფას ასევე ასტიმულირებს მალუთინიზირებელი ჰორმონის (მლჰ) ჭარბი სეკრეცია, რომელიც თავის მხრივ ააქტივებს *CP17α*-ს. მლჰ ჰიპერსეკრეცია საკვერცხეების პოლიციცტოზის ერთ-ერთი პათოგნომური ნიშანია და ვლინდება შემთხვევათა 40-80%-ში. მლჰ-ის ჰიპერსეკრეციის განვითარების მრავალი თეორია არსებობს, თუმცა არცერთი არ არის სრულად დასაბუთებული [13,159]. მლჰ-ის კონცენტრაციის მომატების ფონზე ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის (ფლჰ-ის) კონცენტრაცია ნორმაში ან დაქვეითებულია. *Barnes*-ი და თანაავტორები [26] თავიანთ ნაშრომში მიუთითებენ გონადოტროპინების ცენტრალურ როლზე ანდროგენების სინთეზში საკვერცხეების პოლიციცტოზის დროს. ასევე გამოვლინდა, რომ მლჰ-ის სტიმულაციის საპასუხოდ, მატულობს 17α-ჰიდროქსიპროგესტერონის და ანდროსტენდიონის სინთეზი. *Minnanni*-მ და თანაავტორებმა თავიანთ ნაშრომში გამოავლინეს დადებითი კორელაცია მლჰ-ს და საერთო ტესტოსტერონს შორის საკვერცხეების პოლიციცტოზის დროს მიუხედავად წონისა, რაც მიუთითებს მლჰ-ის წამყვან როლზე საკვერცხეების პოლიციცტოზის დროს [101]. ეს კვლევები შეესაბამება კლინიკურ დაკვირვებებს ქალებზე საკვერცხეების პოლიციცტოზით, სადაც მლჰ-ის დონე დადებითად კორელირებს მოცირკულირე ტესტოსტერონის კონცენტრაციასთან [98]. საკვერცხეების პოლიციცტოზის *GnRH*-აგონისტებით მკურნალობის შემდეგ მლჰ-ს დონე კლებულობს და შესაბამისად კლებულობს

ანდროგენების დონე და ჰირსუტიზმის ხარისხიც [43]. ამგვარად, მლჰ-ს მაღალ დონეს შეიძლება ჰქონდეს წამყვანი როლი ჰიპერანდროგენიის განვითარებაში. თუმცა აქვე აღსანიშნავია, რომ თეკა უჯრედების ფუნქციის შესწავლის საფუძველზე *Gilling-Smith* და თანაავტორები [73] მივიდნენ საწინაარმდეგო დასკვნამდე, რომ გონადოტროპული ფუნქციის დათრგუნვა არ აქვეითებს ანდროგენების სინთეზს თეკა უჯრედებში საკვერცხეების პოლიციסטოზის დროს. ავტორებმა გამოთქვეს მოსაზრება ანდროგენების ავტონომიური სეკრეციის შესახებ.

წლების მანძილზე პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოზის მთავარ კრიტერიუმად ითვლებოდა მლჰ/ფლჰ-ის თანაფარდობის გაზრდა ($>3-2,5$). მაგრამ, *Dunaif* და თანაავტორები [58] მიიჩნევენ, რომ მლჰ/ფლჰ თანაფარდობის განსაზღვრა არ უნდა იყოს შეტანილი პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოზის კრიტერიუმებში. მლჰ და ფლჰ სეკრეცია ხასიათდება პულსაციური რითმით და ჰორმონების ერთჯერადი განსაზღვრა არ ასახავს მლჰ-ის დონის და მლჰ/ფლჰ თანაფარდობის რეალურ სურათს.

პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომის დროს ხშირად მლჰ-ს დონე ნორმის ფარგლებშია, რაც მეტყველებს იმაზე, რომ სხვა ფაქტორებსაც შეაქვს წვლილი ჰიპერანდროგენიის განვითარებაში. ამ ფაქტორებს შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია - ინსულინი. ჯერ კიდევ 1921 წელს *Archard*-მა და *Thiers*-მა შენიშნეს კავშირი ჰიპერანდროგენიასა და ნახშირწყლების ცვლის დარღვევას შორის. ამ პათოლოგიას ეწოდა „წვერიანი ქალების დიაბეტი“. 1980 წ. *Burghen*, *Givens* და თანაავტორებმა აღწერეს კავშირი ჰიპერინსულინემიასა და ჰირსუტიზმს შორის ქალებში საკვერცხეების პოლიციסטოზით. რეცეპტორები ინსულინის მიმართ ლოკალიზებულია საკვერცხის თეკა უჯრედებზე, როგორც ჯანმრთელ, ასევე პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომის მქონე ქალებში. ინსულინი მოქმედებს საკვერცხეებზე თავისი რეცეპტორების მეშვეობით [60,158]. ჯანმრთელი საკვერცხის თეკა ქსოვილის *in vitro* შესწავლით დაადგინეს, რომ ინსულინს შეუძლია ანდროგენების სეკრეციის გაზრდა როგორც მლჰ-ით სტიმულაციის საპასუხოდ, ასევე დამოუკიდებელი მოქმედებით [30]. აღწერილია რამოდენიმე სინდრომი, რომლის დროსაც აღინიშნება ინსულინრეზისტენტობის და ჰიპერანდროგენიის თანხვედრა. მათგან ყველაზე ხშირად გვხვდება საკვერცხეების პოლიციסטოზი. თუმცა ჰიპერანდროგენიის და ჰიპერინსულინემიის

ურთიერთმოქმედების მექანიზმები ბოლომდე შესწავლილი არ არის. თეორიულად შესაძლოა მათი ურთიერთკავშირის რამოდენიმე ვარიანტი: ჰიპერანდროგენია განაპირობებს ჰიპერინსულინიემიას, ჰიპერინსულინიემია განაპირობებს ანდროგენების დონის ზრდა და არსებობს სხვა, მესამე ფაქტორი, რომელიც პასუხისმგებელია ორივე ფენომენზე [14]. საყურადღებოა, ის ფაქტიც, რომ ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით ინსულინრეზისტენტობა განპირობებულია ინსულინის რეცეპტორის აუტოფოსფორილირების დარღვევით [13]. *In vitro* და *in vivo* კვლევებით საკვერცხეების პოლიციტოზის მქონე პაციენტთა ნახევარში ადგილი აქვს სერინოფოსფორების პროცესს ინსულინის რეცეპტორში, რაც სიგნალის შემდგომ გადაცემას აფერხებს. მთელი რიგი ავტორები ამტკიცებენ, რომ სერინოფოსფორება წარმოადგენს ერთ-ერთ მთავარ მექანიზმს ფერმენტ ციტოქრომ *P450C 17 α -ჰიდროქსილაზას* გააქტიურებაში, რომელიც, როგორც აღვნიშნეთ, მნიშვნელოვანი ფერმენტია ანდროგენების სინთეზის ზრდაში, როგორც საკვერცხეებში, ასევე თირკმელზედა ჯირკვალში [30,60]. როგორც ცნობილია, ინსულინი საკვერცხეზე მოქმედებს არა მხოლოდ ინსულინის რეცეპტორების მეშვეობით, არამედ ინსულინისმაგვარი ზრდის ფაქტორის (ი.მ.ზ.ფ.) რეცეპტორებითაც. ინსულინისგან განსხვავებით, რომელიც სინთეზირდება პანკრეასის და ტვინის ზოგიერთი მიდამოს მიერ, იმზფ-1 გამომუშავდება თითქმის ყველა ქსოვილებში განვითარების სხვადასხვა პერიოდში. კერძოდ, საკვერცხეებში იმზფ-1-ის ძირითადი სინთეზი მიმდინარეობს გრანულოზას უჯრედებში. გრანულოზას უჯრედებში ინსულინი და იმზფ-1 ზრდის ბაზალურ და ასევე გონადოტრიპინებით და ციკლიური ადენოზინმონოფოსფატის (ცამფ) მიერ სტიმულირებული პროგესტერონის და ესტროგენების დონეს, აძლიერებს ციტოქრომის ენზიმური სისტემის აქტივობას, ზრდის მლჰ-ის რეცეპტორების რაოდენობას და სიმჭიდროვეს. ცნობილია, რომ ინსულინი და იმზფ-1 მლჰ-ის მეშვეობით ზრდიან ანდროგენების სეკრეციას საკვერცხეების სტრომის და თეკა უჯრედების მიერ, რაც იწვევს ჰიპერანდროგენიას და ფოლიკულების კისტოზურ ატრეზიას. თირკმელზედა ჯირკვლებში იმზფ-1 ზემოქმედებით იზრდება ბადისებური ზონის უჯრედების მგრძობელობა ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის მიმართ. ასევე, აღსანიშნავია, რომ ინსულინის შეყვანა თირკმელზედა ჯირკვლების უჯრედებში განაპირობებს მათ მიერ სტეროიდების სინთეზის ზრდას ანდროგენების დაგროვების უპირატესობით, *17 α -ჰიდროქსილაზის* და *17,20-დესმოლაზის* აქტიურობის მატების ხარჯზე [6]. ალბათ, ამით შეიძლება იყოს

ასხნილი საკვერცხისმიერი და თირკმელზედა ჯირკვლისმიერი ჰიპერანდროგენიის ხშირი თანხვედრა. ამავე დროს, პოლიციისტოზური საკვერცხეების სტრუქტურა დამტკიცებული ინსულინრეზისტენტობის და ჰიპერინსულინემიის დროს აღენიშნება მხოლოდ პაციენტთა 13,1%-ს. შესაბამისად საკვერცხეების პოლიციისტოზის განვითარებისთვის გარდა არსებული ინსულინრეზისტენტობისა უნდა არსებობდეს გენეტიკური განწყობა ამ დაავადების მიმართ [2]. ინსულინს შეუძლია პირდაპირ ღვიძლში დათრგუნოს სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის სეკრეცია, რის შედეგადაც სისხლში მატულობს თავისუფალი ტესტოსტერონის დონე და ვლინდება ჰიპერანდროგენიის სიმპტომები. საკვერცხეების პოლიციისტოზის მქონე პაციენტებში მიუხედავად წონისა სსშგ-ის კონცენტრაცია გაცილებით დაბალია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ეს კანონზომიერება უფრო გამოკვეთილია - ცხიმოვანი ქსოვილის მატებასთან ერთად. რაც უფრო მეტია სხეულის მასის ინდექსი მით უფრო დაბალია სსშგ-ის კონცენტრაცია სისხლში [106]. თუმცა, სხვა კვლევის მონაცემებით, რომელშიც მონაწილეობას იღებდა ქალთა 2 ჯგუფი - 21 ქალი საკვერცხეების პოლიციისტოზით და საკონტროლო ჯგუფის 17 ქალი - სსშგ-ის კონცენტრაციის მიხედვით სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა [49].

Kajaia და თანაავტორების კვლევის შედეგებით სსშგ-ის დონე შეიძლება გამოყენებული იყოს ინსულინრეზისტენტობის სადიაგნოსტიკო მარკერად ყველა ქალში ჰიპერანდროგენიით, უკეთესი კორელაციით ჭარბი წონის დროს [88]. ამ მონაცემებს ეთანხმება სხვა ავტორების მონაცემებიც, თუმცა ეს კვლევები მოიცავს პაციენტების მცირე ჯგუფებს [32,86].

სსშგ-ის კონცენტრაცია განსხვავდება ქალებში და მამაკაცებში, ამიტომ შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 2 განვითარების რისკი შესაძლოა განსხვავდებოდეს სქესის მიხედვით. კორელაციური კავშირი სსშგ-ის დაბალ დონესა და შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 2 განვითარების რისკს შორის, როგორც უკვე ცნობილია, უფრო ძლიერია ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში [55,76]. *F.Bonnet* და თანაავტორების [34] ჩატარებული კვლევის თანახმად, რომელიც გრძელდებოდა 9 წელი, დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდნენ მამაკაცები და ქალები 30-დან - 64-წლამდე. 3482 პაციენტს პირველ ვიზიტზე აღენიშნებოდა ნორმოგლიკემია. მათ შორის 227-ს მე-3 ვიზიტზე (9 წლის შემდეგ) აღმოაჩნდა ჰიპერგლიკემია. ისინი შედარებული იყვნენ სქესის, ასაკის და სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით შესაბამის სხვა 227 ადამიანთან, რომლებსაც ამ დროისთვის ჯერ კიდევ ნორმოგლიკემია აღენიშნებოდა. კვლევის

შედგება ავტორები თვლიან, რომ სსშგ-ს დაბალი დონე, დამოუკიდებლად ინსულინისა და ადიპონექტინის დონესა, არის ძლიერი დამოუკიდებელი მარკერი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 განვითარების მომატებული რისკის დასადგენად ქალებში, და არა მამაკაცებში.

1.7 ადრენო-გენიტალური სინდრომი

ჰირსუტიზმის სხვა მიზეზებიდან აღსანიშნავია - ადრენოგენიტალური სინდრომი (აგს), რომელიც მოიცავს ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტების 2,7-4,5% [41,74]. აგს განპირობებულია იმ ფერმენტულ სისტემათა უკმარისობით, რომლებიც თირკმელზედა ჯირკვალის ქერქოვან ნივთიერებაში წარმართავს სტეროიდების ბიოსინთეზის პროცესს. ამის გამო ფერხდება გლუკოკორტიკოიდების, მინერალკორტიკოიდების და ანდროგენების წარმოქმნა, ანუ ვითარდება სტეროიდოგენეზის საბოლოო პროდუქტების ნაკლოვანება და ხდება იმ შუალედური შენაერთების ჭარბი დაგროვება, რაც არ გამოიყოფა ფიზიოლოგიურ პირობებში ან გამომჟღავნება უმნიშვნელო რაოდენობით [7].

აგს-ი აუტოსომურ - რეცესიულად პათოლოგიაა, რომლის დროსაც აღინიშნება 21 α -ჰიდროქსილაზას, 3 β -ჰიდროქსისტეროიდდეჰიდროგენაზის ან

11 β -ჰიდროქსილაზის დეფიციტი [100]. 21 -ჰიდროქსილაზას დეფიციტი აღინიშნება პაციენტთა 95%-ში და ვლინდება კორტიზოლის დეფიციტით, ალდოსტერონის დეფიციტით ან მის გარეშე და ჰიპერანდროგენიით. 21 α -ჰიდროქსილაზას დეფიციტის მარკერია 17 α -ჰიდროქსიპროგესტერონის მატება.

3 β -ჰიდროქსისტეროიდდეჰიდროგენაზის დეფიციტის შედეგად მატულობს პრეგნანოლონის, 17 α -ჰიდროქსიპრეგნენოლონის და დეჰიდროეპიანდროსტერონის დონე. 11 β -ჰიდროქსილაზის დეფიციტი ხასიათდება 11 -დეოქსიკორტიზოლის, დეოქსიკორტიკოსტერონის და მინერალკორტიკოიდების მომატებული დონით.

ადრენოგენიტალური სინდრომის კლინიკური გამოვლინება მრაველფეროვანია და მოიცავს როგორც მძიმე ფორმებს ანუ კლასიკურ აგს-ს, ასევე მსუბუქ ფორმებს ე.წ. აგს-ს არაკლასიკურ ანუ პოსტპუბერტატულ ფორმას. აგს-ის კლასიკური ფორმის სიხშირე 1:15000 ახალშობილზე [143]. ხოლო აგს-ის არაკლასიკური ფორმა

საკმაოდ ხშირი პათოლოგია და მისი სიშირე თეთრკანიან პოპულაციაში შეადგენს 1:500-ზე [148].

აგს-ით კლასიკური ფორმით მდებრობითი სქესის ახალშობილები მუცლადყოფნის პერიოდში იმყოფებიან ანდროგენების მაღალი კონცენტრაციის ზემოქმედების ქვეშ და იბადებიან გაურკვეველი სასქესო ორგანოებით, რაც მოიცავს გადიდებულ კლიტორს, შერწყმულ სასირცხო ბაგეებს და უროგენიტალურ სინუსს. შიგნითა სასქესო ორგანოები საშვილოსნო, კვერცხსავალი მილები და საკვერცხეები ნორმის ფარგლებშია. ამ პათოლოგიის დიაგნოსტიკა ჩვეულებრივ ხდება ადრეულ ბავშვობის ასაკში და ამჟამად შესაძლებელია მისი პრენატალური დიაგნოსტიკა.

პაციენტებში აგს-ით არაკლასიკური ფორმით კორტიზოლის დეფიციტის და ჰიპერანდროგენიის სიმპტომების გამოვლინება იწყება პრეპუბერტალურ ან ადრეული პუბერტატის პერიოდში [113]. ასეთ პაციენტებს ახასიათებს ადრეული პუბარხე ან ჰირსუტიზმი (60%), ოლიგომენორეა ან ამენორეა (54%) საკვერცხეების პოლიციისტოზით და აკნე (33%) [103]. ავტორები მიუთითებენ, რომ თირკმელზედა ჯირკვლის პათოლოგიის დროს ჰირსუტიზმი აღინიშნება თითქმის ყველა შემთხვევაში. ზოგიერთი ავტორის მონაცემით, პათოლოგიური გათმინება იწყება მენარხემდე, რომელიც შემდგომ პროგრესირებს [4]. ჰირსუტიზმის განვითარება ადრენო-გენიტალური სინდრომის დროს, ისევე როგორც სხვა პათოლოგიის შემთხვევაში, დაკავშირებულია ყველაზე აქტიური ანდროგენის, დიჰიდროტესტოსტერონის დონის მომატებასთან, რომლის სინთეზშიც მონაწილეობს როგორც თირკმელზედა ჯირკვალი, ასევე საკვერცხე [56]. აგს-ის პათოფიზიოლოგიის შესწავლით ნაჩვენებია ენდოკრინოპათიები დამახასიათებელი ანომალიებით თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქის, რაც მოიცავს ადრენომედულარულ დისფუნქციას და ინსულინრეზისტენტობას. ქალებში ჰიპერანდროგენია დამოუკიდებელი რისკ ფაქტორია ჰიპერინსულინემიის განვითარების და შესაძლოა მონაწილეობდეს ინსულინრეზისტენტობის ან საკვერცხეების პოლიციისტოზის განვითარებაში აგს-ის მქონე პაციენტებში [75,82].

1.8 ჰიპერანდროგენიზმის სხვა მიზეზები

ბოლო წლებში დიდი ყურადღება ექცევა პროლაქტინს, როგორც თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქში ანდროგენების სეკრეციის რეგულატორს. ამის საფუძველს წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ ჰიპერპროლაქტინემიის და ჰიპოფიზის ადენომის მქონე პაციენტებში აღმოჩენილი იქნა დეჰიდროეპიანდროსტერონის კონცენტრაციის მატება ზომიერი ტესტოსტერონემიის დროს [107], თუმცა სრული კორელაცია პროლაქტინს და ანდროგენებს შორის ნანახი არ იქნა. R. Azziz და თანაავტორების მონაცემებით კვლევაში მონაწილე 1000 პაციენტიდან ჰიპერანდროგენით ჰიპერპროლაქტინემია აღენიშნებოდა მხოლოდ ერთ პაციენტს (0,3%). მათი მონაცემები ასევე ემთხვევა სხვა ავტორების მონაცემებს [22,25,52,105,162].

ჰიპერანდროგენიის განვითარებას ფარისებური ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევის დროს საფუძვლად უდევს სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის დონის მნიშვნელოვანი დაქვეითება, რის შედეგადაც იზრდება ანდროსტენდიონის ტესტოსტერონად გარდაქმნის სიჩქარე და თავისუფალი ტესტოსტერონის ფრაქციის გაზრდა. ცნობილია, რომ ჰიპოთირეოზის დროს რიგი ფერმენტების და ჰორმონების მეტაბოლიზმი იცვლება, მათ შორის ესტროგენებისაც. ესტროგენების სინთეზი ძირითადად იხრება ესტრიოლის და არა ესტრადიოლის მხარეს. ესტრადიოლი არ გროვდება და შესაბამისად პაციენტებს უვითარდებათ ტესტოსტერონის ბიოლოგიური ეფექტის კლინიკური სურათი. С. Йена და P. Джаффе მონაცემებით პაციენტებში ჰიპოთირეოზით შესაძლებელია საკვერცხეების მეორადი პოლიციისტოზის განვითარება [6]. თუმცა, არსებობს კვლევები, რომელთა თანახმადაც ჰიპერანდროგენიის დროს ფარისებური ჯირკვლის დისფუნქცია, კერძოდ ჰიპოთირეოზი, აღენიშნებოდა ერთეულ პაციენტებს [22,33,68].

წამლისმიერი ჰირსუტიზმი გამოწვეულია რიგი სამედიცინო პრეპარატებით. ესენია: ციკლოსპორინი, დიაზოქსიდი, დანაზოლი, გლუკოკორტიკოიდები, პენიცილამინი, მინოქსიდილი და ანდროგენშემცველი ჰორმონალური პრეპარატები. თუმცა ანტიეპილეფსიური პრეპარატებიც, როგორცაა ფენიტონი (დიფენინი) და ფენობარბიტალი შესაძლოა იწვევდნენ ჰირსუტიზმს [124].

1.9 იდიოპათიური ჰირსუტიზმი

ითვლება, რომ ჰირსუტიზმი პაციენტების 5-15%-ში არის იდიოპათიური [21]. იდიოპათიური ჰირსუტიზმის ზუსტი გავრცელების შეფასება რთულია, ვინაიდან ბოლო სამი ათწლეულის განმავლობაში იდიოპათიური ჰირსუტიზმის განმარტებაში შეტანილია ცვლილებები. ამჟამად იდიოპათიურ ჰირსუტიზმად განიხილება, ჰირსუტიზმის არსებობა ქალებში ნორმალური ოვულატორული ციკლით, სისხლში მოციროკულირე ანდროგენების ნორმალური დონით და საკვერცხეების ულტრასონოგრაფიული კვლევით პოლიცისტოზური საკვერცხეების არარსებობით. ავტორები თვლიან, რომ იდიოპათიური ჰირსუტიზმი მოციროკულირე ანდროგენების ნორმალური დონის მიმართ თმის ფოლიკულების მომატებული მგრძობელობის შედეგია, რომლის მიზეზი სავარაუდოდ არის 5- α რედუქტაზას აქტივობის მატება [29,65]. ზოგიერთი კვლევის თანახმად იდიოპათიური ჰირსუტიზმის განვითარების მიზეზად მიჩნეულია ანდროგენის რეცეპტორის გენის პოლიმორფიზმი. ანდროგენის რეცეპტორი ლოკალიზებულია X-ქრომოსომაზე. Lyon-ის ჰიპოთეზის თანახმად, ჩვეულებრივ მხოლოდ ერთი ალელია სამიზნე ქსოვილებში გამოსატული და დამოკიდებული X-ქრომოსომის ინაქტივაციის შემთხვევით ნიმუშებზე. დაუზუსტებელია, რომელი X-დამოკიდებული ალელია გამოსატული ჰირსუტიზმის მქონე ქალთა ქსოვილებში, რადგანაც ბევრ ქალს ანდროგენის რეცეპტორის გენში განმეორებადი CAG რეგიონის ზომის მიმართ აღენიშნება ჰეტეროზიგოტურობა. აქედან გამომდინარე, საჭიროა შემდგომი კვლევები, რომ განისაზღვროს ანდროგენული რეცეპტორის გენის პოლიმორფიზმის როლი იდიოპათიური ჰირსუტიზმის განვითარებაში [21].

1.10 ჰიპერანდროგენიზმის ექსტრაოვარიული ფაქტორები

ჰიპერანდროგენიზმის განვითარების ექსტრაოვარიული ფაქტორებიდან მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ცხიმოვანი ქსოვილი, სადაც წარმოებს სასქესო სტეროიდების - ანდროგენების და ესტროგენების (ძირითადად ესტრონის) არაგონადური სინთეზი. ამ პროცესს აქვს ავტონომიური ხასიათი და არ არის დამოკიდებული გონადოტროპულ სტიმულაციაზე. ცხიმოვანი ქსოვილი არის ერთ-ერთი მთავარი ადგილი, სადაც ხდება ანდროგენების ეფექტის რეალიზაცია. ბოლო წლებში დამტკიცებულია, რომ ცხიმოვანი ქსოვილი წარმოადგენს არა მხოლოდ

ენერჯის დეპოს და სტეროიდული ჰორმონების მეტაბოლოზმის ადგილს, არამედ ის დამოუკიდებელი ენდოკრინული ორგანოა [12]. მნიშვნელოვანია არა სხეულის აბსოლუტური წონა, არამედ ცხიმოვანი ქსოვილის გადანაწილება სხეულზე. განასხვავებენ მამაკაცური (ვისცერალური, ანდროიდული) ტიპის და ქალური (გინოიდური) ტიპის სიმსუქნეს. ვისცერალური ტიპის სიმსუქნის დროს ცხიმოვანი ქსოვილი უპირატესად გადანაწილებულია ბეჭების არეში, კისრის უკანა ზედაპირზე და მუცლის წინა კედელზე [13,50]. ცხიმოვანი ქსოვილი წარმოადგენს ცხიმოვანი უჯრედების – ადიპოციტების ერთობლიობას. ანასხვავებენ თეთრ და რუხ ცხიმოვან ქსოვილს. ადამიანის ორგანიზმში ფართოდ გავრცელებულია თეთრი ცხიმოვანი ქსოვილი, რომელიც განლაგებულია კანქვეშ ძირითადად მუცლის ფარის ქვემო ნაწილში, თეძოებზე, დუნდულოებზე და ინტრააბდომინალურად (ჯორჯალში, რეტროპერიტონეალურ მიდამოში) [5]. რუხი ცხიმოვანი ქსოვილი ძირითადად გვხვდება ბავშვებში, თუმცა შესაძლოა უმნიშვნელო რაოდენობით ზრდასრულ ადამიანებშიც აღინიშნებოდეს. თერმოგენეზი ძირითადად რუხი ცხიმოვანი ქსოვილის მეშვეობით მიმდინარეობს, რომლის უჯრედები ეფექტურად ახდენენ გლუკოზის და ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვას [44]. გაცხიმოვნების მქონე ადამიანებს რუხი ცხიმოვანი ქსოვილი შესაძლოა საერთოდ არ ჰქონდეთ, რაც აქვეითებს თერმოგენეზს.

მორფოლოგიურად ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილისათვის დამახასიათებელია ცხიმოვანი უჯრედების ჰიპერტროფია, ხოლო გინოიდურისათვის ცხიმოვანი უჯრედების ზრდა, ამიტომ სხვანაირად ვისცერალურ ცხიმოვან ქსოვილს ჰიპერტროფირებულს ეძახიან, ხოლო გინოიდურს ჰიპერპლაზიურს [1]. სიმსუქნის ტიპის განსაზღვრისათვის გამოიყენება წელისა და ბარძაყის გარშემოწერილობის თანაფარდობის განსაზღვრა. თუ თანაფარდობის ინდექსი 0,8-ზე მეტია, ადგილი აქვს ვისცერალური ტიპის სიმსუქნეს.

ქალებში ვისცერალური სიმსუქნით ჩვეულებრივ სსშგ-ის დონე შედარებით უფრო დაბალია, ვიდრე ამავე ასაკის და წონის ქალებში ცხიმოვანი ქსოვილის თანაბარი გადანაწილებით [154]. ამავე აზრის არიან სხვა ავტორებიც [145]. რიგი ავტორების აზრით, ტესტოსტერონის კონცენტრაცია პრეპუბერტატში მყოფი, როგორც მსუქანი, ასევე ნორმალური წონის გოგონებში არ განსხვავდება [71,117]. თუმცა სხვა ავტორების მონაცემებით ჭარბი წონის მქონე გოგონებში ვლინდება ტესტოსტერონის და დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის სარწმუნოდ მომატებული დონე, ნორმალური წონის გოგონებთან შედარებით [147,155],

რომელთა მაჩვენებლებიც წონის დაქვეითების შემთხვევაში იკლებს [145]. გაცხიმოვნების ვისცერალური ტიპის ფორმირება წარმოადგენს უფრო მნიშვნელოვან კლინიკურ ნიშანს მეტაბოლური დარღვევების განვითარების მიდრეკილების თვალსაზრისით, ვიდრე სხეულის აბსოლუტური მასა. ცხიმოვანი ქსოვილის ტოპოგრაფიის და მეტაბოლური დარღვევების ურთიერთკავშირის შესწავლის შედეგები გვაფიქრებინებს, რომ ვისცერალური სიმსუქნე გენეტიკურად განპირობებული ინსულინრეზისტენტობის ასახვაა. ინსულინრეზისტენტობას საფუძვლედ უდევს ინსულინის სიგნალის გადაცემის მექანიზმების დარღვევა, როგორც რეცეპტორული, ასევე პოსტრეცეპტორულ დონეზე [60]. ინსულინრეზისტენტობა სიმსუქნის დროს ვითარდება თანდათანობით, პირველ რიგში კუნთებში და ღვიძლში. მხოლოდ ადიპოციტებში ლიპიდების დიდი რაოდენობით დაგროვების, მათი ზომაში მატების შემდეგ ინსულინრეზისტენტობა ვითარდება ცხიმოვან ქსოვილში, რაც ხელს უწყობს ინსულინრეზისტენტობის შემდგომ გაღრმავებას [117,158]. *S.Cupisti* და თანაავტორების აზრით პაციენტებში ჰირსუტიზმით და საკვერცხეების პოლიციტოზით სიმსუქნე ასოცირებულია საერთო ტესტოსტერონის კონცენტრაციის მატებასთან და სსშგ-ის კონცენტრაციის დაქვეითებასთან, რის შედეგადაც მატულობს გაანგარიშებული თავისუფალი და ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი [47]. სიმსუქნე პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომის ერთ-ერთი მთავარი კლინიკური სიმპტომია. ამ სინდრომის მქონე პაციენტთა დაახლოებით 50%-ში სიმსუქნე ვლინდება სხვადასხვა ხარისხით და ხშირად წინ უსწრებს ჰიპერანდროგენიის და ოლიგომენორეის განვითარებას, რაც მიუთითებს სიმსუქნის პათოგენეზურ მნიშვნელობაზე პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომის განვითარებაში [69]. სიმსუქნის მქონე პაციენტებში საკვერცხეების ფუნქციის დარღვევის გენეზში წამყვანი ფაქტორია ჰიპერინსულინემია, რის შედეგადაც ვითარდება ჰიპერანდროგენემია და პოლიციტოზური საკვერცხეები. ამავე დროს პოლიციტოზური საკვერცხეების სტრუქტურა დამტკიცებული ინსულინრეზისტენტობის და ჰიპერინსულინემიის დროს აღენიშნება მხოლოდ პაციენტთა 13,1%-ს. შესაბამისად საკვერცხეების პოლიციტოზის განვითარებისთვის გარდა არსებული ინსულინრეზისტენტობის უნდა არსებობდეს გენეტიკური მიდრეკილება ამ დაავადების მიმართ [2]. საკვერცხეების პოლიციტოზის მქონე პაციენტებში მიუხედავად წონისა სსშგ-ის კონცენტრაცია გაცილებით დაბალია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ეს კანონზომიერება უფრო გამოკვეთილია - ცხიმოვანი ქსოვილის მატებასთან ერთად,

რაც უფრო მეტია სხეულის მასის ინდექსი მით უფრო დაბალია სსშგ-ის კონცენტრაცია სისხლში [116]. თუმცა, სხვა კვლევის მონაცემებით, რომელშიც მონაწილეობას იღებდა ქალთა 2 ჯგუფი - 21 ქალი საკვერცხეების პოლიციისტოხით და 17 ქალი საკონტროლო ჯგუფიდან - სსშგ-ს კონცენტრაციის სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა [49].

1.11 ჰირსუტიზმის შეფასება და დიაგნოსტიკა

ჰირსუტიზმის გამოხატულობის ხარისხი დამოკიდებულია ანდროგენების დონესა და პერიფერიაზე ანდროგენების მიმართ რეცეპტორების მგრძობელობის ურთიერთკავშირზე. ანდროგენების დონის 2-ჯერ და უფრო მეტად მატების შემთხვევაში აღინიშნება ჰირსუტიზმის სხვადასხვა ხარისხი. მიუხედავად ამისა, რიგ შემთხვევებში ჰირსუტიზმის ხარისხი დადებითად არ კორელირებს ანდროგენების დონესთან, რადგანაც ანდროგენდამოკიდებული თმის ფოლიკულების პასუხი ანდროგენების მატებაზე ინდივიდუალურია სხვადასხვა ადამიანში. რიგ შემთხვევებში ჰირსუტიზმი ვითარდება ანდროგენების ნორმალური დონის პირობებში (იდიოპათიური ჰირსუტიზმი) [130], რომელიც მსუბუქი ჰირსუტიზმის (ფერიმან-გალვეის ცხრილის მიხედვით 8-16 ქულა) მქონე პაციენტების 50%-ში ხვდება. ხოლო დანარჩენ 50%-ში და მკვეთრად გამოხატული ჰირსუტიზმის დროს სისხლში აღინიშნება ანდროგენების მაღალი დონე [122].

ჰირსუტიზმის ხარისხის შეფასება ხდება *Ferriman, Galwey* (1961წ) მიერ მოწოდებული სქემის საფუძველზე (სურ.1), რაც ითვალისწინებს, სხეულზე გამოყოფილ 11 ზონაზე 4 ქულიანი სისტემით თმის ინტენსივობის შეფასებას [67]. *Ferriman* და *Galwey* მიერ მოდიფიცირებული სქემის მიხედვით, სადაც ჰირსუტიზმი ფასდება სხეულის 9 ზონაზე (ფეხის წვივების და ხელების გამოკლებით) 161 ქალიდან 9,9%-ს ჰირსუტიზმი შეუფასდა 5 ქულაზე ზემოთ, 4,3 %ს - 7 ქულაზე ზემოთ და 12%-ს - 10 ქულაზე ზემოთ [67]. ამ მონაცემებით პათოლოგიური თმისიანობა 8 ქულაზე ზემოთ განიხილება, როგორც ჰირსუტიზმი, თუმცა ზოგიერთი ექსპერტის აზრით ჰირსუტიზმი აღინიშნება 6 ქულაზე და უფრო ზემოთ [129]. გამოხატულობის ხარისხის მიხედვით ჰირსუტიზმს ყოფენ 3 ფორმად: მსუბუქი (8-16 ქულამდე), საშუალო სიმძიმის (17-24 ქულამდე) და მძიმე (25 ქულა და მეტი).

სურათი 1. ჰირსუტიზმის ხარისხის შეფასების ფერიმან-გალვეის სქემა

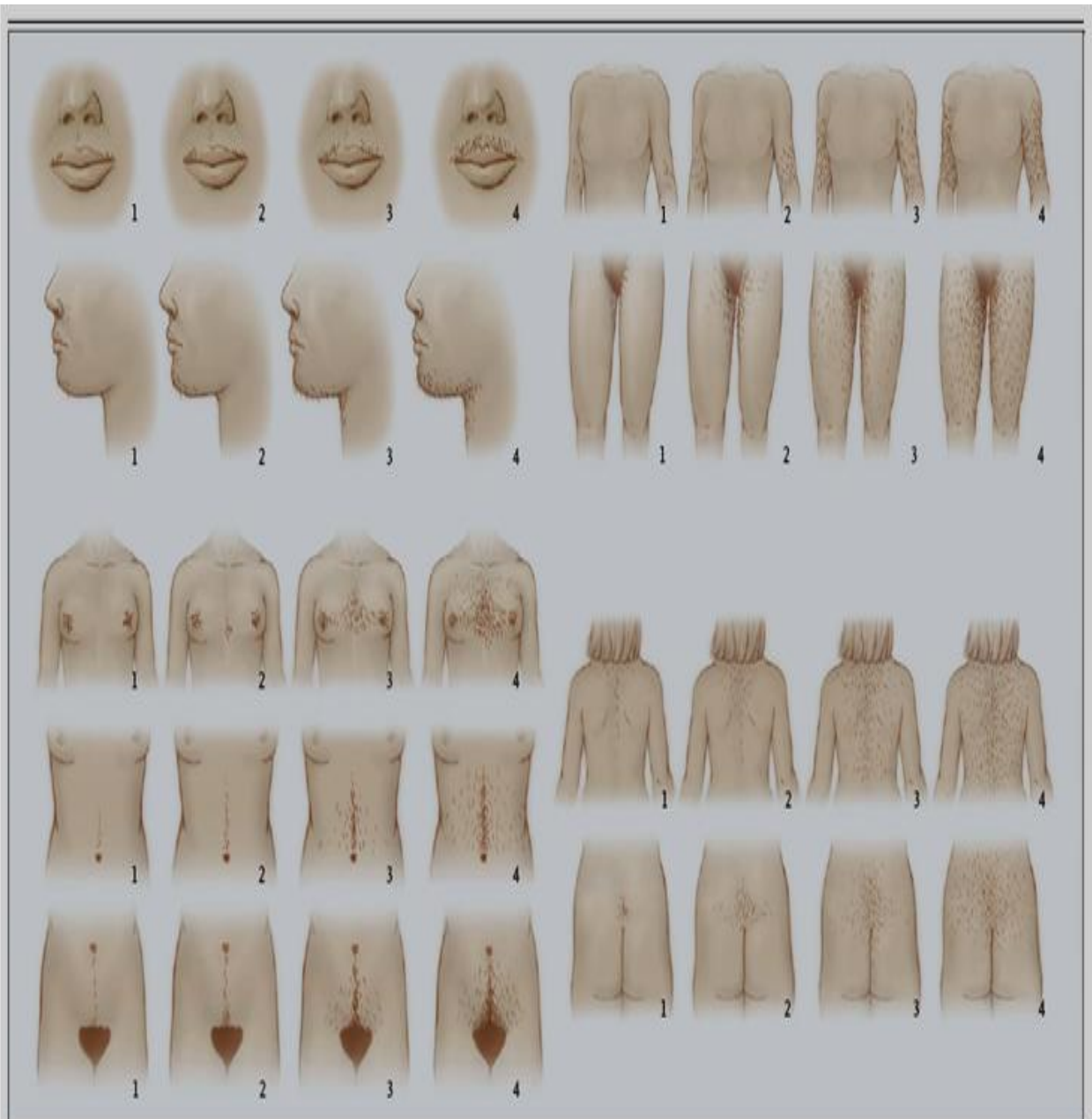
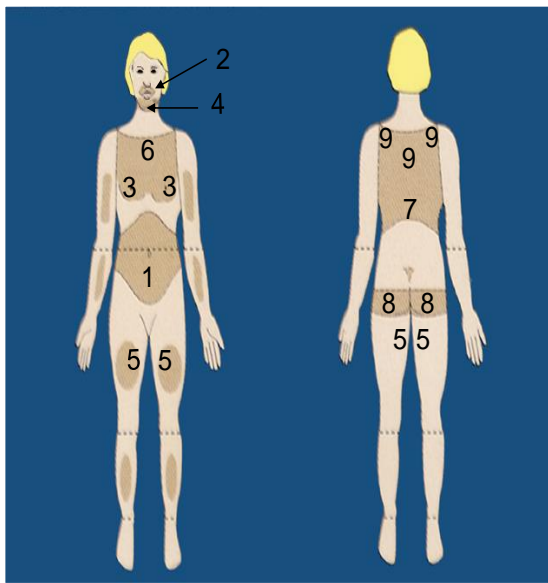


Figure 1. The Ferriman-Gallwey Scoring System for Hirsutism. Each of the nine body areas most sensitive to androgen is assigned a score, from 0 (no hair) to 4 (frankly virile), and these are summed to provide a hormonal hirsutism score. (Adapted from Hatch et al.⁹)

კლინიკურ პრაქტიკაში მეტად მოსახერხებელია ჰირსუტიზმის ხარისხის დასადგენად *Baron* -ის სქემა, სადაც გამოყოფილია ჰირსუტიზმის მსუბუქი, საშუალო და მძიმე ხარისხი თმის ღოკალიზაციის გათვალისწინებით.

ჰირსუტიზმის შეფასება *Baron*-ის მიხედვით, 1974



I ხარისხი-მსუბუქი

- 1 მუცლის თეთრი ხაზი
- (2) ზედა ტუჩი
- (3) ღვრილების ირგვლივ ზონა

II ხარისხი-საშუალო

- 1,2,3+
- 4 ნიკაპი
- 5 თეძოების შიდა ზედაპირი

III ხარისხი-მძიმე

- 1,2,3,4,5+
- 6 მკერდი
- 7 ზურგი ხერხემლის გასწვრივ
- 8 ღუნღულები
- 9 ბეჭები

1.12 ჰირსუტიზმის მკურნალობა

ჰირსუტიზმის მკურნალობა იწყება მისი განვითარების ყველა შესაძლო მიზეზების დადგენის, ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნის და კუშინგის დაავადების გამორიცხვის შემდეგ. ჰირსუტიზმის ეფექტური მკურნალობა მოიცავს შემდეგ კომბინაციას: ცხოვრების წესის შეცვლას, თმის მექანიკურ მოშორებას და მედიკამენტურ თერაპიას. მედიკამენტური თერაპია შედგება ანდროგენების სუპრესორული პრეპარატებისგან, ანტიანდროგენებისგან და ანდროგენული რეცეპტორების ბლოკატორებისგან.

ცხოვრების წესის შეცვლა, რაც მოიცავს ჯანსაღ კვებას, ვარჯიშს და წონის დაკლებას არის მკურნალობის საფუძველი მსუქანი ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტებისთვის. წონის დაკლება აწესრიგებს ნახშირწყლების და ცხიმების ცვლას, აქვეითებს ინსულინის დონეს, საკვერცხისმიერი ანდროგენების სეკრეციას და ანდროსტენდიონის კონვერსიას ტესტოსტერონში [93]. წონის დაკლება და ინსულინის დონის დაქვეითება იწვევს სექსუალური დამბოჭველი გლობულინის სეკრეციის მატებას, რაც განაპირობებს თავისუფალი ანდროგენების დონის შემდგომ დაქვეითებას [70].

ტერმინალური თმების სიცოცხლიუნარიანობის მიხედვით ეფექტის მისაღწევად საჭიროა არანაკლებ ექვსი თვე, რომ თმა გახდეს შედარებით ნაზი და თხელი. მკურნალობის შედეგად ახალი თმების ამოსვლა წყდება, ხოლო ძველი თმები ცვივა. თმის მექანიკურმა მოშორებამ შესაძლოა დააჩქაროს ეს პროცესი. აღსანიშნავია, რომ თმის ფოლიკულების დესტრუქცია შესაძლოა მიღწეული იყოს დენით ან ლაზერო ეპილაციით, თუმცა ის მიდრეკილია ხელახლა დაიწყოს ზრდა მედიკამენტებით მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ. თმის მექანიკური მოცილება შესაძლებელია რამოდენიმე მეთოდით. გაუფერულება, გაპარსვა და დეპილაციის კრემები უმტკივნეულო და იაფი მეთოდებია, მაგრამ ამ დროს არ ხდება თმის ფოლიკულზე ზემოქმედება და ეფექტი ხანმოკლეა. ცვილით დეპილაცია, ნემსით ელექტრო ეპილაცია და ლაზეროეპილაცია შედარებით ძვირი და არაკომფორტული პროცედურაა, მაგრამ საბოლოო ჯამში მედიკამენტურ თერაპიასთან ერთად ამცირებს თმის ზრდას და აჩქარებს მკურნალობის ეფექტს [123].

ანდროგენების სუპრესიული თერაპია მიზანშეწონილია ანდროგენების სეკრეციის დასაქვეითებლად, განსაკუთრებით საკვერცხისმიერი ჰიპერანდროგენიის დროს. ის

ძალიან ხელსაყრელია ჰიპერანდროგენით გამოწვეული ჰირსუტიზმის სამკურნალოდ, თუმცა შესაძლოა იდიოპათიური ჰირსუტიზმის მკურნალობაშიც თამაშობდეს გარკვეულ როლს. ანდროგენების სუპრესიული თერაპია პირველ რიგში მოიცავს კომბინირებულ ორალურ კონტრაცეპტივებს (კოკ-ებს). კოკ-ები მოქმედებენ შემდეგნაირად: თრგუნავენ გონადოტროპინების და ოვარიული ანდროგენების სეკრეციას, ზრდიან სსშგ-ის სეკრაციას ღვიძლის მიერ, რაც ამცირებს თავისუფალი ტესტოსტერონის დონეს [149]. შესაძლოა ანტიანდროგენების დამატება, თუ მხოლოდ კოკ-ზე კლინიკური პასუხი არაღამაკმაყოფილებელია. ალტერნატიულია, კოკ-ი, რომელიც შეიცავს პროგესტინის სახით ანტიანდროგენს - ციპროტერონ აცეტატს. ასეთი პრეპარატი მოქმედებს, როგორც საკვერცხისმიერი ანდროგენების სუპრესორი და ასევე ანდროგენების რეცეპტორების ბლოკატორი [90].

მიუხედავად იმისა, რომ გლუკოკორტიკოიდები თრგუნავენ თირკმელზედა ჯირკვლისმიერ ანდროგენებს, ანდროგენების რეცეპტორების ბლოკატორები ზრდის ეფექტურობას, მაშინაც კი როდესაც ჰირსუტიზმი განპირობებულია ადრენოგენიტალური სინდრომით. ერთ-ერთ პლაცებო კონტროლირებად რანდომიზირებულ კვლევაში მკურნალობა ტარდებოდა ციპროტერონ აცეტატით ან ჰიდროკორტიზონით [139]. 1 წლის შედეგად ციპროტერონ აცეტატით ნამკურნალებ პაციენტებს აღენიშნებოდათ ჰირსუტიზმის ხარისხის შემცირება 54%-ით, ხოლო ჰიდროკორტიზონით ნამკურნალებ პაციენტებს 26%-ით.

გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის აგონისტები შესაძლოა გამოყენებული იქნეს საკვერცხისმიერი ჰიპერანდროგენიის და რეფრაქტერული ჰირსუტიზმის სამკურნალოდ. ისინი იწვევენ მედიკამენტოზურ ოოფორექტომიას [37]. თუმცა, ამ პრეპარატების ხშირი ჰიპოესტროგენული ეფექტი და ოსტეოპოროზის განვითარება აუცილებელს ხდის კომბინირებული გესტაგენების დამატებას. ინსულინრეზისტენტული მეტაბოლური სინდრომისას საკვერცხეების მეორადი პოლიცისტოზით გამოიყენება ბიგუანიდების ჯგუფის პრეპარატები (სიოფორი, მეტფორმინი). ამ ჯგუფის პრეპარატები პირველად 1974 წელს იყო წარმოდგენილი. ბიგუანიდები იწვევს ინსულინრეზისტენტობის დონის დაქვეითებას, ზრდის რეცეპტორების მგრძობელობას ინსულინისადმი და შესაბამისად უმჯობესდება გლუკოზის უტილიზაცია ღვიძლში [97]. ინსულინის სეკრეციის დაქვეითებას თან მოჰყვება თავისუფალი ტესტოსტერონის დონის შემცირება და სსშგ-ის

კონცენტრაციის მატება. თუმცა, ჰირსუტიზმის მკურნალობაში ისინი არ ხასიათდება სწრაფი ეფექტურობით, როგორც ანტიანდროგენები [124].

ანტიანდროგენული მოქმედებით ხასიათდება ვეროშპირონი (სპიროლაქტონი). მისი ხანგრძლივი მოქმედებისას აღენიშნება ჰიპერტრიქოზის შემცირება. ვეროშპირონი თრგუნავს ფერმენტ 5 α -რედუქტაზას აქტივობას, რომელსაც ტესტოსტერონი გადაყავს ყველაზე აქტიურ ანდროგენში დიჰიდროტესტოსტერონში [110]. მისი გამოყენება შესაძლოა დამოუკიდებლად 100-დან -200-ს მგ დღეში ან კომბინაციაში კოკ-თან [61].

ფლუტამიდი პირველი არასტეროიდული ანტიანდროგენია. მხოლოდ ფლუტამიდი ან მისი კომბინაცია კოკ-თან უფრო ეფექტურია ვიდრე ფინასტერიდი ან სპირონოლაქტონ - კოკ-ის კომბინაცია [150]. მისი ჰეპატოტოქსიურობა იშვიათია, მაგრამ რეკომენდირებულია პერიოდულად ღვიძლის ფუნქციების კონტროლი. გავრდითი ეფექტები და ჰეპატოტოქსიურობა ნაკლებად ვლინდება 250 მგ დოზის შემთხვევაში.

ფინასტერიდი - აბლოკირებს 5 α -რედუქტაზას და ძირითადად გამოიყენება იდიოპათიური ჰირსუტიზმის მკურნალობაში [102]. ავტორთა მონაცემებით ფინასტერიდის ზემოქმედებით ჰირსუტიზმის ხარისხი მცირდება 30-60%-ით, ასევე მცირდება თმის სისქე. ფინასტერიდის ეფექტი მსგავსია სხვა ანტიანდროგენების მოქმედების.

პრობლემის აქტუალობიდან გამომდინარე მიზნად დავისახეთ კორექციების დადგენა ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკურ და ჰორმონალურ მახვენებლებს შორის ახალგაზრდა ქალებში ჰიპერანდროგენიზმით გამოვლენილი სხვადასხვა ენდოკრინულ-გინეკოლოგიური სინდრომებით (პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი, ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა, ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი).

თავი 2

კვლევის ობიექტი და მეთოდები

2.1 კვლევის ობიექტი

კვლევა ჩატარდა ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის ს/კ ინსტიტუტის ბაზაზე. კვლევაში მონაწილეობდა 13-დან 30 წლამდე ასაკის 111 პაციენტი, რომელთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 17,7 ($\pm 3,3$). კვლევაში მონაწილე პაციენტთა ძირითადი ჩივილები იყო: მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა, ჭარბთმიანობა, აკნე. კვლევაში პაციენტთა ჩართვის კრიტერიუმები იყო: მენარხედან გასული უნდა ყოფილიყო 2 წელი და პაციენტი არ უნდა ყოფილიყო ნამკურნალევი, მათ შორის კონტრაცეპტივებით.

პაციენტებს დიაგნოზების მიხედვით შემდგენიარად იყვნენ გადანაწილებული: პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომი – 43 პაციენტი, ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა – 38 პაციენტი და ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი 30 პაციენტი. პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომის დადგენა ხდებოდა როტერდამის კონსესუსის (2003 წ.) თანახმად. ადრენოგენიტალური სინდრომის დადგენა ხდებოდა თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონის 17 α -ჰიდროქსიპროგესტერონის მაჩვენებლის მიხედვით, ხოლო ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი დადგენა ხდებოდა პროლაქტინის მაჩვენებლის მიხედვით.

საკონტროლო ჯგუფი შედგებოდა 15–30 წლის ასობრივი ჯგუფის 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალისაგან, რომელთაც არ აღენიშნებოდათ ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური გამოვლინებები და მენსტრუაციული ციკლის დარღვევები.

2.2 კვლევის მეთოდები

პაციენტების ობიექტური სტატუსის შესწავლისას დგინდებოდა სხეულის აღნაგობის ტიპი. *G. Brey-is* (1978 წ) მიერ მოწოდებული ფორმულით ისაზღვრებოდა სხეულის მასის ინდექსი: სხეულის წონა კგ-ში გაყოფილი სხეულის სიმაღლის კვადრატზე (კგ/მ²). ნორმაში სხეულის მასის ინდექსი (სმი) 20–დან – 25–ის ფარგლებშია. I ხარისხის სიმსუქნის დროს სმი 25–დან – 30–მდეა; II ხარისხის სიმსუქნის დროს სმი – 30–დან – 35–მდე; III ხარისხის სიმსუქნის დროს სმი – 35–დან – 40–მდე; IV ხარისხის სიმსუქნის დროს სმი – 40–ზე მეტია. ცხიმოვანი ქსოვილის გადანაწილების თავისებურებების დადგენის მიზნით ხდებოდა წელისა და ბარძაყის გარშემოწერილობის თანაფარდობის განსაზღვრა. ზემო ტიპის, ვისცერალური, ანუ მამაკაცური ტიპის სიმსუქნის დროს, წელისა და ბარძაყის გარშემოწერილობის თანაფარდობის ინდექსად მიჩნეულია 0,8–ზე მეტი, ხოლო ქვემო, ქალური, გინოიდური ტიპის სიმსუქნის დროს – 0,8–ზე ნაკლები.

ყურადღება ექცეოდა სხეულის საფარველის თავისებურებებს: კანის ჰიპერპიგმენტაციურ უბნებს – *acantosis nigricans*, სეზორეას, აკნეს, ალოპეციას და კლიმაქტერული კუზის არსებობას.

2.2.1 ჰორმონების რაოდენობრივი განსაზღვრა

სისხლში ჰორმონების რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით (*ELISA*) მენსტრუაციული ციკლის მე – 3–5 დღეებში დილით უზმოზე. ისაზღვრებოდა შემდეგი მაჩვენებლების კონცენტრაცია: საერთო ტესტოსტერონი, თავისუფალი ტესტოსტერონი, სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინი, დეჰიდროეპიანდროსტერონ–სულფატი, 17 α –ჰიდროქსიპროგესტერონი, ესტრადიოლი, პროლაქტინი, ფოლიკულმასტიმულირებელი და მალუთინიზირებელი ჰორმონის, C-პეპტიდი, თირეომასტიმულირებელი ჰორმონი. ბიოქიმიური მეთოდით სისხლში უზმოზე ისაზღვრებოდა გლუკოზის კონცენტრაცია.

2.2.2 ჰირსუტული რიცხვის განსაზღვრა

ჰირსუტული რიცხვი ისაზღვრებოდა *Ferriman-Gallway* (1961 წ.) მოდიფიცირებული სქემის მიხედვით, რაც ითვალისწინებს სხეულზე გამოყოფილ 9 ზონაზე 4 ქულიანი სისტემით თმის ინტენსივობის შეფასებას. ჰირსუტული რიცხვის მიხედვით პაციენტები დაყოფილ იქნა 3 ჯგუფად: I – ჰირსუტიზმი არ არის (0–7 ქულა), მსუბუქი ჰირსუტიზმი (8–16 ქულა) და საშუალო სიმძიმის და მძიმე ჰირსუტიზმი (17 ქულა და მეტი).

2.2.3 თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის განსაზღვრა

თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის გამოთვლა ხდება შემდეგი ფორმულით $FAI = TT * 100 / SHBG$ (ნმოლ/ლ), სადაც *TT* – საერთო ტესტოსტერონი ნმოლ/ლ და *SHBG* -სტეროიდშემბოჭველი გლობულინი ნმოლ/ლ.

2.2.4 თავისუფალი და ბიოშედწევადი ტესტოსტერონის გაანგარიშების მათემატიკური მოდელები

თავისუფალი და ბიოშედწევადი ტესტოსტერონის გაანგარიშება შესაძლებელია ვებ-საიტზე: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>. ამ მათემატიკური მოდელების გამოთვლისთვის აუცილებელია საერთო ტესტოსტერონის, სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის და ალბუმინის კონცენტრაციის განსაზღვრა სისხლში.

2.2.5 ინსულინრეზისტენტობის ინდექსის Homa-2 განსაზღვრა

ინსულინრეზისტენტობის ინდექსის *Homa-2* კალკულატორის ნახვა შესაძლებელია ვებ-საიტზე www.dtu.ox.ac.uk/homa. *Homa-IR* (the homeostasis model assessment for insulin resistance) გამოთვლისთვის საჭიროა ბაზალური გლუკოზის, C-პეპტიდის ან ინსულინის კონცენტრაციის განსაზღვრა.

2.2.6 პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომის დადგენის კრიტერიუმები

როტერდამის კონსესუსის (2003 წ.) თანახმად პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოსტიკებისთვის გამოყოფილია 3 კრიტერიუმი, საიდანაც 2 მაინც უნდა იყოს დადებითი: 1. ოლიგომენორეა და/ან ანოვულაცია 2. სისხლში ჰიპერანდროგენია და/ან კლინიკური ჰიპერანდროგენია 3. პოლიცისტოზური საკვერცხეები დადგენილი ულტრაბგერითი კვლევით. ამავე დროს გამორიცხული უნდა იყოს ყველა სხვა შესაძლო მიზეზი, რომელსაც ახასიათებს არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლი და ჰიპერანდროგენია (ადრენოგენიტალური სინდრომი, კუშინგის სინდრომი, ჰიპერპროლაქტინემია, ანდროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნე).

2.2.7 ულტრაბგერითი კვლევის მეთოდი

ყველა პაციენტს უტარდებოდა მცირე მენჯის დრუს ორგანოების აბდომინალური ან ენდოვაგინალური ულტრაბგერითი გამოკვლევა შიემენს ფირმის შონოლინე 50 აპარატით. პოლიცისტოზური საკვერცხეების დადგენის კრიტერიუმად ითვლებოდა შემდეგი, თუ ერთ საკვერცხეში მაინც აღინიშნებოდა 2–9 მმ. ზომის 12–ზე მეტი სითხური ჩანართი და/ან საკვერცხეების მოცულობა იყო 10 სმ³ მეტი (როტერდამის კონსესუსის (2003 წ.).

2.2.8 მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება

მონაცემები მუშავდებოდა სტატისტიკური პროგრამით **SPSS software (statistical Package for the Social Sciences, version 17.0 for windows XP; SPSS, Inc, Chicago, I17)**. სტატისტიკურად სარწმუნოდ განიხილებოდა სარწმუნოების მაჩვენებელი P -ს მნიშვნელობა ნაკლები 0,05–ზე ($P < 0,05$). ორი ჯგუფის საშუალოები შედარებული იყო ერთმანეთთან *Independent-Samples T-test* გამოყენებით, ხოლო არაპარამეტრული მონაცემების შემთხვევაში *Mann-Whitney U test* გამოყენებით. ორ ჯგუფზე მეტი ჯგუფების საშუალოები შედარებული იყო *ANOVA with post hoc* გამოყენებით.

კორელაციები მონაცემებს შორის დგინდებოდა *Pearson's correlation*-ის საშუალებით. მეთოდების სადიაგნოსტიკო მნიშვნელობის და ერთმანეთის მიმართ დამოკიდებულების მრუდის აგება ხორციელდებოდა *ROC curve* მეთოდით.

თავი III

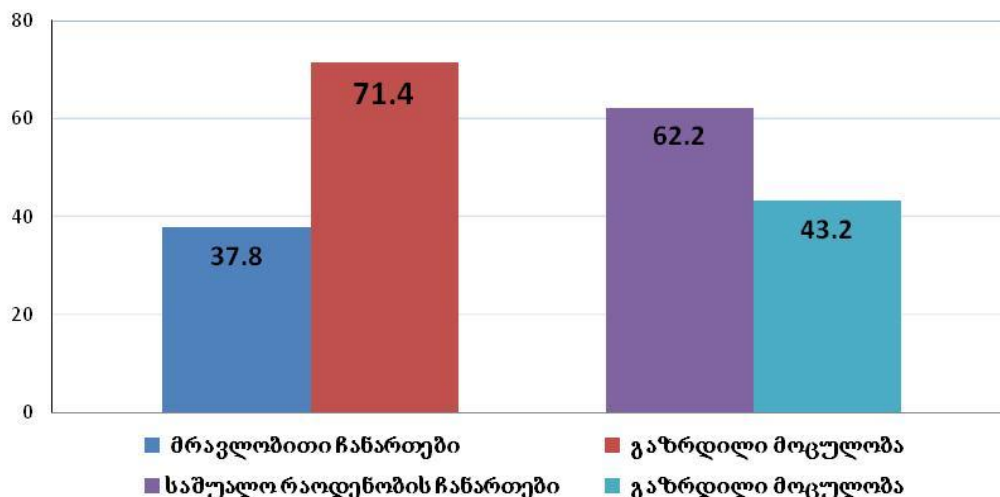
საკუთარი კვლევის შედეგები

3.1 პაციენტების კლინიკური და ჰორმონალური მახასიათებლები

კვლევაში მონაწილეობას ღებულობდა 13–28 წლამდე 111 პაციენტი, რომელთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 17,7 ($\pm 3,3$) წელს. პაციენტთა მთელ ჯგუფში პირსუტიზმი აღენიშნებოდა 86 (77,5%) პაციენტს, აკნე – 76 (68,5%), კანის ჰიპერპიგმენტაცია *acantosis nigricans* – 30 (27%), სხეულის ჭარბი წონა – 37 (33,3%), ვისცერალური, მამაკაცური ტიპის გაცხიმოვნება – 39 (35,1%). არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლი ჰქონდა 85 (76,6%) პაციენტს. დიაგნოზების მიხედვით პაციენტები განაწილდა შემდეგნაირად: პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი დაუდგინდა 43 პაციენტს (38,7%), არაკლასიკური ფორმა ადრენოგენიტალური სინდრომის 38 პაციენტს (34,2%) და ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი 30 პაციენტს (27%).

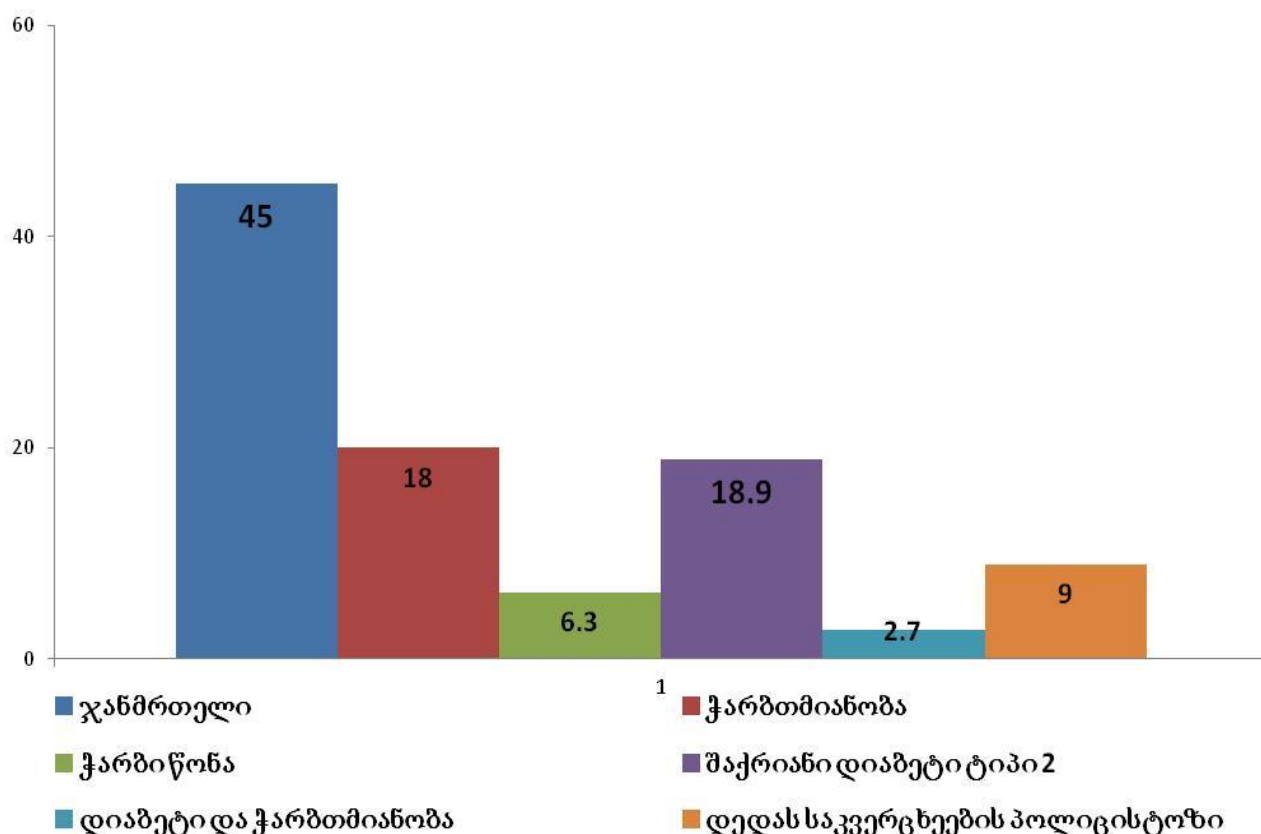
მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ულტრაბგერითი გამოკვლევით სავერცხეებში მრავლობითი ჩანართები გამოვლინდა 42 პაციენტში (37,8%), მათ შორის 30 პაციენტს (71,4%) საკვერცხეები გაზრდილი ჰქონდა მოცულობაში. ხოლო ნორმის ფარგლებში საკვერცხეების სტრუქტურა ჰქონდა 69 პაციენტს (62,2%), აქედან 18 პაციენტს (43,2%) გაზრდილი ჰქონდა საკვერცხეების მოცულობა (იხ. დიაგრამა 1).

დიაგრამა 1. პაციენტების განაწილება ნორმალური და პოლიცისტოზური საკვერცხეების სტრუქტურის მიხედვით %



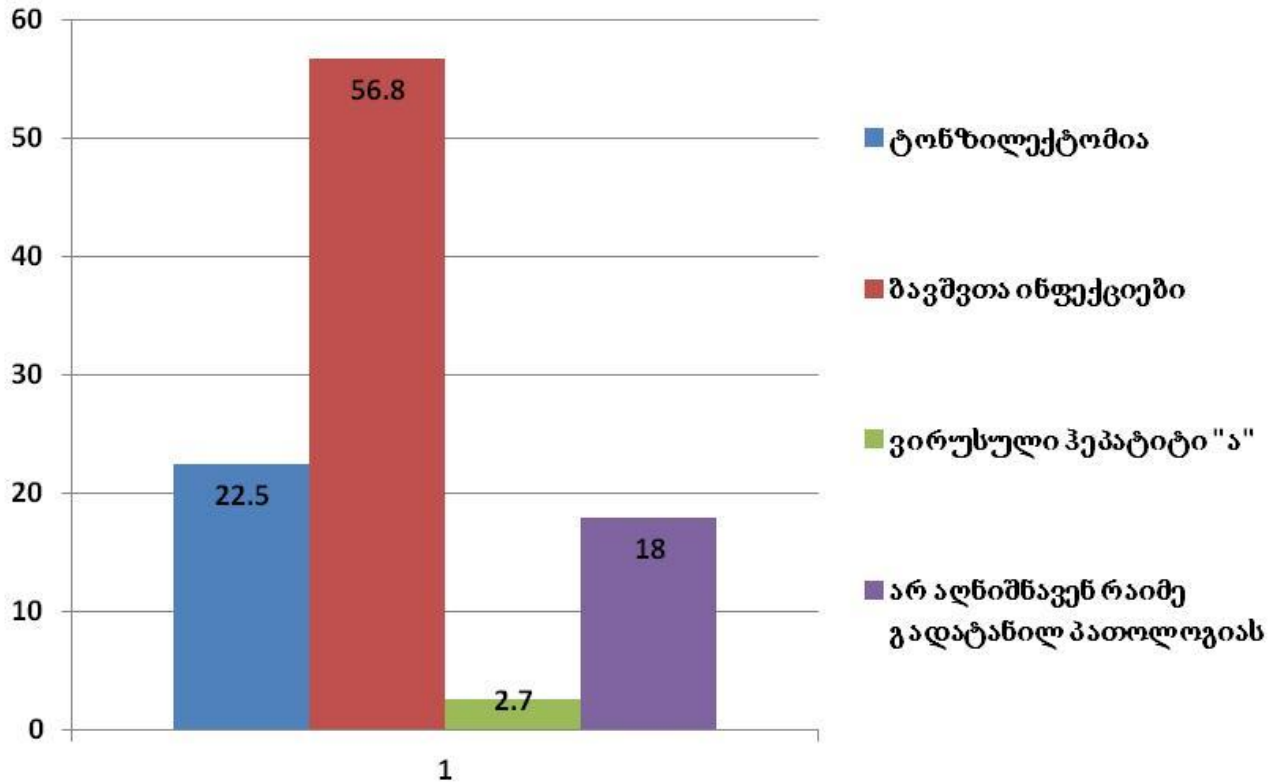
ოჯახური ანამნეზის შეკრებით პაციენტების ახლო ნათესავებში ჭარბი წონა გამოვლინდა 7 შემთხვევაში (6,3%), ჭარბთმიანობა - 20 შემთხვევაში (18%), შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 - 21 შემთხვევაში (18,9%), შაქრიანი დიაბეტის და ჭარბთმიანობას თანაარსებობა - 3 შემთხვევაში (2,7%), პაციენტის დედას ანამნეზში საკვერცხეების პოლიცისტოზი აღენიშნებოდა 10 შემთხვევაში (9%), ჯანმრთელი მემკვიდრეობა - 50 შემთხვევაში (45%) (იხ. დიაგრამა 2).

დიაგრამა 2. პაციენტთა განაწილება დამძიმებული მემკვიდრეობის და ოჯახური ანმნეზის მიხედვით %



გადატანილი დაავადებების შესწავლით წითელა, წითურა, ჩუტყვავილა გადატანილი ჰქონდა - 63 პაციენტს (56,8%), ტონზილექტომია -25 (22,5%), ვირუსული ჰეპატიტი „ა“- 3 პაციენტს (2,7%), რაიმე გადატანილ დაავადებას არ აღნიშნავდა -20 პაციენტი (18%) (იხ. დიაგრამა 3).

დიაგრამა 3. პაციენტების განაწილება გადატანილი დაავადებების მიხედვით (%)



საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა საკვლევი ჯგუფის შესაბამისი ასაკის (15–30 წ. საშუალო ასაკის) პრაქტიკულად ჯანმრთელმა ქალმა, რომლებსაც არ აღენიშნებოდათ ანდროგენიზაციის გამოვლინებები და მენსტრუაციული ციკლის დარღვევები.

პაციენტთა საერთო ჯგუფში ჩატარდა ჰორმონალური მაჩვენებლების საშუალოების შედარებითი ანალიზი საკონტროლო ჯგუფთან. ჯგუფებს შორის პარამეტრული მონაცემები შედარებული იყო ერთმანეთთან *Independent-Samples T-test* გამოყენებით, ხოლო არაპარამეტრული მონაცემების შემთხვევაში *Mann-Whitney U test-is* გამოყენებით. პაციენტთა საერთო ჯგუფში საერთო ტესტოსტერონის (*TT*) საშუალო მაჩვენებელი ($2,4 \pm 1,1$ ნგ/მლ) ისევე როგორც თავისუფალი ტესტოსტერონის (*FT*) საშუალო მაჩვენებელი ($3,7 \pm 1,7$ პგრ/მლ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით, ($1,7 \pm 0,4$ ნგ/მლ, $p=0,001$; $1,7 \pm 0,7$ პგრ/მლ, $p=0,037$). თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი (*FAI*) $15 \pm 4,8$ სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით $4,8 \pm 2,2$ ($p=0,001$). საპირისპიროდ სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის (*SHBG*) საშუალო მაჩვენებელი $28,7 \pm 23,1$ ნმოლ/ლ საკვლევე პაციენტთა ჯგუფში იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით ($40,5 \pm 23$ ნმოლ/ლ, $p=0,044$), გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონის (*cFT*) საშუალო მაჩვენებელი პაციენტთა ჯგუფში იყო $2,3 \pm 0,8$ სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით $1,7 \pm 0,4$ ($p=0,001$), ასევე გაანგარიშებული ბიოშედწვევადი ტესტოსტერონი (*cBio-T*) სტატისტიკურად მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით $53,3 \pm 18,3$ ($p=0,001$). დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის (*DHEA-S*) და 17α -ოქსიდეჰიდროქსიპროგესტერონის (17α -*OHP*) საშუალო მაჩვენებელი პაციენტთა ჯგუფში იყო სტატისტიკურად მაღალი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($p=0,001$; $p=0,021$). პაციენტთა საერთო ჯგუფში *C-პეპტიდი* (*C-peptide*) საშუალო მაჩვენებელი იყო $2,2 \pm 1,1$ ნგ/მლ, სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით ($1,3 \pm 0,2$ ნგ/მლ, $p=0,001$). ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი (*Homa-IR*) $1,6 \pm 0,8$; ასევე სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა პაციენტთა ჯგუფში ($p=0,041$). პროლაქტინის (*Prl*) საშუალო მაჩვენებელი პაციენტთა ჯგუფში $21,3 \pm 15,9$ ნგ/მლ, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით $13,8 \pm 8,5$ ნგ/მლ ($p=0,005$). სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ აღინიშნა ჯგუფებს შორის ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონი (*FSH*), მალუთეინიზირებელი ჰორმონი (*LH*), ესტრადიოლი (*E2*) და

თირეომასტიმულირებელი ჰორმონი (TSH) საშუალო მაჩვენებლების მიხედვით ($p=0,909$; $p=0,130$; $p=0,223$; $p=0,452$).

ცხრილი 1

პაციენტთა საკვლევ საერთო ჯგუფში და საკონტროლო ჯგუფში ჰორმონალური მაჩვენებლების საშუალოების შედარებითი ანალიზი

მაჩვენებლები	საკვლევი საერთო ჯგუფი	საკონტროლო ჯგუფი	P -value
TT	2,4 ($\pm 1,1$)*	1,7 ($\pm 0,4$)	0,001
FT	3,7 ($\pm 1,7$)*	1,7 ($\pm 0,7$)	0,037
SHBG	28,7 ($\pm 23,1$)*	40,5 (± 23)	0,044
FAI	15 ($\pm 4,8$)*	4,8 ($\pm 2,2$)	0,001
cFT	2,3 ($\pm 0,8$)*	1,7 ($\pm 0,4$)	0,001
cBio-T	53,3 ($\pm 18,3$)*	39,8 ($\pm 9,2$)	0,001
DHEA-S	2,8 ($\pm 1,7$)*	1,5 ($\pm 0,4$)	0,001
17 α - OHP	1,3 ($\pm 0,6$)*	0,9 ($\pm 0,2$)	0,021
C-peptide	2,2 ($\pm 1,1$)*	1,5 ($\pm 0,3$)	0,001
Homa-IR	1,6 ($\pm 0,8$)*	1,3 ($\pm 0,2$)	0,041
FSH	8,8 ($\pm 3,0$)	8,9 ($\pm 1,9$)	0,909
LH	8,7 ($\pm 7,4$)	5,1 ($\pm 1,6$)	0,130
E2	38,2,6 ($\pm 30,6$)	27,1 ($\pm 15,2$)	0,223
Prl	21,3 ($\pm 15,9$)*	13,8 ($\pm 8,5$)	0,005
TSH	2,1 ($\pm 1,2$)*	1,9 ($\pm 1,2$)	0,452

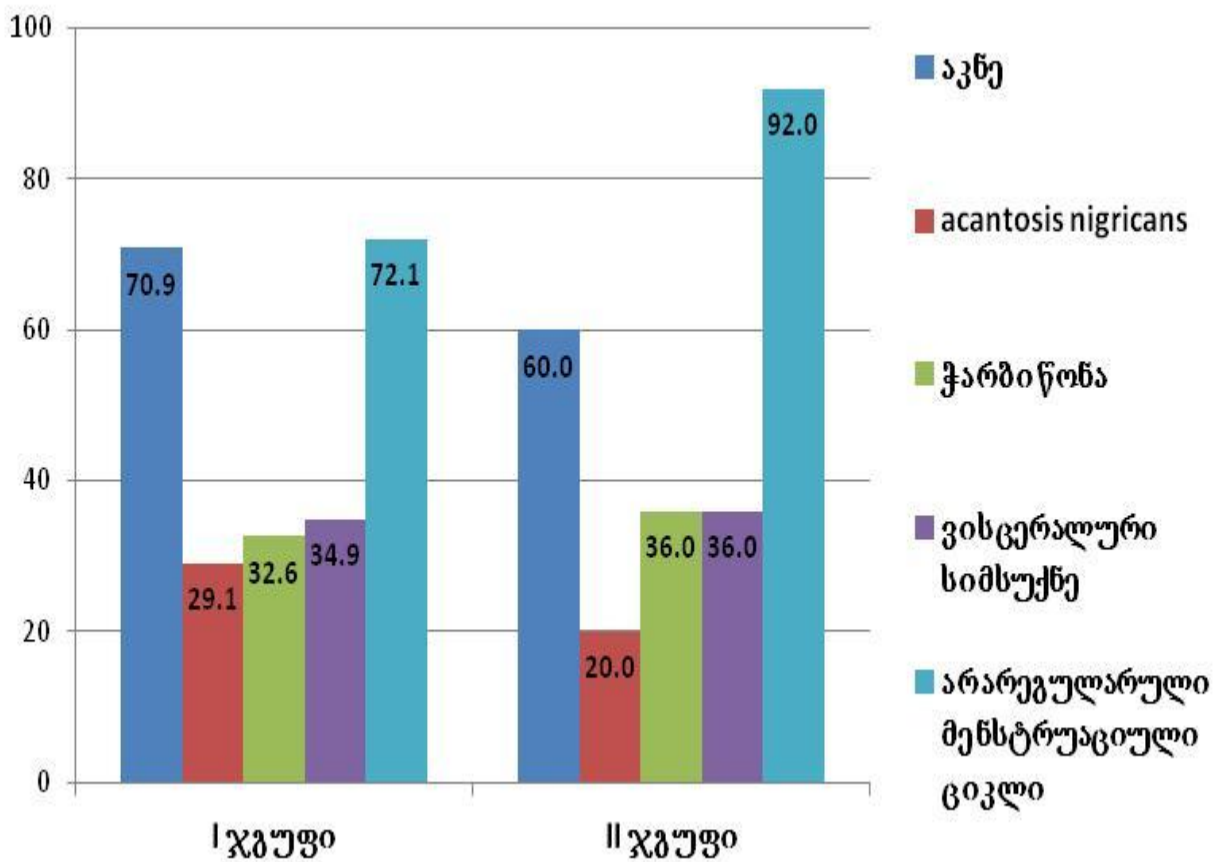
შენიშვნა: $P < 0,05$ მიხნეული იყო სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლად.

* – სარწმუნო სხვაობა ჯგუფებს შორის

3.2 პაციენტებში ჰიპერანდროგენიზმით კლინიკური სიმპტომების და ანდროგენული პარამეტრების კორელაციები

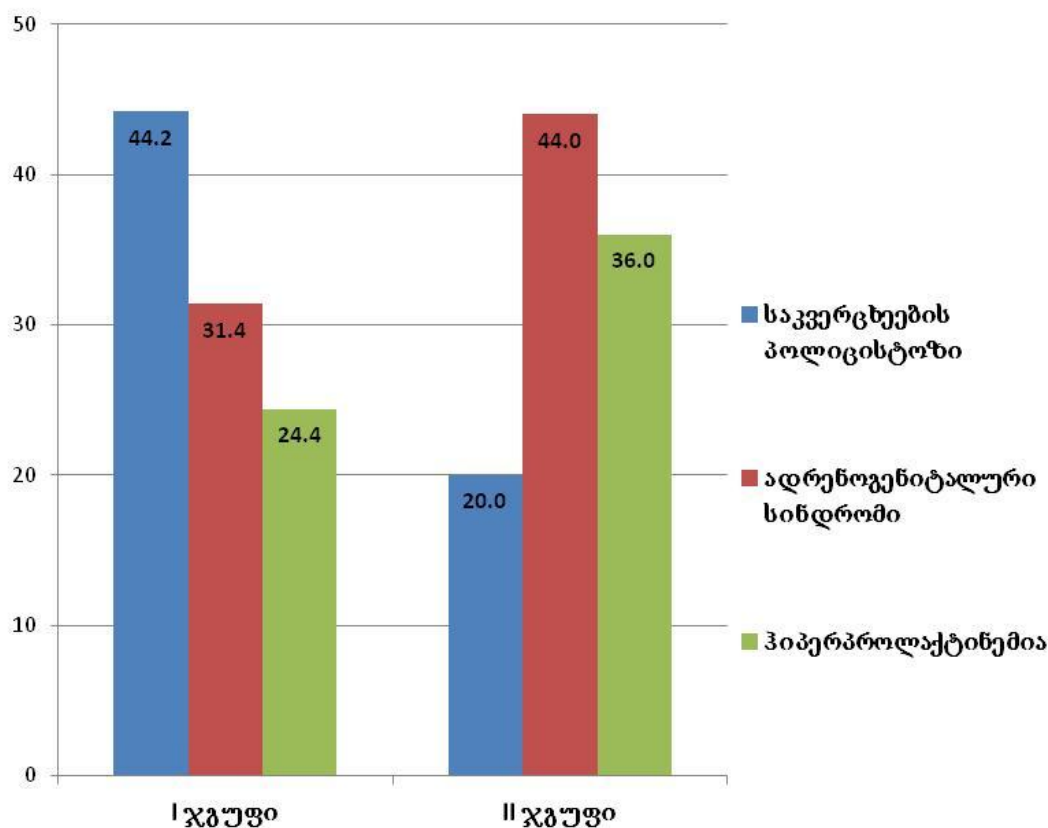
საკვლევი პაციენტები დაყოფილ იქნა 2 ძირითად ჯგუფად : I ჯგუფი შედგებოდა ჰირსუტიზმის მქონე 86 პაციენტისგან (77,5%) და II ჯგუფი – 25 პაციენტისგან ჰირსუტიზმის გარეშე (22,5%). ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტების ჯგუფში აკნე აღენიშნებოდა 61 პაციენტს (70,9%), *acantosis nigricans* – 25 პაციენტს (29,1%), ჭარბი წონა ჰქონდა 28 პაციენტს (32,6%), ვისცერალური სიმსუქნე – 30 პაციენტს (34,9%), არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლი – 62 (72,1%)–ს. ჰირსუტიზმის არ მქონე ჯგუფში აკნე აღენიშნებოდა 15 პაციენტს (60%), *acantosis nigricans* – 5 პაციენტს (20%), ჭარბი წონა ჰქონდა 9 (36%) პაციენტს, ვისცერალური სიმსუქნე – 9 (36%), არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლი ჰქონდა 23 (92%). (იხ. დიაგრამა 4).

დიაგრამა 4. კლინიკური სიმპტომების სიხშირე საკვლევი I და II ჯგუფებში (%).



I ჯგუფში საკვერცხეების პოლიცისტოზი დაუდგინდა 38 პაციენტს (44,2%), არაკლასიკური ფორმა ადრენოგენიტალური სინდრომის 27 პაციენტს (31,4%) და ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი დაუდგინდა 21 პაციენტს (24,4%). II ჯგუფში პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი დაუდგინდა 5 პაციენტს (20%), ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა 11 (44%) პაციენტს და ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი დაუდგინდა 9 პაციენტს (36%) (იხ. დიაგრამა 5). ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა ჯგუფში აკნე გამოვლინდა უფრო ხშირად ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომის დროს 76%-ში, ვიდრე პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომის (63%) და ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმის (59%) დროს. ხოლო ჰირსუტიზმის არ მქონე ჯგუფში აკნე გამოვლინდა უფრო ხშირად ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმის მქონე პაციენტებში 81%-ში, ვიდრე პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომის (40%) და ჰიპერპროლაქტინემიის დროს (44,4%).

დიაგრამა 5. I და II ჯგუფის პაციენტების განაწილება დიაგნოზების მიხედვით (%)



I, II და საკონტროლო ჯგუფებში სისხლის შრატში ისაზღვრებოდა ჰორმონების და გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრების საშუალო მაჩვენებლები და შემდეგ ჩატარებულ იქნა შედარებითი ანალიზი.

როგორც ცხრილი 2-დან ჩანს I ჯგუფში საერთო ტესტოსტერონის (TT) საშუალო მაჩვენებელი ($2,7 \pm 1,1$ ნგ/მლ), ასევე თავისუფალი ტესტოსტერონის (FT) საშუალო მაჩვენებელი ($4,0 \pm 3,2$ პგრ/მლ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($1,7 \pm 0,4$ ნგ/მლ, $p=0,009$; $1,7 \pm 0,7$ პგრ/მლ, $p=0,005$). თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის (FAI) ($14,0 \pm 10,9$) საშუალო მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($4,8 \pm 2,2$ $p=0,001$), საპირისპიროდ სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის (SHBG) საშუალო მაჩვენებელი საკვლევი პაციენტთა ჯგუფში ($28,9 \pm 22,4$ ნმოლ/ლ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი იყო საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით ($40,5 \pm 23$ ნმოლ/ლ, $p=0,006$). გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონის (cFT) საშუალო მაჩვენებელი ($2,2 \pm 0,8$) და ბიოშედწვედი ტესტოსტერონის (cBio-T) საშუალო მაჩვენებელი ($52,7 \pm 17,8$) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($1,7 \pm 0,4$; $p=0,001$; $39,8 \pm 9,2$; $p=0,001$).

17 α -ჰიდროქსიპროგესტერონის (17-OHP) საშუალო მაჩვენებელი ($1,2 \pm 0,8$ ნგ/მლ) და დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის (DHEA-S) საშუალო მაჩვენებელი იყო ($2,9 \pm 1,8$ μ გ/დლ) აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($0,5 \pm 0,2$ ნგ/მლ, $p=0,015$; $1,8 \pm 0,4$ μ გ/დლ, $p=0,001$). ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა C-პეპტიდის (C-peptide), ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი (Homa-IR), ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონი (FSH), მალუთეინიზირებელი ჰორმონი (LH), ესტრადიოლი (E2), პროლაქტინი (Prl) და თირეომასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH) საშუალო მაჩვენებლების მიხედვით ($p > 0,05$) (იხ. ცხრილი 2).

ცხრილი 2

ჰირსუტიზმის მქონე და საკონტროლო ჯგუფებში ჰორმონალური მაჩვენებლების საშუალოების შედარებითი ანალიზი

მაჩვენებლები	I ჯგუფი ჰირსუტიზმით	საკონტროლო ჯგუფი	p -value
<i>TT</i>	2,7 ($\pm 1,1$)*	1,7 ($\pm 0,4$)	0,009
<i>FT</i>	4,0 ($\pm 3,2$)*	1,7 ($\pm 0,7$)	0,005
<i>SHBG</i>	28,9 ($\pm 22,4$)*	40,5 (± 23)	0,006
<i>FAI</i>	14,0 ($\pm 10,9$)*	4,8 ($\pm 2,2$)	0,001
<i>cFT</i>	2,2 ($\pm 0,8$)*	1,7 ($\pm 0,4$)	0,001
<i>cBio-T</i>	52,7 ($\pm 17,8$)*	39,8 ($\pm 9,2$)	0,001
<i>DHEA-S</i>	2,9 ($\pm 1,8$)*	1,8 ($\pm 0,4$)	0,001
<i>17α - OHP</i>	1,2 ($\pm 0,8$)*	0,5 ($\pm 0,2$)	0,015
<i>C-peptide</i>	2,0 ($\pm 1,5$)	1,5 ($\pm 0,3$)	0,140
<i>Homa-IR</i>	1,5 ($\pm 1,3$)	0,8 ($\pm 0,2$)	0,303
<i>FSH</i>	8,6 ($\pm 3,1$)	8,9 ($\pm 1,9$)	0,783
<i>LH</i>	8,8 ($\pm 8,0$)	5,1 ($\pm 1,6$)	0,409
<i>E2</i>	42,7 (± 34)	27,1 ($\pm 15,2$)	0,205
<i>Prl</i>	20,5 ($\pm 16,6$)	14,2 ($\pm 8,5$)	0,067
<i>TSH</i>	2,2 ($\pm 1,9$)	1,2 ($\pm 1,1$)	0,426

შენიშვნა: $P < 0,05$ მიხნეული იყო სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლად.

* – სარწმუნო სხვაობა ჯგუფებს შორის

ჰირსუტიზმის არ მქონე II ჯგუფში (იხ. ცხრილი 3) საერთო ტესტოსტერონის (*TT*) საშუალო მაჩვენებელი ($2,1 \pm 0,7$ ნგ/მლ) არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით ($1,7 \pm 0,4$ ნგ/მლ; $p=0,155$). თავისუფალი ტესტოსტერონის (*FT*) საშუალო მაჩვენებელი ($3,1 \pm 1,7$ პგრ/მლ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით ($1,6 \pm 0,7$ პგრ/მლ; $p=0,027$). სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის (*SHBG*) საშუალო მაჩვენებელი ($29,9 \pm 25,6$ ნმოლ/ლ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი იყო საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით ($40,5 \pm 23$ ნმოლ/ლ; $p=0,027$). თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის (*FAI*) საშუალო მაჩვენებელი ($11,6 \pm 7,9$), გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონის (*cFT*) საშუალო მაჩვენებელი ($2,2 \pm 0,8$), გაანგარიშებული ბიოშედწვეადი ტესტოსტერონის (*cBio-T*) საშუალო მაჩვენებელი ($52,2 \pm 17,6$) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით ($4,8 \pm 2,2$; $p=0,004$; $1,7 \pm 0,4$ $p=0,008$; $39,8 \pm 9,2$ $p=0,004$). ასევე 17α -ჰიდროქსიპროგესტერონის (*17-OHP*) საშუალო მაჩვენებელი ($1,6 \pm 0,8$ ნგ/მლ) და დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის (*DHEA-S*) საშუალო მაჩვენებელი ($2,6 \pm 1,2$ გ/დლ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით ($0,9 \pm 0,2$ ნგ/მლ, $p=0,001$; $1,5 \pm 0,4$ გ/დლ, $p=0,034$). C-პეპტიდის (*C-peptide*) საშუალო მაჩვენებელი ($2,7 \pm 1,0$ ნგ/მლ) და ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი (*Homa-IR*) ($1,9 \pm 0,7$) აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით ($1,5 \pm 0,3$ ნგ/მლ, $p=0,001$; $1,9 \pm 0,7$ ნგ/მლ; $p=0,005$). პროლაქტინის (*Prl*) საშუალო მაჩვენებელი იყო ($24,5 \pm 13,8$ ნგ/მლ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით ($13,8 \pm 8,5$ ნგ/მლ; $p=0,004$). ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის (*FSH*), მალუთენინიზირებელი ჰორმონის (*LH*), ესტრადიოლის (*E2*) და თირეომასტიმულირებელი ჰორმონის (*TSH*) საშუალო მაჩვენებლების მიხედვით ($p > 0,05$).

ცხრილი 3

ჰირსუტიზმის არ მქონე და საკონტროლო ჯგუფებში ჰორმონალური მაჩვენებლების საშუალოების შედარებითი ანალიზი

მაჩვენებლები	II ჯგუფი ჰირსუტიზმის გარეშე	საკონტროლო ჯგუფი	P -value
<i>TT</i>	2,1 ($\pm 0,7$)	1,7 ($\pm 0,4$)	0,155
<i>FT</i>	3,1 ($\pm 1,7$)*	1,6 ($\pm 0,7$)	0,027
<i>SHBG</i>	29,9 ($\pm 25,6$)*	40,5 (± 23)	0,027
<i>FAI</i>	11,6 ($\pm 7,9$)*	4,8 ($\pm 2,2$)	0,004
<i>cFT</i>	2,2 ($\pm 0,8$)*	1,7 ($\pm 0,4$)	0,008
<i>cBio-T</i>	52,2 ($\pm 17,6$)*	39,8 ($\pm 9,2$)	0,004
<i>DHEA-S</i>	2,6 ($\pm 1,2$)*	1,5 ($\pm 0,4$)	0,034
<i>17α - OHP</i>	1,6 ($\pm 0,8$)*	0,9 ($\pm 0,2$)	0,001
<i>C-peptide</i>	2,7 ($\pm 1,0$)*	1,5 ($\pm 0,3$)	0,001
<i>Homa-IR</i>	1,9 ($\pm 0,7$)*	1,3 ($\pm 0,2$)	0,005
<i>FSH</i>	9,5 ($\pm 2,6$)	8,9 ($\pm 1,9$)	0,568
<i>LH</i>	7,9 ($\pm 5,6$)	5,1 ($\pm 1,6$)	0,273
<i>E2</i>	26,6 ($\pm 13,8$)	27,1 ($\pm 15,2$)	0,938
<i>Prl</i>	24,5 ($\pm 13,8$)*	13,8 ($\pm 8,5$)	0,004
<i>TSH</i>	1,9 ($\pm 1,1$)	1,9 ($\pm 1,2$)	0,913

შენიშვნა: $P < 0,05$ მიხნეული იყო სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლად.

* – სარწმუნო სხვაობა ჯგუფებს შორის

I და II ჯგუფებს შორის ჩატარებული საშუალოების შედარებითი ანალიზით არ გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ სხვაობა არცერთ პარამეტრს შორის ($p > 0,05$) (იხ. ცხრილი 4). ამგვარად, ჰირსუტიზმის მქონე და არ მქონე პაციენტთა ჯგუფებში გამოვლინდა ჰორმონალური მაჩვენებლების და ანდროგენული პარამეტრების საშუალო მაჩვენებლების მატების ტენდენცია, თუმცა ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა.

ცხრილი 4

ჰირსუტიზმის და ჰირსუტიზმის არ მქონე ჯგუფებში ჰორმონალური მაჩვენებლების საშუალოების შედარებითი ანალიზი

მაჩვენებლები	I ჯგუფი	II ჯგუფი	P -value
<i>TT</i>	2,4 ($\pm 1,1$)	2,1 ($\pm 0,7$)	0,230
<i>FT</i>	4,0 ($\pm 3,2$)	3,1 ($\pm 1,6$)	0,733
<i>SHBG</i>	28,9 ($\pm 22,4$)	29,9 ($\pm 25,6$)	0,951
<i>FAI</i>	14,0 ($\pm 10,9$)	11,6 ($\pm 7,9$)	0,505
<i>cFT</i>	2,2 ($\pm 0,8$)	2,2 ($\pm 0,8$)	0,894
<i>cBio-T</i>	52,7 ($\pm 17,8$)	52,2 ($\pm 17,6$)	0,895
<i>DHEA-S</i>	2,9 ($\pm 1,8$)	2,6 ($\pm 1,2$)	0,704
<i>17α - OHP</i>	1,2 ($\pm 0,5$)	1,6 ($\pm 0,9$)	0,060
<i>C-peptide</i>	2,0 ($\pm 1,1$)	2,7 ($\pm 1,0$)	0,043
<i>Homa-IR</i>	1,5 ($\pm 0,8$)	1,9 ($\pm 0,7$)	0,044
<i>FSH</i>	8,6 ($\pm 3,1$)	9,5 ($\pm 2,6$)	0,431
<i>LH</i>	8,8 ($\pm 8,0$)	7,9 ($\pm 5,6$)	0,782
<i>E2</i>	42,7 (± 34)	26,6 ($\pm 13,8$)	0,151
<i>Prl</i>	20,5 ($\pm 16,6$)	24,5 ($\pm 13,8$)	0,078
<i>TSH</i>	2,2 ($\pm 1,2$)	1,9 ($\pm 1,1$)	0,463

შენიშვნა: $P < 0,05$ მიჩნეული იყო სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლად.

ჰირსუტიზმის ხარისხის შეფასება მოხდა *Ferriman, Galwey* (1961წ) მიერ მოდიფიცირებული სქემის მიხედვით, სადაც ჰირსუტიზმი ფასდება სხეულის 9 ზონაზე (ფეხის წვივების და ხელების გამოკლებით) და გამოხატულობის ხარისხის მიხედვით გამოყოფილია ჰირსუტიზმის 3 ფორმა: მსუბუქი (8-16 ქულა), საშუალო სიმძიმის (17-24 ქულა) და მძიმე (25 ქულა და მეტი). შესაბამისად პაციენტები დაყოფილი იყვნენ 3 ჯგუფად: მსუბუქი ჰირსუტიზმი აღენიშნებოდა 25 პაციენტს (22,5%), საშუალო სიმძიმის ჰირსუტიზმი - 50 პაციენტს (45%) და მძიმე ჰირსუტიზმი - 36 პაციენტს (32,4%). ჯგუფებს შორის ჩატარებული ანდროგენული მარკერების საშუალოების პარამეტრული მონაცემები შედარებული იყო ერთმანეთთან *Independent-Samples T-test* გამოყენებით, ხოლო არაპარამეტრული მონაცემების შემთხვევაში *Mann-Whitney U test-is* გამოყენებით. სარწმუნოდ მაღალი მსუბუქი ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა ჯგუფის საშუალო მაჩვენებელთან შედარებით ($P_1=0,008$, $P_2=0,029$), ხოლო მძიმე და საშუალო სიმძიმის ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა ჯგუფებს შორის საერთო ტესტოსტერონის (*TT*) საშუალო მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ($P_3=0,815$). აღსანიშნავია, რომ თავისუფალი ტესტოსტერონის (*FT*) საშუალო მაჩვენებელი მსუბუქი, საშუალო და მძიმე ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ($P_1=0,097$, $P_2=0,082$, $P_3=0,796$). სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის (*SHBG*) საშუალო მაჩვენებელი მსუბუქი, საშუალო და მძიმე ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა ჯგუფებს შორის ასევე სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ($P_1=0,210$, $P_2=0,340$, $P_3=0,854$). თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის (*FAI*) საშუალო მაჩვენებელი მძიმე და საშუალო სიმძიმის ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტებში იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი მსუბუქი ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტების მაჩვენებელთან შედარებით ($P_1=0,007$, $P_2=0,019$). საინტერესოა რომ, მძიმე და საშუალო სიმძიმის ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა ჯგუფებს შორის თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის (*FAI*) საშუალო მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ($P_3=0,922$). აღმოჩნდა, რომ გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონის (*cFT*) საშუალო მაჩვენებელი. მსუბუქი, საშუალო და მძიმე ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ($P_1=0,094$, $P_2=0,182$, $P_3=0,852$). ასევე გაანგარიშებული ბიოშედწვეადი ტესტოსტერონის (*cBio-T*) საშუალო მაჩვენებელი მსუბუქი, საშუალო

და მძიმე ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა ჯგუფებს შორის სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ($P_1=0,075$, $P_2=0,153$, $P_3=0,852$). დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის (*DHEA-S*) საშუალო მაჩვენებელი მსუბუქ ჰირსუტიზმის და საშუალო სიმძიმის ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ($P_1=0,545$). თუმცა აღსანიშნავია, რომ მძიმე ხარისხის ჰირსუტიზმის პაციენტთა ჯგუფში დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის (*DHEA-S*) საშუალო მაჩვენებელი იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი ($P_2=0,002$, $P_3=0,004$) ვიდრე მსუბუქი ჰირსუტიზმის და საშუალო სიმძიმის ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა ჯგუფებში. 17α - *OHP* საშუალო მაჩვენებელი მსუბუქი, საშუალო და მძიმე ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ($P_1=0,546$, $P_2=0,831$, $P_3=0,714$) (იხ. ცხრილი 5).

ჰირსუტიზმის არმქონე ჯგუფის პაციენტებში ანდროგენული პარამეტრების მატება აღნიშნებოდა 15 შემთხვევაში (60%). საერთო ტესტოსტერონის მატება - 15 პაციენტში (60%), თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის 8-ზე ზემოთ - 15 პაციენტში (60%), გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონის და ბიოშედწევადი ტესტოსტერონის მაღალი მაჩვენებელი - 14 პაციენტში (56%), ხოლო სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის ნორმაზე დაბალი მაჩვენებელი - 12 შემთხვევაში (48%). საინტერესოა, რომ 8 შემთხვევაში (32%) გამოვლინდა საერთო ტესტოსტერონის მაჩვენებელი ნორმის ფარგლებში და სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის დაბალი მაჩვენებელი.

საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში ჰირსუტიზმის ხარისხის და ანდროგენული პარამეტრების შედარებითი ანალიზი

მაჩვენებლები	0 – 7 ქულა	8 -16 ქულა	17 > ქულა
<i>TT</i>	1,9 (±0,6)	2,5 (± 1,2) <i>P₁=0,008</i>	2,4 (± 1,2) <i>P₂=0,029</i> <i>P₃=0,815</i>
<i>FT</i>	2,5 (± 1,4)	3,9 (±2,5) <i>P₁=0,097</i>	4,1 (±4,0) <i>P₂=0,082</i> <i>P₃=0,796</i>
<i>SHBG</i>	34,6 (±24,8)	28,5 (±21,7) <i>P₁=0,210</i>	29,5 (±23,7) <i>P₂=0,340</i> <i>P₃=0,854</i>
<i>FAI</i>	8,6 (±6,9)	14,1 (±11,1) <i>P₁=0,007</i>	13,9 (±10,9) <i>P₂=0,019</i> <i>P₃=0,922</i>
<i>cFT</i>	2,0 (±0,7)	2,3 (±0,8) <i>P₁=0,094</i>	2,2 (±0,7) <i>P₂=0,182</i> <i>P₃=0,852</i>
<i>cBio-T</i>	46,7 (±15,7)	53 (±18,2) <i>P₁=0,075</i>	52,3 (±17,5) <i>P₂=0,153</i> <i>P₃=0,852</i>
<i>DHEA-S</i>	2,1 (±1,1)	2,4 (±1,4) <i>P₁=0,545</i>	3,6 (±2,0) <i>P₂=0,002</i> <i>P₃=0,004</i>
<i>17α - OHP</i>	1,2 (±0,8)	1,1 (±0,6) <i>P₂=0,546</i>	1,2 (±0,4) <i>P₂=0,831</i> <i>P₃=0,714</i>

შენიშვნა: $P < 0,05$ მიხნეული იყო სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლად.

* – სარწმუნო სხვაობა ჯგუფებს შორის

პაციენტთა საკვლევი ჯგუფში პირსონის მეთოდით ჩატარებული კორელაციური ანალიზით სხეულის მასის ინდექსა და ანდროგენულ პარამეტრებს შორის გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო დადებითი კორელაციები სხეულის მასის ინდექსსა და თავისუფალი ანდროგენული ინდექსის (*FAI*) ($r=0,234$; $p=0,008$), გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონის (*cFT*) ($r=0,216$; $p=0,014$), გაანგარიშებული ბიოშედწევადი ტესტოსტერონის (*cBio-T*) ($r=0,218$; $p=0,013$) მაჩვენებლებს შორის და სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია სექსტეროიდშემბოწვევლ გლობულინთან (*SHBG*) ($r=-0,248$; $p=0,005$). ასევე, სხეულის მასის ინდექსა და ინსულინრეზისტენტობის ინდექსის (*Homa-IR*) მაჩვენებლებს შორის გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ დადებითი კორელაცია ($r=0,454$; $p=0,001$). აღსანიშნავია, რომ კორელაცია არ გამოვლინდა სხეულის მასის ინდექსა და საერთო ტესტოსტერონს (*TT*) ($r=0,119$; $p=0,179$), თავისუფალი ტესტოსტერონის (*FT*) ($r=-0,009$; $p=0,948$) მაჩვენებლებს შორის (იხ. ცხრილი 6).

ცხრილი 6

საკვლევი პაციენტთა ჯგუფში კორელაციური ანალიზი პირსონის მეთოდით სხეულის მასის ინდექსა და ანდროგენულ პარამეტრებს შორის

მაჩვენებლები	r - კოეფიციენტი	p-value
<i>TT</i>	0,119	0,179
<i>FT</i>	-0,009	0,948
<i>SHBG</i>	-0,248	0,005
<i>FAI</i>	0,234	0,008
<i>cFT</i>	0,216	0,014
<i>cBio-T</i>	0,218	0,013
<i>Homa-IR</i>	0,454	0,001

შენიშვნა: $P<0,05$ მიხნეული იყო სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლად.

I ჯგუფის პაციენტები დაეყავით 2 ქვეჯგუფად ცხიმოვანი ქსოვილის განაწილების მიხედვით. Ia - ქვეჯგუფი შეადგინა 30 პაციენტმა, რომელთა წელის და თეძოს გარშემოწერილობის შეფარდება (წ.გ/თ.გ.) იყო $\geq 0,8$ და Ib - ქვეჯგუფი – 56 პაციენტმა, რომელთა წ.გ/თ.გ. იყო $\leq 0,79$. საინტერესოა, რომ Ib - ქვეჯგუფში თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის (FAI) ($23,2 \pm 19,6$; $p=0,022$), გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონის ($2,6 \pm 0,7$; $p=0,005$) და გაანგარიშებული ბიოშელწვევადი ტესტოსტერონის ($61,1 \pm 16,6$; $p=0,005$) საშუალო მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო Ia - ქვეჯგუფის შესაბამის საშუალო მაჩვენებელთან შედარებით. საპირისპიროდ, Ib-ქვეჯგუფის პაციენტებში სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის (SHBG) ($p=0,001$) საშუალო მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი იყო Ia -ქვეჯგუფის საშუალო მაჩვენებელთან შედარებით. არცერთ ქვეჯგუფში არ გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა საერთო ტესტოსტერონის (TT), თავისუფალი ტესტოსტერონის (FT), დეჰიდროეპიანდროსტერონ–სულფატის (DHEA-S), 17 α -ჰიდროქსიპროგესტერონის (17-OHP), C-პეპტიდის (C-peptide) და ინსულინრეზისტენტობის ინდექსის (Homa-IR) მაჩვენებლებს შორის ($p>0,05$) (იხ. ცხრილი 7).

ცხრილი 7

I ჯგუფის გინოიდური და ვისცერალური სიმსუქნის მქონე პაციენტების ჰორმონალური მაჩვენებლების საშუალოების შედარებითი ანალიზი

მაჩვენებლები	I ა ქვეჯგუფი – პაციენტები გინოიდური სიმსუქნით	I ბ ქვეჯგუფი – პაციენტები ვისცერალური სიმსუქნით	P -value
<i>TT</i>	2,4 ($\pm 1,2$)	2,5 ($\pm 1,0$)	0,647
<i>FT</i>	4,0 ($\pm 2,9$)	3,9 ($\pm 3,7$)	0,971
<i>SHBG</i>	33,4 ($\pm 25,0$)*	18,9 ($\pm 12,4$)	0,016
<i>FAI</i>	12,1 ($\pm 10,0$)*	23,2 ($\pm 19,6$)	0,032
<i>cFT</i>	2,1 ($\pm 0,8$)*	2,6 ($\pm 0,7$)	0,018
<i>cBio-T</i>	49,5 ($\pm 18,6$)*	61,1 ($\pm 16,6$)	0,019
<i>DHEA-S</i>	2,8 ($\pm 1,8$)	3,0 ($\pm 1,9$)	0,729
<i>17α- OHP</i>	1,1 ($\pm 0,5$)	1,4 ($\pm 0,9$)	0,206
<i>C-peptide</i>	1,8 ($\pm 1,1$)	2,2 ($\pm 1,0$)	0,106
<i>Homa-IR</i>	1,3 ($\pm 0,8$)	1,6 ($\pm 0,7$)	0,090

შენიშვნა: $P < 0,05$ მიხნეული იყო სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლად.

*– სარწმუნო სხვაობა ჯგუფებს შორის

3.3 კორელაციები ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკურ და ჰორმონულ მარკერებს შორის ქალებში პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომით, ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმით და ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომით.

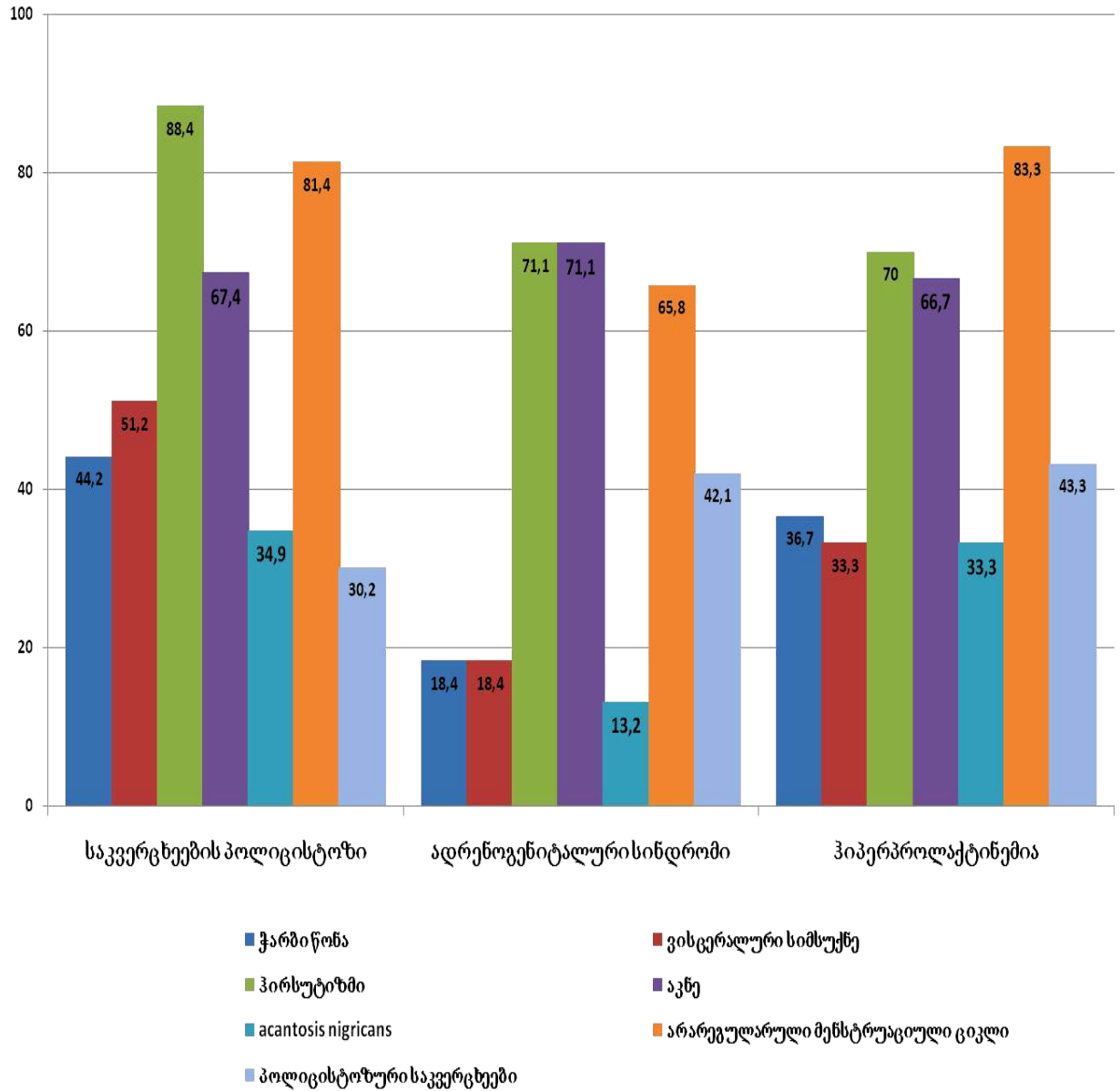
დიაგნოზების მიხედვით პაციენტები განაწილდა 3 ჯგუფში. I ჯგუფი პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომით შეადგინა – 43 პაციენტმა, II ჯგუფი ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმით - 38 პაციენტმა და III ჯგუფი ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომით - 30 პაციენტმა.

პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტთა ჯგუფში სხეულის ჭარბი წონა აღენიშნებოდა 24 პაციენტს (55,8%), ვისცერალური სიმსუქნე – 22 (51,2%), ჰირსუტიზმი – 38 (88,4%), აკნე – 29 (67,4%) და *acantosis nigricans* – 15 (34,9%). არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლი აღენიშნებოდა 35 პაციენტს (81,4%) და ულტრაბგერითი გამოკვლევით პოლიციტოზური საკვერცხეები 13 პაციენტს (30,2%).

არაკლასიკური ადრენოგენიტალური სინდრომის მქონე პაციენტთა ჯგუფში სხეულის ჭარბი წონა აღენიშნებოდა 7 პაციენტს (18,4%), ვისცერალური სიმსუქნე – 7 (18,4%), ჰირსუტიზმი – 27 (71,1%), აკნე – 27 (71,1%) და *acantosis nigricans* – 5 (13,2%). არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლი გამოუვლინდა 25 პაციენტს (65,8%) და ულტრაბგერითი გამოკვლევით პოლიციტოზური საკვერცხეები 16 პაციენტს (42,1%).

ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომის მქონე პაციენტთა ჯგუფში ჭარბი წონა აღენიშნებოდა 11 პაციენტს (36,7%), ვისცერალური სიმსუქნე – 10 (33,3%), ჰირსუტიზმი – 21 (70%), აკნე – 20 (66,7%) და *acantosis nigricans* 10 (33,3%). არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლი აღენიშნებოდა 25 პაციენტს (83,3%) და ულტრაბგერითი გამოკვლევით პოლიციტოზური საკვერცხეები 13 პაციენტს (43,3%). (იხ. დიაგრამა 6.)

დიაგრამა 6. სხვადასხვა კლინიკური სიმპტომის სიხშირე პაციენტებში პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომით, ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმით და ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომით (%).



პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტთა ჯგუფში (43) ანდროგენული მარკერების საშუალო მაჩვენებლები შეადგენდა: საერთო ტესტოსტერონი (*TT*) $2,4 \pm 1,1$ ნგ/მლ; თავისუფალი ტესტოსტერონი (*FT*) $3,4 \pm 1,9$ პგრ/მლ; სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინი (*SHBG*) $28,3 \pm 21$ ნმოლ/ლ; თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი (*FAI*) $14,9 \pm 12,2$; გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონი (*cFT*) $2,3$ ($0,8$); გაანგარიშებული ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი (*cBio-T*) $53,3 \pm 20$; დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატი (*DHEA-S*) $3,0 \pm 2,3$ გ/დლ; ესტრადიოლი (*E₂*) $40,3 \pm 31,2$ ნგ/მლ; ინსულინრეზისტენტობის მაჩვენებლები C-პეპტიდი (*C-peptide*) $2,0 \pm 1,1$ ნგ/მლ; ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი (*Homa-IR*) $1,5 \pm 0,9$.

არაკლასიკური ადრენოგენიტალური სინდრომის მქონე პაციენტთა ჯგუფში (38) ანდროგენული მარკერების საშუალო მაჩვენებლები შეადგენდა: საერთო ტესტოსტერონი (*TT*) $2,4 \pm 1,0$ ნგ/მლ; თავისუფალი ტესტოსტერონი (*FT*) $4,2 \pm 2,8$ პგრ/მლ; სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინი (*SHBG*) $32,2 \pm 26,4$ ნმოლ/ლ; თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი (*FAI*) $12,4 \pm 9,4$; გაანგარიშებული ანდროგენული ტესტოსტერონი (*cFT*) $2,1 \pm 0,7$; გაანგარიშებული ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი (*cBio-T*) $50,2 \pm 17,3$; დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატი (*DHEA-S*) $2,9 \pm 1,5$ გ/დლ; ესტრადიოლი (*E₂*) $30,1 \pm 22,6$ ნგ/მლ; ინსულინრეზისტენტობის მაჩვენებლები C-პეპტიდი (*C-peptide*) $2,1 \pm 0,7$ ნგ/მლ; ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი (*Homa-IR*) $1,4 \pm 0,6$.

ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომის მქონე პაციენტთა ჯგუფში (30) ანდროგენული მარკერების საშუალო მაჩვენებლები შეადგენდა: საერთო ტესტოსტერონი (*TT*) $2,2 \pm 1,0$ ნგ/მლ; თავისუფალი ტესტოსტერონი (*FT*) $3,9 \pm 3,4$ პგრ/მლ; სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინი (*SHBG*) $26,4 \pm 21,8$ ნმოლ/ლ; თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი (*FAI*) $12,9 \pm 8,6$; გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონი (*cFT*) $2,3 \pm 0,7$; გაანგარიშებული ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი (*cBio-T*) $54,5$ ($16,9$); დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატი (*DHEA-S*) $2,6 \pm 1,2$ μ გ/დლ; ესტრადიოლი (*E₂*) $42,5 \pm 34,5$ ნგ/მლ; ინსულინრეზისტენტობის მაჩვენებლები C-პეპტიდი (*C-peptide*) $2,5 \pm 1,2$ ნგ/მლ; ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი (*Homa-IR*) $1,9$ ($\pm 0,8$).

ჯგუფებს შორის ჩატარებული ანდროგენული და ინსულინრეზისტენტობის მარკერების საშუალოების პარამეტრული მონაცემები შედარებული იყო ერთმანეთთან *Independent-Samples T-test* გამოყენებით, ხოლო არაპარამეტრული მონაცემების შემთხვევაში *Mann-Whitney U test*-ის გამოყენებით. ჩატარებული ანალიზით ჯგუფებს შორის არცერთი მაჩვენებლის მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნოდ სხვაობა არ გამოვლინდა ($p > 0,05$) (იხ. ცხრილი 8).

ამგვარად, პოლიციისტოზური საკვერცხეების სინდრომის, არაკლასიკური ადრენოგენიტალური სინდრომის და ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომის მქონე პაციენტებში გამოვლინდა ყველა ანდროგენული პარამეტრის მაღალი მაჩვენებლები. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ჯგუფებს შორის ამ პარამეტრებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა.

ცხრილი 8

სხვადასხვა სინდრომების მქონე პაციენტთა ანდროგენული და ინსულინრეზისტენტობის მარკერების საშუალოების შედარებითი ანალიზი

მაჩვენებელი	საკვერცხეების პოლიციტოზი (n=43)	ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა (n=38)	ჰიპერპროლაქტინემის სინდრომი (n=30)	p-value
<i>TT</i>	2,4 (±1,1)	2,4 (±1,0)	2,2 (±1,0)	$p > 0,05$
<i>FT</i>	3,4 (±1,9)	4,2 (±2,8)	3,9 (±3,4)	$p > 0,05$
<i>SHBG</i>	28,3 (±21)	32,2 (±26,4)	26,4 (±21,8)	$p > 0,05$
<i>FAI</i>	14,9 (±12,2)	12,4 (±9,4)	12,9 (±8,6)	$p > 0,05$
<i>cFT</i>	2,3 (±0,8)	2,1 (±0,7)	2,3 (±0,7)	$p > 0,05$
<i>cBio-T</i>	53,3 (±20)	50,2 (±17,3)	54,5 (±16,9)	$p > 0,05$
<i>DHEA-S</i>	3,0 (±2,3)	2,9 (±1,5)	2,6 (±1,2)	$p > 0,05$
<i>E2</i>	40,3 (±31,2)	30,1 (±22,6)	42,5 (±34,5)	$p > 0,05$
<i>C-peptide</i>	2,0 (±1,1)	2,1 (±0,7)	2,5 (±1,2)	$p > 0,05$
<i>Homa-IR</i>	1,5 (±0,9)	1,4 (±0,6)	1,9 (±0,8)	$p > 0,05$

შენიშვნა: $P < 0,05$ მიხეული იყო სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლად

3.4 ჰიპერანდროგენიზმის შეფასების სხვადასხვა დიაგნოსტიკური მეთოდების შედარებითი ანალიზი ახალგაზრდა ქალებში ჰირსუტიზმით

35 პაციენტს ჰირსუტიზმით და სხვადასხვა დიაგნოზით ჩატარდა თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის, თავისუფალი და ბიოშელწვევადი ტესტოსტერონის გაანგარიშება და თავისუფალი ტესტოსტერონის განსაზღვრა სისხლში - იმუნოფერმენტული (ELISA) მეთოდით. ჩატარდა კორელაციური ანალიზი გამოკვლევის მოცემული მეთოდებით მიღებულ შედეგებს შორის. გამოვლინდა სარწმუნოდ დადებითი კორელაციები ELISA-მეთოდით განსაზღვრულ თავისუფალ ტესტოსტერონსა, საერთო ტესტოსტერონსა ($r=0,592$; $p=0,001$) და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსს ($r=0,461$; $p=0,005$) შორის. თავისუფალ ტესტოსტერონს და სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინისა (SHBG), გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონისა (cFT), გაანგარიშებული ბიოშელწვევადი ტესტოსტერონისა (cBio-T), ჰირსუტულ რიცხვთან კორელაციები არ გამოვლინდა (იხ. ცხრილი 9).

ცხრილი 9

პირსონის კორელაციები იმუნოფერმენტული (ELISA) მეთოდით განსაზღვრული თავისუფალ ტესტოსტერონის მაჩვენებელს და ჰიპერანდროგენიზმის ჰორმონალურ პარამეტრებს, გაანგარიშებულ ანდროგენულ პარამეტრებს, ჰირსუტულ რიცხვთან

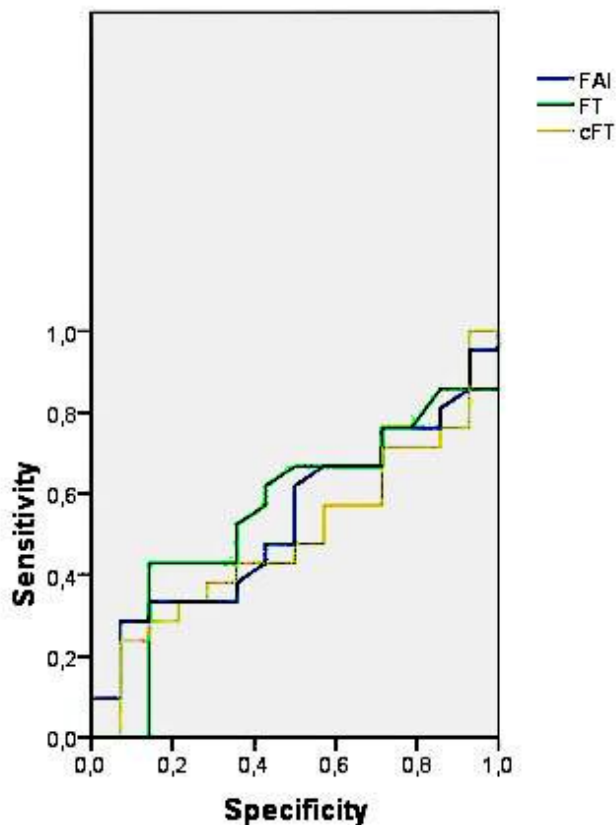
მაჩვენებლები	r- კოეფიციენტი	p-value
TT	0,461	0,005
SHBG	-0,251	0,146
FAI	0,592	0,001
cFT	0,298	0,082
cBio-T	0,229	0,081
ჰირსუტული რიცხვი (ფერიმან-გალევი-ით)	0,083	0,637

შენიშვნა: $P < 0,05$ მიჩნეული იყო სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლად

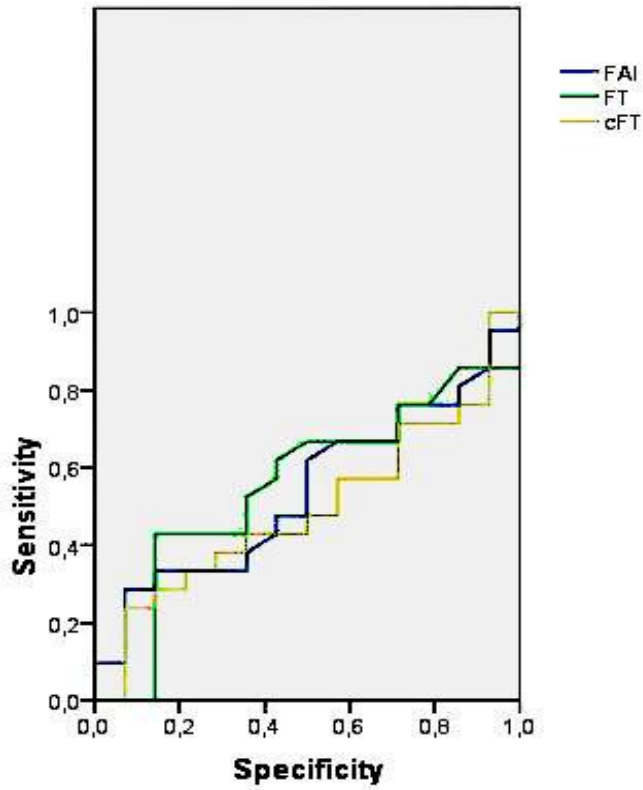
განგარიშებული ანდროგენული მარკერების დიაგნოსტიკური მნიშვნელობის დასადგენად ჰირსუტიზმის სხვადასხვა ხარისხის დროს აგებულ იქნა ROC (Receiver operating characteristics) მრუდეები. ჰირსუტიზმის საშუალო ხარისხის მქონე პაციენტთა ჯგუფში FT და FAI დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა იყო თანაბარი (საშუალო სიმძიმის ჰირსუტიზმისთვის ($n=21$) $auROC (FT)=0,554$; $auROC (cFT) = 0,493$; $auROC (FAI) = 0,539$). საშუალო სიმძიმის ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტებში გამოვლინდა თავისუფალი ტესტოსტერონის და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის თითქმის თანაბარი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა. ჰირსუტიზმის მძიმე ხარისხის მქონე პაციენტთა ჯგუფში გამოვლინდა განგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონის უფრო მძლავრი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა, ვიდრე თავისუფალი ტესტოსტერონისა და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსისა (მძიმე ჰირსუტიზმისთვის ($n=14$) $auROC (FT)=0,446$; $auROC (cFT) = 0,507$; $auROC (FAI) = 0,461$).

დიაგრამა 7.

ROC (Receiver operating characteristics) მრუდე ჰირსუტიზმის საშუალო ხარისხისა და FT, FAI, cFT შორის



ROC (Receiver operating characteristics) მრუდე ჰირსუტიზმის საშუალო ხარისხსა და FT,FAI, cFT შორის



თავი 4

მიღებული შედეგების განხილვა

ჰიპერანდროგენიზმი თანამედროვე ენდოკრინოლოგიური გინეკოლოგიის მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს. ტერმინი ჰიპერანდროგენიზმი აღნიშნავს ქალებში ისეთი გარეგანი პათოლოგიური სიმპტომების არსებობას, როგორც არის ჰირსუტიზმი, აკნე, სეზორეა, ალოპეცია და ვირილიზაცია უხშირესად ჰიპერანდროგენემიის ფონზე. ქალებში, გარდა სამედიცინო პრობლემისა ჰიპერანდროგენიზმი სოციალურ პრობლემასაც წარმოადგენს, ვინაიდან მისთვის დამახასიათებელი კლინიკური გამოვლინებები იწვევს სტრესს, აქვეითებს ცხოვრების ხარისხს და ფსიქოემოციურ განვითარებას. ჰიპერანდროგენიზმი ძირითადად საკვრცხეებში ან თირკმელზედა ჯირკვლებში ანდროგენების ჭარბი სეკრეციის შედეგად ვითარდება. თუმცა, პათოლოგიური თმიანობა შესაძლოა გამოხატული იყოს ანდროგენების ნორმალური სეკრეციის ფონზე იდიოპათიური ჰირსუტიზმის დროს.

ყოველივე ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა კორელაციების დადგენა ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკურ და ჰორმონალურ პარამეტრებს შორის იმ ახალგაზრდა ქალებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ ჰიპერანდროგენიზმით გამოვლენილი სხვადასხვა ენდოკრინულ-გინეკოლოგიური სინდრომები (პოლიცისტოზური საკვრცხეების სინდრომი, ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა, ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი).

კვლევის ფარგლებში გამოკვლეულ იქნა 13-დან - 30 წლამდე ასაკის 111 პაციენტი, რომელთა ძირითადი ჩივილები იყო: მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა და/ან ჭარბთმიანობა, აკნე.

ჩვენს მიერ გამოკვლეული 111 პაციენტიდან 86-ს აღენიშნებოდა ჰირსუტიზმი (77,5%), 76 პაციენტს – აკნე (68,5%). ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტებში აკნე გამოხატული ჰქონდა 61 პაციენტს (70,9%). ლიტერატურის მონაცემებით ჰირსუტიზმი ჰიპერანდროგენიზმის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი კლინიკური გამოვლინებაა. R.Azziz და თანაავტორების (21) მიერ ჩატარებულ კვლევაში,

რომელშიც მონაწილეობდა 800 ქალი ჰიპერანდროგენემიით, ჰირსუტიზმი გამოუვლინდა 75%-ს, მათ შორის 4,8%-ს - აკნე. საყურადღებოა, რომ ჩვენი კვლევის ფარგლებში აკნე გამოვლინდა ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა უფრო დიდ ნაწილს. ეს ალბათ დაკავშირებულია იმასთან, რომ ჩვენს კვლევაში მონაწილე პაციენტთა 34,2% აღენიშნებოდა ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა, რომლისთვის აკნე დამახასიათებელი სიმპტომია.

ჩვენ მიერ გამოკვლეულ პაციენტებს მენსტრუაციული ციკლი უპირატესად დარღვეული ჰქონდათ ოლიგოამენორეის ტიპით (76,6%). ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტთა 60-85%-ში აღენიშნებათ მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა ძირითადად ოლიგოამენორეის ტიპით [21, 41]. განსაკუთრებით საინტერესოა ის ფაქტი, რომ კვლევაში მონაწილე ჰირსუტიზმის და არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლის მქონე პაციენტებში აკნე აღენიშნებოდა - 64,5%-ში, ხოლო პაციენტებში ჰირსუტიზმის გარეშე და არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლით - 56,5%-ში, რაც ალბათ აიხსნება იმით, რომ საკვლევ ჯგუფში ჩართულ პაციენტების მნიშვნელოვან წილს გარდა პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომის აღენიშნებოდა სხვა სინდრომებიც.

ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა მდებარეობითი სქესის ნათესავეებში პათოლოგიური თმის ნაწილი უფრო ხშირად აღინიშნება, როგორც იდიოპათიური ჰირსუტიზმის შემთხვევებში, ასევე სხვადასხვა ენდოკრინული პათოლოგიების დროს [81]. ამ პათოლოგიების ოჯახური განვითარების ტენდენციას შესაძლოა ჰქონდეს გენეტიკური საფუძველი მაგ: პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომს ახასიათებს მძლავრი მემკვიდრული წინასწარგანწყობა. ჩვენი მონაცემებით პაციენტთა ოჯახური ანმნეზის შეკრებისას ახლო ნათესავეებში გამოვლინდა: ჭარბთმინობა (18%), შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 (18,9%) და პაციენტის დედას პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომი (9%).

ჩვენი კვლევის ფარგლებში ჩავატარეთ პაციენტთა საერთო ჯგუფის და საკონტროლო ჯგუფის შედარებითი ანალიზი ჰორმონალური ანდროგენული საშუალო პარამეტრების მიხედვით. პაციენტთა საერთო ჯგუფში ყველა ანდროგენული პარამეტრის საშუალო მაჩვენებელი, როგორც არის

ტესტოსტერონი, თავისუფალი ტესტოსტერონი, თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი, გაანგარიშებული თავისუფალი და ბიომედწვეადი ტესტოსტერონი, დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატი და 17 α -ჰიდროქსიპროგესტერონი სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ხოლო სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის მაჩვენებელი კი სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ლიტერატურაში არსებული მონაცემებიც ადასტურებენ, რომ ჰიპერანდროგენიზმის მქონე პაციენტებში უხშირესად აღინიშნება ზემოთ მოცემული ანდროგენული პარამეტრების მაღალი მაჩვენებლები [46,53,85].

ლიტერატურის მონაცემებით ჰიპერანდროგენიზმი დამახასიათებელია ისეთი პათოლოგიებისათვის, როგორც არის: პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი, ჰიპერანდროგენული ინსულინ-რეზისტენტული acanthosis nigricans სინდრომი, თირკმელზედა ჯირკვლების თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია (კლასიკური და არაკლასიკური ფორმა), კუშინგის სინდრომი, ანდროგენმაპროდუცირებული სიმსივნეები (საკვერცხის, თირკმელზედა ჯირკვლის), ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი) [25,28,53]. როტერდამის კონსესუსის (2003 წ.) თანახმად პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოსტიკისთვის გამოყოფილია 3 კრიტერიუმი, საიდანაც 2 მაინც უნდა იყოს დადებითი: 1. ოლიგომენორეა და/ან ანოვულაცია 2. სისხლში ჰიპერანდროგენია და/ან ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური სიმპტომები 3. ულტრაბგერითი კვლევით დადგენილი პოლიცისტოზური საკვერცხეები. ამავე დროს გამორიცხული უნდა იყოს ყველა სხვა შესაძლო მიზეზი, რომელსაც ახასითებს არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლი და ჰიპერანდროგენია (ადრენოგენიტალური სინდრომი, კუშინგის სინდრომი, ჰიპერპროლაქტინემია, ადროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნე) [142]. ჩვენი კვლევის საფუძველზე ჰიპერანდროგენიზმის მქონე პაციენტებში პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი გამოვლინდა შემთხვევათა - 38,7%-ში, ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა - 34,2%-ში, ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი - 27%-ში. ავტორები აღნიშნავენ, რომ ჰიპერანდროგენიზმი და ჰირსუტიზმი ყველაზე ხშირად ვითარდება პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომის დროს. Moran და თანაავტორების [105] მონაცემებით 13-38 წლამდე ასაკობრივ ჯგუფში ჰირსუტიზმის მიზეზი შემთხვევათა 53%-ში პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი, 18%-ში –

სიმსუქნე, 2%-ში – ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა, 0,8%-ში – საკვერცხეების სიმსივნე და 0,4%-ში – კუშინგის სინდრომი ან სპეციფიური მედიკამენტების მიღება იყო. თუმცა, განსხვავებით ლიტერატურის მონაცემებისგან ჩვენი კვლევის მონაცემებით ჰიპერანდროგენიზმის მქონე პაციენტებში პაციენტებში გაცილებით ხშირი აღმოჩნდა ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა და ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი.

ულტრაბგერითი კვლევით დადგენილი პოლიცისტოზური საკვერცხეები როტერდამის კონსესუსის თანახმად ერთ-ერთი შემადგენელი კრიტერიუმია პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომის. თუმცა, ამავე დროს შესაძლებელია საკვერცხეების ნორმალური მორფოლოგიური სურათის შემთხვევაში, როდესაც სახეზეა ჰიპერანდროგენიზმი და მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა, დაისვას პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომის დიაგნოზი [142,83]. ამ კრიტერიუმის თანახმად ულტრაბგერითი კვლევით საკვერცხეები მოცულობაში გაზრდილი უნდა იყოს და/ან ერთ საკვერცხეში მაინც აღინიშნებოდეს 12-ზე მეტი წვრილციცისტური ჩანართი. საყურადღებოა ის ფაქტიც, რომ პოლიცისტოზური საკვერცხეები შესაძლოა დადგენილ იქნეს იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც ერთ საკვერცხეში მაინც აღინიშნება 12-ზე მეტი წვრილციცისტური ჩანართი, დიამეტრით 2-9მმ [23]. უახლესი მონაცემებით პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომის განსაზღვრაში უფრო დიდი მნიშვნელობა ენიჭება საკვერცხეების მოცულობას, ვიდრე წვრილციცისტურ ჩანართების არსებობას [87]. ჩვენს კვლევაში მონაწილე პაციენტთა 37,8%-ს საკვერცხეების ულტრაბგერითი კვლევით დაუდგინდა პოლიცისტოზური საკვერცხეებისთვის დამახასიათებელი მორფოლოგიური სტრუქტურა (12-ზე მეტი წვრილციცისტური ჩანართი) და მათ შორის 71,4%-ს საკვერცხეები გაზრდილი იყო მოცულობაში. საკვერცხეების ნორმალური სტრუქტურა დადგინდა პაციენტთა 62,2%-ში, აქედან 43,2%-ს გაზრდილი ჰქონდა საკვერცხეების მოცულობა. ზემოაღნიშნული მონაცემები მიუთითებს იმაზე, რომ ულტრაბგერითი გამოკვლევით ცალსახად საკვერცხეების განსაზღვრა მოითხოვს სერიოზულ არაერთმნიშვნელოვან შეფასებას.

იმისათვის რომ გაგვეჩვენა თუ როგორ დამოკიდებულებაშია ჰიპერანდროგენიზმის სხვადასხვა სინდრომები ერთმანეთთან ანდროგენული პარამეტრების მიხედვით პაციენტები დაყოფილ იქნა 3 ჯგუფად ნოზოლოგიების მიხედვით: I - პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი (38,7%), II - ადრენოგენიტალური

სინდრომის არაკლასიკური ფორმა (34,3%) და III - ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი (27%). ჩატარებული ანალიზით ჯგუფებს შორის არცერთი ანდროგენული პარამეტრის საშუალო მაჩვენებელს შორის არ გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ სხვაობა ($P>0,05$). ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით პაციენტებში პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომით და ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმით ანდროგენული პარამეტრების მაჩვენებლები არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან და სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო, ვიდრე იდიოპათიური ჰირსუტიზმის დროს [41]. ამასთან, ლიტერატურაში არ მოიპოვება საკმარისი ინფორმაცია ამ სინდრომებს და ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომს შორის ანდროგენული პარამეტრების ურთიერთდამოკიდებულების შესახებ, რაც ჩვენს კვლევაში იყო ასახული. კერძოდ, მიუხედავად ეტიოპათოგენეზური სხვაობისა, ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომის მქონე პაციენტების ანდროგენული პარამეტრები ასევე არ განსხვავდებოდა პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომის და ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფში დადგენილი შესაბამისი მაჩვენებლებისგან.

თუმცა ზემოთ მოცემული სინდრომების შემთხვევებში ანდროგენული პარამეტრების მაჩვენებლების მიხედვით არ გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა, პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომის მქონე პაციენტებში უფრო ხშირად გამოვლინდა ჭარბი წონა, ცხიმოვანი ქსოვილის ვისცერალურ ტიპად გადანაწილება და მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა, ვიდრე ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმის და ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომის დროს. *Carmina E* და თანაავტორები [39] თავისი კვლევის საფუძველზე აღნიშნავენ, რომ პაციენტებში პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომის დროს ჭარბი წონა უფრო ხშირია, ვიდრე სხვა ჰიპერანდროგენული სინდრომების დროს. ისინი თვლიან, რომ სხეულის მასის გაზრდა შესაძლოა იყოს პოლიციסטოზური საკვერცხეების სინდრომის ფენოტიპის და ასევე ანოვულაციის განმსაზღვრელი მნიშვნელოვანი კომპონენტი.

ჰიპერანდროგენიზმის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი კლინიკური სიმპტომის მიხედვით, როგორც არის ჰირსუტიზმი, კვლევაში მონაწილე პაციენტები დაყოფილ იქნა 2 ძირითად ჯგუფად. I ჯგუფში გაერთიანდა ჰირსუტიზმის მქონე 86 პაციენტი (77,5%), II ჯგუფში – 25 პაციენტი (29,1%) ჰირსუტიზმის გარეშე. ჰირსუტიზმის

ხარისხის შეფასება ხდებოდა *Ferriman, Galwey* (1961წ) [67] მიერ მოდიფიცირებული სქემის მიხედვით, სადაც ჰირსუტიზმი ფასდებოდა სხეულის 9 ზონაზე (ფეხის წვივების და ხელების გამოკლებით). ჯგუფებს შორის არ გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ჰიპერანდროგენიზმის სხვა კლინიკურ სიმპტომების მიხედვით, როგორცაა აკნე, *acantosis nigricans*, ჭარბი წონა, ვისცერალური სიმსუქნე და მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა. რის საფუძველზეც შეიძლება დავასკვნათ, რომ ჰიპერანდროგენიზმის ერთ-ერთი კლინიკური სიმპტომი - ჰირსუტიზმი არ კორელირებს ჰიპერანდროგენიზმის სხვა კლინიკურ სიმპტომებთან. ამ თვალსაზრისით ლიტერატურაში არ არსებობს რაიმე სარწმუნო მონაცემები.

პაციენტთა ორივე ჯგუფის (ჰირსუტიზმით და ჰირსუტიზმის გარეშე) ანდროგენული პარამეტრები შევადარეთ როგორც ერთმანეთს, ასევე საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებს. ორივე ჯგუფში ყველა ანდროგენული პარამეტრი სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებთან შედარებით, ხოლო ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არცერთ ანდროგენულ პარამეტრს შორის არ გამოვლინდა. ავტორების ერთი ჯგუფი მიიჩნევს, რომ ჰირსუტიზმი აზიელებში და მოზარდებში [133] შედარებით იშვიათია, თვით მეტაბოლური და ენდოკრინული დარღვევების დროსაც. შავგრემანი, შავთმიანი თეთრკანიანი ქალები უფრო მიდრეკილი არის ჰირსუტიზმისკენ, ვიდრე თეთრკანიანი ქერა ქალები [21, 51]. ავტორთა მონაცემებით ჰირსუტიზმი მოზარდებში აღინიშნება უფრო ხშირად ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმის დროს უფრო ხშირად, ვიდრე სხვა ჰიპერანდროგენიზმით მიმდინარე სინდრომების დროს [41]. იმისათვის, რომ გაგვერკვია თუ რომელ ასაკობრივ ჯგუფში აღინიშნება პათოლოგიური თმის ზრდა უფრო ხშირად ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტები დავეყავით 3 ასაკობრივ ჯგუფად: I ჯგუფი - 13-14 წლ, II ჯგუფი- 15-18 წლ. და III ჯგუფი - 19-30წლ. ჩვენს მასალის ანალიზით გამოვლინდა, რომ 13-14 წლის მოზარდებში ჰირსუტიზმი აღინიშნებოდა პაციენტთა -15%-ში, 15-18 წლის ასაკობრივ ჯგუფში - 52,3%-ში, ხოლო 19-30 წლ -32,6%-ში. იმავე ასაკობრივ ჯგუფებში ასევე დავადგინეთ აკნეს სიხშირე. გამოვლინდა, რომ პაციენტთა 13-14 წლ ჯგუფში აკნე აღინიშნებოდა- 17,1%-ში, 15-18 წლ – 51,3%-ში და 19-30 წლ -31,6%-ში. ამგვარად, ჩვენი მონაცემებით როგორც ჰირსუტიზმის, ასევე აკნეს სიხშირე უფრო ნაკლები აღმოჩნდა 13-14 წლის მოზარდებში და

მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი 15-18 წლის ასაკობრივ ჯგუფში. ეს ფაქტი შესაძლებელია აიხსნას პათოლოგიური პროცესის პროგრესირებით დინამიკაში, მაგრამ ამ თვალსაზრისით ძნელად ასახსნელია ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური გამოვლინებების შედარებით დაბალი სიხშირე 19-30 წლის ასაკის ქალებში. ასევე საინტერესოა აღინიშნოს, რომ გამოყოფილ ასაკობრივ ჯგუფებში ჰირსუტიზმის და აკნეს სიხშირე კორელირებს ერთმანეთთან.

ჩვენი კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ჰიპერანდროგენიზმის შეფასებაში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ანდროგენული პარამეტრების განსაზღვრას, მიუხედავად იმისა ჰირსუტიზმი გამოხატულია თუ არა. ჩვენს მასალაზე 25 პაციენტიდან ჰირსუტიზმის გარეშე აკნე გამოვლინდა 15 პაციენტს (60%), მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა ოლიგოამენორეის ტიპით 23 პაციენტს (92%). ამავე ჯგუფის პაციენტებში პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი დადგინდა – 5 შემთხვევაში (20%), ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა – 11 შემთხვევაში (44%), ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი – 9 შემთხვევაში (36%). პაციენტებში პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომით აკნე გამოვლინდა 2 შემთხვევაში (40%), ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმის მქონე პაციენტებში – 9 შემთხვევაში (81,8%), ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომის მქონე პაციენტებში – 4 შემთხვევაში (44,4%). ამგვარად, ჰირსუტიზმის არმქონე პაციენტთა შორის ჰიპერანდროგენიზმით აკნე ყველაზე ხშირად აღმოჩნდა (81,8%-ში) ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმის მქონე ჯგუფში.

მეტად საინტერესოა, რომ ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტთა ჯგუფში აკნე გამოვლინდა ყველაზე ხშირად ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომის დროს - 76%-ში, პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომისა (63%) და ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკურ ფორმასთან (59%) შედარებით. ჰირსუტიზმის არ მქონე პაციენტთა ჯგუფში აკნე გამოვლინდა ყველაზე ხშირად ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმის მქონე პაციენტებში 81%-ში, ვიდრე პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომის (40%) და ჰიპერპროლაქტინემიის დროს (44,4%). ლიტერატურაში არ მოიპოვება მონაცემების ჰიპერპროლაქტინემიის და აკნეს კავშირზე. თუმცა, შეიძლება ახსნილი იყოს იმით, რომ ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტებში ხშირად აღინიშნება

დეჰიდროეპიანდროსტერონის და დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის კონცენტრაციის მატება [6,107], ტესტოსტერონის და ანდროსტენდიონის კონცენტრაციის ნორმალური მაჩვენებლების ფონზე. ჩვენი კვლევის ფარგლებში ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომის მქონე პაციენტებში დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის მაღალი მაჩვენებელი გამოვლინდა 35%-ში, ხოლო ტესტოსტერონის მაღალი მაჩვენებელი -50%-ში.

ჰირსუტიზმის არმქონე ჯგუფის პაციენტებში ანდროგენული პარამეტრების მატება აღნიშნებოდა 15 შემთხვევაში (60%). საერთო ტესტოსტერონის მატება - 15 პაციენტში (60%), თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის 8-ზე ზემოთ - 15 პაციენტში (60%), გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონის და ბიოშედწევადი ტესტოსტერონის მაღალი მაჩვენებელი - 14 პაციენტში (56%), ხოლო სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის ნორმაზე დაბალი მაჩვენებელი - 12 შემთხვევაში (48%). საინტერესოა, რომ 8 შემთხვევაში (32%) გამოვლინდა საერთო ტესტოსტერონის მაჩვენებელი ნორმის ფარგლებში და სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის დაბალი მაჩვენებელი. ეს ფაქტი შეიძლება აიხსნას იმით, რომ აკნეს და ჰირსუტიზმის განვითარებაში ანდროგენების მაჩვენებლებთან ერთად მნიშვნელოვან როლს თამაშობდეს ცხიმის და თმის ფოლიკულების რეცეპტორების განსხვავებული მგრძობელობა ანდროგენების მიმართ. აქედან გამომდინარე გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრების - თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის, გაანგარიშებული თავისუფალი და ბიოშედწევადი ტესტოსტერონის და სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის მაჩვენებლების განსაზღვრა მნიშვნელოვანია ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური მახასიათებლების განვითარების მექანიზმების დადგენაში პაციენტებში სხვადასხვა გინეკოლოგიურ-ენდოკრინული სინდრომებით (პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომი, ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა, ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი).

მეტად საინტერესო იყო კორელაციების დადგენა ჰირსუტიზმის ხარისხსა და ანდროგენულ პარამეტრებს შორის. ჰირსუტიზმის გამოხატულობის ხარისხის მიხედვით გამოვყავით ჰირსუტიზმის 3 ფორმა: მსუბუქი (8-16 ქულა), საშუალო სიმძიმის (17-24 ქულა) და მძიმე (25 ქულა და მეტი). იმის გასარკვევად თუ რა დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა გააჩნია სხვადასხვა ანდროგენულ პარამეტრს ჰირსუტიზმის შესაფასებლად პაციენტები დაყოფილი იყვნენ 3 ჯგუფად: I ჯგუფი-

ჰირსუტიზმი არ აღენიშნებოდა (0-7ქულა) - 25 პაციენტს (22,5%), II ჯგუფი - მსუბუქი ჰირსუტიზმი - 50 პაციენტს (45%), III ჯგუფი - საშუალო სიმძიმის და მძიმე ჰირსუტიზმი - 36 პაციენტს (32,4%). ჩატარებული ანალიზით გამოვლინდა, რომ საერთო ტესტოსტერონი და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო ჰირსუტიზმის ნებისმიერი ხარისხის დროს, ვიდრე პაციენტებში ჰირსუტიზმის გარეშე. ასევე საყურადღებოა, რომ დეჰიდროეპიანდროსტერონ - სულფატის მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო მაღალი აღმოჩნდა მძიმე ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტებში, ვიდრე პაციენტებში მსუბუქი ჰირსუტიზმით და ჰირსუტიზმის გარეშე. ჯგუფებს შორის სხვა ანდროგენული პარამეტრების მაჩვენებლების მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნოდ სხვაობა არ გამოვლინდა, თუმცა ჰირსუტიზმის მსუბუქი და მძიმე ფორმების დროს გამოვლინდა ანდროგენული პარამეტრების მაჩვენებლების მატების და სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის მაჩვენებლის დაქვეითების ტენდენცია. ამგვარად, გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრების მაჩვენებლები და სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის კონცენტრაცია სარწმუნოდ არ კორელირებს ჰირსუტიზმის ხარისხთან, რაც შეიძლება განპირობებული იყოს იმით, რომ ჰირსუტიზმის ხარისხი დამოკიდებულია არა მხოლოდ ანდროგენების კონცენტრაციაზე სისხლის შრატში, არამედ თმის ფოლიკულების მგრძობელობაზე ანდროგენების მიმართ. ლიტერატურაში არ არის საკმარისი მონაცემები კავშირზე ჰირსუტიზმის ჰიპერანდროგენემიის ხარისხს შორის.

ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით ჰიპერანდროგენიზმის შემთხვევებში ხშირი კლინიკური გამოვლინებაა სხეულის ჭარბი წონა. ჩვენ მიერ შესწავლილი პაციენტების 33,3%-ში გამოვლინდა ჭარბი წონა. იმისთვის, რომ დაგვედგინა კავშირი წონის მატებასა და ანდროგენულ პარამეტრებს შორის ჩავატარეთ კორელაციური ანალიზი პირსონის მეთოდით. ჩატარებული ანალიზით სხეულის მასის ინდექსი (სმი) და ანდროგენულ პარამეტრებს შორის გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ დადებითი კორელაციები სმი-სა და გაანგარიშებულ თავისუფალ ტესტოსტერონს, გაანგარიშებულ ბიოშედწვეად ტესტოსტერონს და თავისუფალ ანდროგენების ინდექსს შორის. სტატისტიკურად სარწმუნოდ დადებითი კორელაცია გამოვლინდა ასევე სხეულის მასის ინდექსსა და ინსულინრეზისტენტობის ინდექსს შორის და საპირისპიროდ გამოვლინდა

სტატისტიკურად სარწმუნოდ უარყოფითი კორელაცია სმი-სა და სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის მაჩვენებლებს შორის. *S.Cupisti* და თანაავტორების მონაცემებით პაციენტებში ჰირსუტიზმით და საკვერცხეების პოლიციტოზით სიმსუქნე ასოცირებულია საერთო ტესტოსტერონის კონცენტრაციის მატებასთან და სსშგ-ის კონცენტრაციის დაქვეითებასთან, რის შედეგადაც მატულობს გაანგარიშებული თავისუფალი და ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი [47].

ბოლო მონაცემებით მნიშვნელოვანია არა მარტო სხეულის აბსოლუტური მასა, არამედ ცხიმოვანი ქსოვილის გადანაწილების ტიპი – გინოიდური თუ ვისცერალური გაცხიმოვნება. ცხიმოვანი ქსოვილის გადანაწილების თავისებურებების დადგენის მიზნით ხდებოდა წელისა და ბარძაყის გარშემოწერილობის თანაფარდობის განსაზღვრა. ზემო ტიპის, ვისცერალური, ანუ მამაკაცური ტიპის სიმსუქნის დროს, წელისა და ბარძაყის გარშემოწერილობის თანაფარდობის ინდექსად მიჩნეულია მაჩვენებელი 0,8–ზე მეტი, ხოლო ქვემო, ქალური, გინოიდური ტიპის სიმსუქნის დროს – 0,8–ზე ნაკლები. იმისათვის, რომ გავვერკვია, თუ რა კავშირშია ცხიმოვანი ქსოვილის გადანაწილება ანდროგენულ პარამეტრებთან I ჯგუფის ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტები ცხიმოვანი ქსოვილის გადანაწილების ტიპის მიხედვით, დაყვავით ქვეჯგუფებად (Iა ქვეჯგუფი – გინოიდური სიმსუქნით და Iბ ქვეჯგუფი – ვისცერალური სიმსუქნით) და გამოვიკვლიეთ სხვადასხვა ანდროგენული პარამეტრი ცხიმოვანი ქსოვილის ვისცერალურ ტიპად გადანაწილებასთან მიმართებაში.

კვლევის მიღებული შედეგები გვიჩვენებენ, რომ ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტებში ვისცერალური ტიპის სიმსუქნით გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონი, გაანგარიშებული ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის საშუალო მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია, გინოიდური ტიპის სიმსუქნის მქონე პაციენტებთან შედარებით. საპირისპირო მაჩვენებელი მივიღეთ სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინთან მიმართებაში. მისი საშუალო მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი იყო ვისცერალური სიმსუქნის მქონე პაციენტებში გინოიდური ტიპის სიმსუქნის მქონე პაციენტებთან შედარებით. სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა ინსულინრეზისტენტობის ინდექსის, C-პეპტიდის, საერთო და თავისუფალი ტესტოსტერონის, დეჰიდროეპიანდროსტერონ-სულფატის და 17α-

ოქსიპროგესტორონის საშუალო მაჩვენებლებს შორის, თუმცა აღინიშნებოდა მათი მატების ტენდენცია წ.გ/თ.გ შეფარდების მაჩვენებლის გათვალისწინებით. მსგავსი მონაცემები გამოვლინდა მთელ რიგ ავტორთა კვლევებშიც [47,145,154]. მათი აზრით ვისცერალური სიმსუქნის დროს სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის მაჩვენებელი დაბალია და საერთო ტესტოსტერონის კონცენტრაცია უფრო მაღალი, ვიდრე ქალებში ცხიმოვანი ქსოვილის თანაბარი გადანაწილებით. შესაბამისად მატულობს გაანგარიშებული თავისუფალი და ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი. ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტებში ვისცერალური სიმსუქნით აღინიშნება ჰიპერანდროგენიზმის გაღრმავება და ჰირსუტიზმის პროგრესირება. ეს ალბათ უკავშირდება იმას, რომ ვისცერალური სიმსუქნის დროს აღინიშნება ინსულინრეზისტენტობა, რაც განაპირობებს სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის სეკრეციის დათრგუნვას, რის ფონზეც მატულობს ტესტოსტერონის ბიოლოგიურად აქტიური ფრაქცია და შესაბამისად ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკური გამოვლინებების ინტენსივობა.

ქალებში ჰიპერანდროგენიზმის შესაფასებლად თავისუფალი ტესტოსტერონი ყველაზე გავრცელებული მარკერია. თავისუფალი ტესტოსტერონის განსაზღვრის “ოქროს სტანდარტად” მიჩნეულია წონასწორობის დიალიზის და მას-სპექტრომეტრიის მეთოდები. თუმცა, ამ მეთოდებით მისი განსაზღვრა რუტინულად ყველა ლაბორატორიაში ვერ ხორციელდება. ახლახანს შექმნილია თავისუფალი ტესტოსტერონის გაანგარიშების მოდულები საერთო ტესტოსტერონის, სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის და ალბუმინის მაჩვენებლების მეშვეობით. *A.Vermeulen at al.* მონაცემებით ასეთი გამოთვლებით მიღებული თავისუფალი და ბიოშედწევადი ტესტოსტერონის მონაცემები დადებითად კორელირებდა წონასწორობის დიალიზის და მას-სპექტრომეტრიით მიღებულ მონაცემებთან [151,152,153]. ხშირად თავისუფალი ტესტოსტერონის კონცენტრაცია შეიძლება მომატებული იყოს მაშინ, როდესაც საერთო ტესტოსტერონის მაჩვენებელი ნორმის ფარგლებშია, რაც განპირობებულია იმით, რომ სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის დაბალი კონცენტრაცია განაპირობებს ტესტოსტერონის თავისუფალი ფრაქციის მატებას სისხლის პლაზმაში [11,20,53,88].

იმისათვის, რომ დაგვედგინა თუ რომელი მეთოდით მიღებული ანდროგენული პარამეტრების მაჩვენებელი კორელირებს ჰირსუტიზმთან კვლევის ფარგლებში ჩვენ მოვახდინეთ თავისუფალი ტესტოსტერონის განსაზღვრა იმუნოფერმენტული

მეთოდით (*ELISA*) და ანდროგენული პარამეტრების გაანგარიშება საერთო ტესტოსტერონის და სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის მეშვეობით, როგორც არის გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონი, გაანგარიშებული ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი. მიღებული შედეგებით ცალსახად გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმონოდ დადებითი კორელაციები იმუნოფერმენტული *ELISA*-მეთოდით განსაზღვრულ თავისუფალ ტესტოსტერონსა და თავისუფალი ანდროგენების ინდექს შორის ჰირსუტიზმიან პაციენტებში. აგებული *ROC (Receiver operating characteristics)* მრუდეებით საშუალო სიმძიმის ჰირსუტიზმის მქონე პაციენტებში გამოვლინდა თავისუფალი ტესტოსტერონის და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის თითქმის თანაბარი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა. ხოლო ჰირსუტიზმის მძიმე ხარისხის მქონე პაციენტთა ჯგუფში გამოვლინდა გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონის უფრო მძლავრი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა, ვიდრე თავისუფალი ტესტოსტერონის და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის. ავტორთა ჯგუფი *Brannian at al.; Morimoto at al.* და *Qiao at al.* [103,120]. მიიჩნევენ, რომ თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის განსაზღვრა აუცილებელი და ფართოდ გამოყენებადი მეთოდია ანდროგენული სტატუსის შესაფასებლად. ეს მეთოდი შესაძლოა იყოს თავისუფალი ტესტოსტერონის განსაზღვრის ალტერნატივა ქალებში, რომელთაც აღენიშნებათ მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა ოლიგომენორეის ტიპით და ჰირსუტიზმი. *Vermeulen-ის and Kaufmann-ის* [152] აზრით თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის გამოყენება არ არის ადეკვატური ყველა პაციენტში ჰიპერანდროგენიზმით და ის შესაფერისი მარკერია მხოლოდ პაციენტებში ჰირსუტიზმით და პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომით. ისინი ასევე მიიჩნევენ, რომ გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონი არის ალტერნატიული მეთოდი თავისუფალი ტესტოსტერონის განსაზღვრის წონასწორობის დიალიზის და ამონიუმის სულფატით პრეციპიტაციის მეთოდებისა.

ამგვარად, ჩატარებული კვლევის საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრებით – თავისუფალი ტესტოსტერონი, ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი – შესაძლებელია ჰიპერანდროგენიზმის განვითარების მექანიზმების დადგენა (ტესტოსტერონის აბსოლუტური მაჩვენებლის მატება და/ან სექსსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის დაქვეითება) და შესაბამისად

ჰიპერანდროგენიზმის მკურნალობის ადეკვატური ტაქტიკის შემუშავება
ეტიოპათოგენური ფაქტორების გათვალისწინებასთან ერთად.

თავი 5

დასკვნები

1. ახალგაზრდა ქალებში სხვადასხვა სინდრომებით (პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი, ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა, ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი) ჰიპერანდროგენიზმის დამახასიათებელი კლინიკური გამოვლინებებით სისხლის შრატში დადგინდა ყველა გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრის სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი და სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი საშუალო მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.
2. არ გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრების და სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის კონცენტრაციის მიხედვით სხვადასხვა კლინიკური სინდრომების მქონე (პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი, ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა, ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი) პაციენტების საშუალო მაჩვენებლებს შორის.
3. გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრების მაჩვენებლები და სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის კონცენტრაცია არ კორელირებს ჰირსუტიზმის ხარისხთან, რაც შეიძლება განპირობებული იყოს იმით, რომ ჰირსუტიზმის ხარისხი დამოკიდებულია არა მხოლოდ ანდროგენების კონცენტრაციაზე სისხლის შრატში, არამედ თმის ფოლიკულების მგრძობელობაზე ანდროგენების მიმართ.
4. ვისცერალური სიმსუქნის მქონე პაციენტებში ჰირსუტიზმით გამოვლინდა გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრების სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი და სექსტეროიდ შემბოჭველი გლობულინის

კონცენტრაციის სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი საშუალო მაჩვენებლები იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც აღენიშნებოდათ გინოიდური სიმსუქნე მსგავსი ხარისხის ჰირსუტიზმით. ეს ალბათ უკავშირდება *Homa-IR* ინდექსის უფრო მაღალ მაჩვენებელს პაციენტებში ვისცერალური სიმსუქნით და ამ ფონზე ტესტოსტერონის ბიოლოგიურად აქტიური ფრაქციის მატებას.

5. განსხვავებით სხვა ფორმებისაგან ჰირსუტიზმის მძიმე ხარისხის დროს დადგინდა გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონის უფრო მძლავრი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა იმუნოფერმენტული *ELISA*-მეთოდით განსაზღვრული თავისუფალი ტესტოსტერონის მაჩვენებელთან შედარებით.
6. გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრებით – თავისუფალი ტესტოსტერონი, ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი – შესაძლებელია ჰიპერანდროგენიზმის განვითარების მექანიზმების დადგენა (ტესტოსტერონის აბსოლუტური მაჩვენებლის მატება და/ან სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის დაქვეითება) და შესაბამისად ჰიპერანდროგენიზმის მკურნალობის ადეკვატური ტაქტიკის შემუშავება ეტიოპათოგენეზური ფაქტორების გათვალისწინებასთან ერთად.

თავი 6.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. ჰიპერანდროგენიზმის განვითარების მექანიზმების დადგენისთვის მიზანშეწონილია გაანგარიშებული ანდროგენული პარამეტრების, როგორც არის გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონი, გაანგარიშებული ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი, სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის მაჩვენებლების და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსის განსაზღვრა.
2. ახალგაზრდა ქალებში ჰირსუტიზმით გაანგარიშებული თავისუფალი ტესტოსტერონი, ბიოშედწევადი ტესტოსტერონი, სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინი და თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი უფრო ადეკვატური ალტერნატიული მარკერებია ჰიპერანდროგენიზმის შესაფასებლად, ვიდრე მხოლოდ იმუნოფერმენტული *ELISA*-მეთოდით განსაზღვრული თავისუფალი ტესტოსტერონის მაჩვენებელი.

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine,

Department of Obstetrics - Gynecology and Reproductology

With the right of manuscript

Diana Chanukvadze

**The correlations between the clinical and hormonal characteristics of
hyperandrogenism**

The Ph.D Thesis

Presented for the academic degree of Doctor of Medicine

Research Director: Doctor of Medical Sciences, Associated Professor Jenara Kristesashvili

Tbilisi, 2012

The theme importance:

Hyperandrogenism - the existence of androgen depending symptoms in women such as acne, seborrhea, hirsutism and alopecia is a quite common condition. The main cause of hyperandrogenism (40-80%) is hyperandrogenemia [22,85,129]. According to the references, hyperandrogenism is marked in 7-10% of women of reproductive age [19,54,92]. Among the reasons of hyperandrogenism decrease of sex steroid binding globulin concentration in the blood is also considered, resulting in increased levels of free androgens [15,22]. Quite common is the form of hyperandrogenism that develops on the basis of increase of the enzyme 5 α -reductase activity in the skin with the normal concentration of androgens in the blood. This form of hyperandrogenism is considered idiopathic or constitutional form [21,29,35].

Irrespective the reasons, hyperandrogenism is perceived by patients rather severally, it becomes the cause of psychological stress and affects their quality of life. Therefore, hyperandrogenism is a very important and actual medical as well as social problem.

The causes of hyperandrogenism are: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenic insulin - resistant acanthosis nigricans syndrome, congenital adrenal hyperplasia (classical and non-classical forms), Cushing's syndrome, androgen producing tumors (ovarian, adrenal gland), hyperprolactinemia syndrome [25, 31]. 5-15% out of all cases of hyperandrogenism clinical manifestations is idiopathic [21]. In such cases there is marked hypersensitivity of hair follicles to normal levels of circulating androgens, the reason for which is increase of 5- α reductase activity. These pathologies have been widely studied, but there still remain a number of issues that are important for research to clarify the pathogenic mechanisms of hyperandrogenism of different forms. In recent years special attention deserves the type hyperandrogenism, linked to obesity and insulin resistance. In particular, it is stated that there is a relationship between hyperinsulinemia and hyperandrogenism and coexistence of these two types of disorders creates a vicious circle. The relations are less explored with consideration of liver function, the exact correlation between blood sex hormone binding globulin, total and free testosterone concentrations, and similar relations in patients with polycystic ovary syndrome or without it. The fact should be also highlighted that obesity and insulin resistance is often not considered by patients appropriately as severe metabolic disorders, including a risk – factor for diabetes mellitus type II development. Therefore, these patients are at risk of serious health damage. Also noteworthy is the fact that insulin resistance can be found in patients without excessive weight, with visceral obesity, which is so left without attention. It is known that the main part of circulating in the blood testosterone - 80% is bound with

sex hormone binding globulin, 19% - with albumin, and only 1% circulates in free condition. Steroids, bound with sex hormone binding globulin can not achieve in target tissues for activating. Therefore, the androgenic effects are in correlation with sex hormone binding globulin levels. In adult women sex hormone binding globulin concentration is twice as higher as in men. This gender difference can be explained by the fact that estrogens stimulate and androgens inhibit sex hormone binding globulin producing. This substance level in blood is considered a biological controlling factor between androgens and estrogens [15,49,78].. The sex hormone binding globulin is a serum of glycoprotein, produced in the liver. Its synthesis and expression in addition to the sex steroids, is regulated by a number of other factors, some of which (thyroid hormones, stress, high carbohydrate concentration) increase, while others (obesity, insulin, prolactine, growth hormone, progesterone, glucocorticoids) decrease its level [6].

Gynecologists and reproductologists often do not pay adequate attention to specification of the reasons of hyperandrogenism, and offer to such patient's not ethio-pathogenetic, but symptomatic treatment with androgens. This in dynamics leads to the enhancement of existing metabolic disorders.

Free testosterone is the most common marker in women with hyperandrogenism, but its determination cannot be carried out routinely in all laboratories. The "gold standard" of free testosterone measuring is the method of the equilibrium dialysis and ammonium precipitation. However, these methods are very time-consuming, expensive and require high technical qualifications. Recently there have been developed the models for calculating free testosterone through total testosterone, sex hormone binding globulin and albumin indices [151,153]. Despite the limited correlations between all the endocrine parameters and the degree of hirsutism (described by Feriman – Gallwey scheme), calculated free testosterone, biologically active testosterone and free androgen index may be more appropriate markers to assess hyperandrogenism in women with hirsutism than definition of only androgens [106,109]. In addition, the level of free testosterone determination does not allow stating what causes this index increase: the increase of testosterone secretion or increase of free biologically active fraction on the background of sex hormone binding globulin decrease. Therefore, the determination of free testosterone index only does not allow specifying the mechanisms of hyperandrogenism. Currently it is important to use more informative latest markers to evaluate the clinical manifestations of hyperandrogenism in order to develop adequate tactics of treatment.

Based on the above-mentioned, the objective of the research was:

To detection the correlation between clinical signs and hormonal parameters of hyperandrogenism in young women with various endocrine - gynecological syndromes manifested with hyperandrogenism (polycystic ovary syndrome, non-classical form of the congenital adrenogenital syndrome, hyperprolactinemia syndrome)

Study objectives:

- 1. Based on the calculated androgenic parameters - calculated free and bioavailable testosterone, free androgen index and sex hormone binding globulin- detected the importance of determination for evaluation of mechanisms of development of hyperandrogenism clinical characteristics in patients with various gynecological - endocrine syndromes (polycystic ovary syndrome, non-classical form of the congenital adrenogenital syndrome, hyperprolactinemia syndrome).*
- 2. Revealing the correlations between clinical manifestations of hyperandrogenism and hormonal - androgenic parameters in young women with pathogenetically different syndromes.*
- 3. Determination of the correlation between visceral obesity with hormonal parameters of hyperandrogenism.*
- 4. Determination of diagnostic power of the calculated androgenic parameters and free testosterone level determined by immunoferment method for evaluation of the hyperandrogenism clinical symptoms and the development of hyperandrogenism mechanisms.*

Scientific novelty of the work:

Firstly it was stated that the calculated androgenic parameters - free androgen index, calculated free and bioavailable testosterone - are more adequate alternative markers for evaluation of the mechanisms of hyperandrogenism than free testosterone determined by the immunoferment method for clinical characteristics development in patients with various gynecological - endocrine syndromes (polycystic ovary syndrome, non-classical form of congenital adrenogenital syndrome, hyperprolactinemia syndrome).

It was detected that the calculated androgenic parameters and the concentration of sex hormone binding globulin is not correlated with the degree of hirsutism, which may be due to the fact that the degree of hirsutism depends not only on androgen concentrations in serum, but on the sensitivity of hair follicles to the androgens.

In the patients with visceral obesity with hirsutism there were detected statistically reliable higher levels of calculated androgenic parameters, and statistically reliable lower levels of sex hormone binding globulin compared to those in the patients with gynoid obesity with the similar degree of hirsutism. This is probably related to the higher Homa-IR index in patients with visceral obesity with increased on this background biologically active fraction of testosterone.

Unlike other forms, in case of severe degree hirsutism, it was detected that calculated free testosterone has more diagnostic power than free testosterone level determined by ELISA immunoferment method.

It was revealed that the levels of calculated androgenic parameters and the concentration of sex hormone binding globulin is not correlated with the degree of hirsutism, which may be due to the fact that the degree of hirsutism depends not only on androgen concentrations in serum, but also on the sensitivity of hair follicles to the androgens.

The practical value of the work:

In practical terms the research results are very important, as they show that it is reasonable to determine calculated androgenic parameters such as calculated free testosterone, bioavailable testosterone, sex steroid binding globulin and free androgen index in order to determine mechanisms of hyperandrogenism development.

In practical terms it is also most important to establish the fact that in young women with hirsutism the calculated free testosterone, bioavailable testosterone, sex hormone binding globulin and free androgen index are more adequate alternative markers for evaluation of hyperandrogenism than free testosterone concentration only determined by ELISA immunoferment method.

თავი V

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Синдром инсулинрезистентности. (История вопроса, патогенез, подходы к лечению. Место производных бигуанидов (сиофора)). Сборник научных трудов. 2001. с.353-363.
2. Бутрова С.А. Синдром инсулинрезистентности при абдоминальном ожирении. Лечащий врач 1999, 7.
3. Богданова Е.А., Телуц А.В. / Гирсутизм у девушек и молодых женщин. 2002. Москва. Медпресс-информ.
4. Гилязутдинова З. Ш. Гилязутдинов И. А. Гирсутизм надпочечникового генеза. В кн: Бесплодие при нейроэндокринных синдромах и заболеваниях, Казань, 1998, стр. 286-296.
5. Дедов И.И. Патогенетические аспекты ожирения. // Ожирю и Метаб.-2004. № 1. с. 3-9.
6. Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная Эндокринология. 1998.
7. Левин Л. Болезни коры надпочечников. В кн.: Эндокринология (перевод с англ.) Под редакцией Лавина Н.М. 1999, стр. 175-205.
8. Магулария Т.Т. Характеристика гормональной функции надпочечников и яичников у женщин с гирсутизмом, дис.канд.мед.наук. М. 1993
9. Овсянникова И.Ю., Демидова Н.О., Фанченко В. и соавт. Метаболические нарушения у пациенток с хронической ановуляцией и гиперандрогенией. // Проблемы репродукции, 1999, №2, стр. 34-38.
10. Пищулин А.А., Бутов А.В., Удовиченко О.В. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза. // Проблемы репродукции 1999, №3, стр. 6-16.
11. Пищулин А.А., Андреева Е.Н., Карпова Е.А. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение М. РАМН, 2003.
12. Плохая А.А., Воронцов А.В., Новолодская Ю.В., Бутрова С.А., Дедов И.И. Антропометрические и гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении. Проблемы Эндокринологии. 2003. Т.49. №4. С.18-22.

13. Чернуха Г.Е. Гетерогенность гиперинсулинемии и ее роль в патогенезе СПКЯ. *Проблемы репродукции*. 2003, N5, с. 19-22;
14. Acien P., Quereda F., Matalli P., Villarroya E., Popez-Fernandez J.A., Acien M., Mauri M., Alfayate R. Insulin, androgens and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogenous group of disorders. *Fertil Steril*. 1999. Vol. 72. N1. 32-40.
15. Anderson D.C. Sex-hormone-binding globulin. *Clinical Endocrinology* 1974;3, 69-96.
16. Anderson KM., Liao S.: Selective retention of dihydrotestosterone by prostatic nuclei. *Nature* 219:277-279,1968.
17. Anderson S. Russel WD: Structural and biochemical properties of cloned and expressed human and rat 5 α -reductases. *Proc.Natl.Acad.Sci USA* 87:3640-3644,1990.
18. Aono T., Miyazaki M., Miyake A., Kinugasa T., Kurachi K., Matsumoto K. Responses of serum gonadotrophins to LH releasing hormone and estrogens in Japanese women with polycystic ovaries. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 85:840–84964.
19. Asuncion M., Calvo RM., San Millan JL., Sancho J., Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2434–2438.
20. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. Position statement criteria for defining polycystic ovary syndrome as predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91; 4237.
21. Azziz R., Carmina E., Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Rev Endocr*. 2000;21:347–62.
22. Azziz R., Sanchez LA., Knochenhauer ES., Moran C., Lazenby J., Stephens KC., Taylor K. et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:453–62.
23. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*, 2003; 9(6):505-14.
24. Barbieri RL. et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 73–80.
25. Barbieri RL. Hyperandrogenic disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33:640–654;
26. Barnes R.B., Rosenfield R.L., Burstein S., Ehrman D.A. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovarian syndrome.//*N Engl J Med* 1989.N12.p.359-365.
27. Baron JJ., Baron J., Differential diagnosis in girls between 15-19 years old. *Ginekologica Polska* 1993; 64, 267-269
28. Basil M., Hantagsh./ *Hirsutism. e-Medicine Dermatology*-June 30,2009.

29. Bayne EK., Flagan J., Einstein M., Ayala J., Chahg B., Azzolina B., et al. 1999 immunohistochemical localization of types 1 and 2 5 α -reduqtase in human scalp. *Br J Dermatol* 1999; 141:4810491.
30. Bergh C. et al. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993; 59: 323–33132;
31. Bernard M., Karnath. Signs of Hyperandrogenism in Women. *Hospital Physician* October 2008; p 25-30.
32. Birkeland K.I., Hanssen K.F., Torjesen P.A & Vaaler S. Level of sex hormone-binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 76; 275–278.
33. Bjoro T., Holmen J., Kruger O., Midthjell K., Hunstad K., Schreiner T. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000; 143:639–647.
34. Bonnet F., Balka B., Malecot J M., Picard P., Lange C., Fumeron F., Aubert R., et al. Sex hormone-binding globulin predicts the incidence of hyperglycemia in women: interactions with adiponectin levels. *European Journal of Endocrinology*. 2009; 161:81–85.
35. Bradley T., Azziz R.. An Update on Polycystic Ovary Syndrome. *Us Endocrine Disease* 2007; 84-86.
36. Burger H.G., Dudley E.C., Cui J., Dennerstein L., Hopper JL. A prospective study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition, *J Clin. Endocrinol Metab.* 2000;85:995-998.
37. Carmina E., Gonzales F., Chang L., Lobo R.A. Reassessment of adrenal androgen secretion in women with polycystic ovary syndrome.// *Obstet Gynecol* 1995; Sep. 85(6); 971-6.
38. Carmina E., Koyama T., Chang L., Stanczyk F.Z., Lobo RA. Does ethnicity influence prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J ObstetGynecol* 1992; 167:1807–1812.
39. Carmina E., Lobo RA. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *Am J Med* 2001; 111, 602-606.
40. Carmina E., Longo RA., Rini GB. Phenotypic variation on hyperandrogenic women influences the finding of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:2545-2549.

41. Carmina E., Rosato F., Janni E. et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2.
42. Chamberlain N.L., Driver ED., Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res.* 1994; 22:3181–6.
43. Chang R. et al. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: p. 897–903.
44. Cinti S. Anatomy of brown adipose tissue the Harlequin Concept // Ninth Int. Congress on Obesity. Sao Paulo. 2002; p.183.
45. Conway GS. et al. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 459–470.
46. Cross G., Danlowicz K., Kral M., Caufriez A., et al. // Sex hormone binding globulin decrease as a pathogenetic factor for hirsutism in adolescent girls. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68; 120-124.
47. Cupisti S., Dittrich R., Binder H., Kajaia N., I. Hoffmann T., et al. // Influence of body mass index on measured and calculated androgen parameters in adult women with hirsutism and PCOS. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115(6); 380-386.
48. Curran DR., Moore C., Huber T. Clinical inquiries. What is the best approach to the evaluation of hirsutism? *J FAM Pract* 2005; 54:465–7.
49. Dahan M. H & Goldstein J. Serum sex hormone binding globulin levels show too much variability to be used effectively as a screening marker for insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2006; 86 934–941.
50. De Simone M., Verrotti A., Iughetti L., Palumbo M., Farello G. et al. Increased visceral adipose tissue is associated with increased circulating insulin and decreased sex hormone binding globulin levels in massively obese adolescent girls. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:438–444.
51. De Ugarte CM., Woods Ks., Artolucci AA., Azziz A. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: towards a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1345-50.
52. Derksen J., Nagesser SK., Meinders AE., Haak HR., Van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994; 331:968–973.

53. Derman R.S. Androgen excess in women. // *Int J Steril Fertil Menopausal Stud.* 1996; Mar.-Apr.41(2):172-6.
54. Diamanti-Kandarakis E., Kauli CR., Bergiele AT., et al. A survey of polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4006 – 11.
55. Ding EL., Song Y., Malik VS & Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2006; 295 1288–1299.
56. Dobric I., Basta-Juzbasic A., Matesa-Greguric S. Acne, hirsutism and androgenic alopecia. // *Ligec Vjesh* 1996; Mar.118 Suppl 1:48-51.
57. Ducluzeau PH., Cousin P., Oisin EM. Bornet H., Vidal H. et al. / Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* 2008(8):3626–3631.
58. Dunaif A., Givens J. R., Haseltine F. P., Merriam G. R. *Polycystic Ovary Syndrome.* Black-well Scientific Publications: Oxford, 1992; p. 377–384.
59. Ehrmann DA., Rosenfield RL., Barnes RB., Brigell DF., Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;327:157-62.
60. El-Roeiy A. et al. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors IGF-I and II, the IGF and insulin receptors, and IGF-binding proteins-1-6 and the localization of their gene products in normal and polycystic ovary syndrome ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1488–1496;
61. Erenus M., Yucelten D., Gurbuz., et al. Comparison of spironolactone-oral contraceptive versus cyproterone acetate-estrogen regimens in treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1996; 66: 216-219.
62. Erhmann D.A., Cavaghan M.K., Imperial J., Sturis J., Rosenfield R.L., Polnsky K.S. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 1997; vol 82.p.524-530;
63. Ewing J.A., Rouse BA. Hirsutism, race and testosterone levels: comparison of East Asians and Euroamericans. *Hum Biol* 1978; 50:209–215.
64. Falsetti L., Rosina B., De Fusco D. Serum levels of 3alpha-androstanediol glucuronide in hirsute and non hirsute women. *Eur J Endocrinol* 1998;138:421–4.

65. Fassnacht M., Schlenz N., Schneider SB., Wudy SA., Allolio B., Arlt W. *Beyond adrenal and ovarian androgen generation: increased peripheral 5 alpha-reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2760–66.
66. Feranczi A., Garam M., Kiss E., Pekcu et al. *Screening for mutations of 21hydroxylase gene in Hungarian patients with congenital adrenal hyperplasia. // J Clin Endocrinol Metab* 1999; Jul. 84 (7):2365-72.
67. Ferriman D., Gallwey JD. *Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21; 1440-1447.
68. Ferriman D., Purdie AW. *The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsuties:a study of 467 patients. Postgrad Med J* 1983; 59:17–20;
69. Gambinieri A. *Flutamide and Metformin added to low-calorie diet in the treatment of obese women with PCOS// 9th International Congress of obesity-San Paulo, Brasil Int J Obesity* 2002.Vol.26, 81.
70. Garner PR. *The effect of body weight on menstrual function. Curr Probl Obstet Gynecol* 1984;7:4-10.
71. Genazzani AR., Pintor C., Corda R. *Plasma levels of gonadotropins, prolactin, thyroxine and adrenal and gonadal steroids in obese prepubertal girls. J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:974–979.
72. Gershagen, S., Lundwall, A., and Fernlund, P. *Characterization of the human sex hormone binding globulin (SHBG) gene and demonstration of two transcripts in both liver and testis. Nucleic Acids Research* 1989; 17, 9245-9258.
73. Giling-Smith C., Storey E.H., Rogers V., Franks S. *Evidence for a primary abnormality of thecall cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome //Clin Endocrinol.(Oxf)* 1997; vol.47.p.93-99.
74. Glinborg D., Henriksen EA., Andersen M., et al. *Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerantce tests in 340 caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis. Fertil Steril* 2004; 82:1570.
75. Golden SH., Ding J., Szklo M., Schmidt MI., Duncan BB., Dobs A. *Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women: the atherosclerosis risk in communities study. Am J Epidemiol* 2004; 160: 540–8.
76. Haffner SM., Valdez RA., Morales PA., Hazuda HP., Stern MP. *Decreased sex hormone binding globulin predicts non insulin dependent diabetes mellitus in women but not in men. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 77 56–60.;

77. Hammond GL. Potential functions of plasma steroid-binding proteins. *Trends Endocrinol Metab* 1995; 6:298–304.
78. Hogeveen KN., Cousin P., Dewailly D., Soudan B., Pugeat M., Hammond GL. Variations in the human sex hormone binding globulin (SHBG) gene associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest* 2002;109:973–981.
79. Hogeveen KN., Talikka M., Hammond GL. Human sex hormone-binding globulin promoter activity is influenced by a (TAAAA)_n repeat element within an Alu sequence. *J Biol Chem* 2001; 276: 36383–36390.
80. Huber-Buchhol MM, Carey DGP, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1470-4.
81. Hull MGR, Glazener C.M.A., Kelly NJ. Population study of causes, treatment and outcome of infertility. *BMJ* 1985; 127-34.
82. Huppert J., Chiodi M., Hillard PJ. Clinical and metabolic findings in adolescent females with hyperandrogenism. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2004; 17:103–8.
83. Hurt R., Hickey M., Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Obstet Gynecol* 2004; 18: 671-83.
84. Ibanez L., Potau N., Chacon P., Pascual C., Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia* 1998; 1:1057–1063.
85. Jamieson MA. Hirsutism investigations—what is appropriate? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001; 14:95–7.
86. Jayagopa IV., Kilpatrick E S., Jennings PE., Hepburn DA. The biological variation of testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) in polycystic ovarian syndrome: implications for SHBG as a surrogate marker of insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88:1528–1533.
87. Jonard S, Robert Y., Corter-Rudelli C., et al. Revising the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2005; 20 (10): 2893-8.
88. Kajaia N., Binder H., Dittrich R., Oppelt P., Flor B. Low sex hormone-binding globulin as a predictive marker for insulin resistance in women with hyperandrogenic syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2007;157 499–507.
89. Kato T., and Horton R. Studies of testosterone binding globulin. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1968; 28, 1160-1168.

90. Kelestimur F, Sahin H. Comparison of Diane 35 and Diane -35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1998;69:66-9.
91. Khan M.S., Knowles B.B., Aden D.P., and Rosner W. Secretion of testosterone-estradiol-binding globulin by a human hepatoma-derived cell line. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1981; 53, 448-449.
92. Knochenhauer ES., Key T., Kahsar-Miller M., Waggoner W., Boots LR., Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3078–3082.
93. Laredo S, Hannah ME, Casper R, Feig D, Leiter Rodgers CD. Polycystic ovary syndrome and insulin resistance: new approaches to management, including exercise. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2001; 23(4):306-12.
94. Lea O.A., Stoa K.F. The binding of testosterone to different serum proteins: a comparative study. *Journal of Steroid Biochemistry* 1972; 3, 409-419.
95. Lee HJ., Ha SJ., Lee JH., Kim JW., Kim HO., Whiting DA. Hair counts from scalp biopsy specimens in Asians. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:218–21.
96. Lemaitre GS., Predictors of Depression and Uncertainty in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: Hyperandrogenic Symptoms are Associated with Emotional Distress.
97. Livingstone C., Collison M. Review. Sex steroids and insulin resistance / Clinical science. 2002; 102, 151-166.
98. Lobo RA. et al. Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1983; 39: 674–678.
99. Longcope C. Androgen Metabolism In "Gynecology and Obstetrics" ed. by J.J.Sciarra, NY, 1993; 5(2): 1-13.
100. Merke DP., Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365:2125–36.
101. Minanni S.L., Marcondes J.A.M., Wajchenberg B.L., Cavaleiro A.M., Fortes M.A. et al. Analysis of gonadotropin pulsatility in hirsute women with normal menstrual cycles and in women with polycystic ovary syndrome. // *Fertil Steril* 1999.vol.71.p.675-683
102. Moghetti P., Castello R., Magnani CM., Tosi F., et al. Clinical and hormonal effects of the 5-alpha reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1115-1118.
103. Moran C., Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Fruzzetti F., Ibanez L., Knochenhauer ES. et al. 21-Hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1468–74.

104. Moran C., Tapia M., Hernandez E., Vazquez G., Garcia-Hernandez E., Bermudez JA. *Etiological review of hirsutism in 250 patients. Arch MedRes 1994; 25:311–314;*
105. Moran C., Tapia MC., Hernandez E., Vazquez G., Garsia-Hernandez E., Bermudez JA *Etiological review of hirsutism in 250 patients. Archives of Medical Research 1992; 25, 311-314.*
106. Morimoto I., Izumi M., Nagataki S., Iwasaki H., Hakariya S. *Free testosterone index: comparison with plasma free testosterone. Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi 1986; 62(7):797-806.*
107. Moro M. *Dofamine infusion increases ACTH and Cirtison secretion after metoclopramid administration in hyperprolactinemia women. // Gynecol Endocrinol Jun 1997; p.155-162.*
108. Mueller A., Cupusi S., Binder H., Hoffman I., Kiesewetter F., Beckmann MW, Ditrich R. *Endocrinological markers for assessment of hyperandrogenemia in hirsute women. Horm Res 2007;67(1):35-41.*
109. Mueller A., Ditrich R., Cupusti S., Beckmann MW., Binder H. *Is it necessary to measure free testosterone to assess hyperandrogenemia in women? The role of calculated free and bioavailable testosterone./ Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006 Apr;114(4):182-7.*
110. Nahuym R., Thong KJ. *Metabolic regulation of androgen production by human theca cells in vitro. Hum Reprod 1995; 10(1) p.78-81.*
111. Nelson VL. et al. *Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. Mol Endocrinol 1999; 13: 946–957;*
112. Nestler J.E. *Insulin regulation of human ovarian androgens. // Hum. Reprod. 1997. Vol. 12. Suppl. I P. 53-62.*
113. New MI. *Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(11):4205–14.*
114. Oriba H.A., Blackman J. *Biology of androgenic disorders in women. // J Am. Acad Dermatol 1994; Nov.,31(5):826-7.*
115. Penning TM., Jin Y., Steckelbroeck S., Rizner TL, Lewis M. *Structure—function of human 3 α -hydroxysteroid dehydrogenases: genes and proteins. Mol Cell Endocrinol 2004; 215:63–72.*
116. Pentilla T.L., Koskien P., Pentilla T.A., Anttila L., Irjala K. *Obesity regulates bioavailable testosterone levels in women with and without polycystic ovary syndrome // Fertil and Steril 1999; vol.71.p 457-461.*
117. Pintor C., Loche S., Faedda A., Fanni V., Nurchi AM., Corda R. *Adrenal androgens in obese boys before and after weight loss. Horm Metab Res 1984; 16:544–548.*

118. Poretsky L., Cataldo NA., Rosenwaks Z., Giudice LC. *The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. Endocr Rev* 1999; 20:535–582.
119. Pugeat M., Cousin P., Baret C., Lejeune H., Forest MG. *Sex hormone-binding globulin during puberty in normal and hyperandrogenic girls. J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:1277–1279.
120. Qiao FY., Lauritzen C. *Significance of sex hormone binding globulin and free androgen index in the estimation of androgenic cases. J Tongji Med Univ* 1990; 10(2): 124-8.
121. Quinkler M., Sinha B., Tomlinson JW., Bujalska IJ., Stewart PM., Arlt W. *Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity – a site-specific role for 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5. J Endocrinol.* 2004;183:331–42.
122. Reingold SB., Rosenfield RL. *The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. Arch Dermatol* 1987;123:209-1.
123. Richards RN, Meharg GE. *Electrolysis: observations from 13 years and 140,000 hours of experience. J Am Acad Dermatol* 1995; 33:662-6.
124. Rittmaster RS. *Hirsutism. Lancet* 1997; 349: 191–195; Schriock EA, Schriok ED. *Treatment of hirsutism. Clin Obstet Gynecol* 1991; 34:852-63.
125. Robae A.Al., Al-Zolibani A., Shobali H.A.Al., Aslam M., / *Acta Dermatoven APA Vol17, 2008,#3;*
126. Rosenbaum et. all *Electrophoretic evidence for the presence of an estrogen-binding beta globulin in human plasma. Journal of Clin Endoc & Metabolism* 1966; 26,1399-1403.
127. Rosenfield R.L. *Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome: lessons from ovarian stimulation studies // Rosenfield R.L.-Endocrinol Invest. -1998. Vol. 21. P. 567-579.*
128. Rosenfield R.L., Barnes R.B., Cara J.F., Lucky A.W., *Dysregulation of cytochrome P 450C 17 α as the cause of polycystic ovary syndrome. // Fertil Steril* 1990;vol 53, p.785-791.
129. Rosenfield RL. *Clinical practice. Hirsutism. N Engl J Med* 2005;353:2578.
130. Rosenfield RL. *Hirsutism and the variable response of the pilosebaceous unit to androgen. J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005;10(3):205–8; Reingold SB, Rosenfield RL. *The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. Arch Dermatol* 1987;123:209-12.
131. Rosner W. *The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone binding-globulin: recent advances. Endocr Rev* 1990;11:80–91;
132. Rosner W., Deakins S.M. *Testosterone-binding globulins in human plasma: studies on sex distribution and specificity. Journal of Clinical Investigation* 1968; 47, 2109-2116.

133. Ruutiainen K, Erkkola R, Gronroos MA and Irjala K. Influence of body mass index and age on the grade of hair growth in hirsute women of reproductive ages. *Fertil Steril* 1988; 50:260±265.
134. Siiteri P.K. et al. The serum transport of steroid hormones. *Recent Prog Horm Res* 1982; 38:457-510.
135. Silfen ME., Denburg MR., Manibo AM., Lobo RA., Jaffe R., et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4682–4688.
136. Souter I., Sanchez LA., Perez M., et al. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1914.
137. Sperling LC. Hair density in African Americans. *Arch Dermatol.* 1999;135:656–8.
138. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5th ed., Williams & Wilkins, 1994; 333.
139. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, Clair F, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:642-646.
140. Stein J.F., Leventhal M.I.; Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.// *Amer J Obstet Gynec* 1935; №1.p.181-191.
141. Tamura T., Kitawaki J., Yamamoto T. et al. Immunohistochemical localization of 17 α -hydroxylase c17-20lyase and aromatase cytochrome P450 in polycystic human ovaries. *J Endocrinol* 1999;.vol.139.p.504-509.
142. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–47.
143. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:15–30.
144. Thigpen AE., Silver RI., Guilleyard JM., Horton R. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 α -reductase isoenzyme expression. *J Clin Invest* 1992:903-910.
145. Thomas Reinehr., Gideon de Sousa., Christian Ludwig Roth., Werner A. Androgens before and after Weight Loss in Obese Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1990(10):5588–5595.
146. Toscano V., Balducci R., Bianchi P., Guglielmi R., Mangiantini A., Colonna LM., Sciarra F. Two different pathogenetic mechanisms play a role in acne and hirsutism. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1993; Nov;39(5):551-6.

147. Toscano V., Balducci R., Bianchi P., Guglielmi R., Mangiantini A., Sciarra F. Steroidal and non-steroidal factors in plasma sex hormone binding globulin regulation. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 1992; 43, 431-437.
148. Trakakis E., Laggas D., Salamalekis E., Creatsas G. 21-Hydroxylase deficiency: from molecular genetics to clinical presentation. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(2):187-92.
149. Van Der Vange N, Blankenstein MA, Kloosterboer HJ, Haspels AA, Thijssen JHH. Effects of seven low doses combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin, corticosteroid binding globulin, total and free testosterone. *Contraception* 1990; 41:345-9.
150. Venturoli S., Marescalchi O, Colombo FM., Ravaioli B., Bagnoli A., et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketokonazole and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1304-1310.
151. Vermeulen A. Physiology of the testosterone-binding globulin in man. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1988; 538, 103-111.
152. Vermeulen A., Kaufman JM. Diagnosis of hypogonadism in the aging male. *Aging male* 2002; 5(3):170-6.
153. Vermeulen A., Verdonck, L. Studies on the binding of testosterone to human plasma. *Steroids* 1968; 11,609-635.
154. Von Shoultz B., Calstrom K. On the regulation of sex-hormone binding globulin. A challenge of old dogma and outlines of an alternative mechanism. *J Steroid Biochem* 1989; 32, 327±334.
155. Wabitsch M., Hauner H., Heinze E., Böckmann A., Benz R., Meyer H., Teller W. Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:346-3475.
156. Wheeland RG. Laser assisted hair removal. *Dermatol Clin* 1997; 469-77.
157. Wickenheisser JK et al. Human ovarian theca cells in culture. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 65-71.
158. Willis D., Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 3788-3790.
159. Winters S.J., Talbott E. et al. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome, *Fertil. Steril.*, 2000, 73(4): 724-29.)
160. Witchel SF. Hyperandrogenism in adolescents. *Adolescent Medicine*. 2002;13(1):89-99.

161.Yyldyz BO. *Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. Best Pract Res Clin Endocrinolo Metab* 2006;20:167–76.

162.Zargar AH., Wani AI., Masoodi SR., Laway BA., Bashir MI., Salahuddin M. *Epidemiologic and etiologic aspects of hirsutism in Kashmiri women in the Indian subcontinent. Fertil Steril* 2002, 77:674–678.

დანართი

სურათი 1. საშუალო სიმძიმის ჰირსუტიზმი პაციენტის მკერდზე



სურათი 2. მძიმე ჰირსუტიზმი პაციენტის მკერდზე და კისერზე



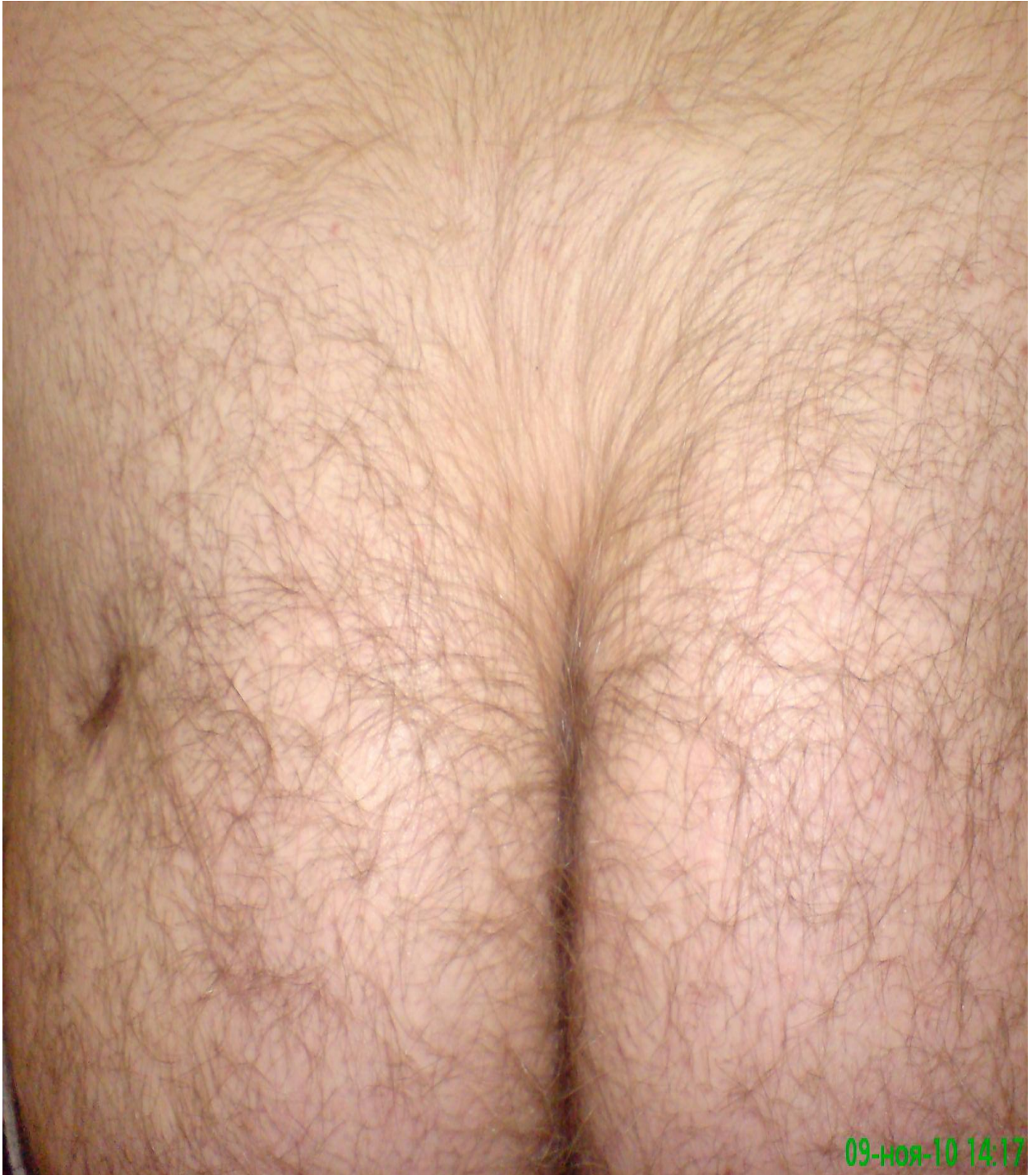
სურათი 3. მძიმე ჰირსუტიზმი პაციენტის სახეზე და კისერზე



სურათი 4. მძიმე ჰირსუტიზმი პაციენტის სახეზე



სურათი 5. მძიმე ჰირსუტიზმი პაციენტის ღუნდულოებზე



სურათი 6. მძიმე ჰირსუტიზმი პაციენტის მუცელზე

