

А.Г. Резников, член-корреспондент НАН и НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий отделом эндокринологии репродукции и адаптации ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Патофизиологические и фармакотерапевтические аспекты гиперандрогенных состояний у женщин



А.Г. Резников

Патогенез, клинические проявления и вопросы диагностики гиперандрогенных состояний

Клинически манифестированные или скрытые гиперандрогенные состояния разной степени выраженности встречаются у 10-15% женщин репродуктивного возраста, то есть относятся к одним из самых распространенных эндокринных нарушений. Они являются яркой иллюстрацией того, как нарушения одного из звеньев гормонального гомеостаза могут привести к множественным клиническим проявлениям. И это не случайно, потому что мужские половые гормоны, столь необходимые женскому организму, проявляют плейотропную физиологическую активность. Помимо того, что андрогены являются незаменимым субстратом для синтеза женских половых гормонов - эстрогенов, они вовлечены во многие процессы жизнедеятельности. Доказана их высокая антиэстрогенная, утеротропная, антигонадротропная активность, способность стимулировать анаболизм белков, эритропоэз, секреторную функцию сальных желез, рост волос в зонах, связанных с половой принадлежностью, причастность к формированию либидо у женщин и т.д. Именно поэтому в результате избыточного влияния андрогенов на женский организм возникают заболевания гинекологического, онкологического, дерматологического, сердечно-сосудистого, метаболического характера.

Функциональная, то есть не связанная с гормонально-активными опухолями яичников и надпочечных желез, гиперандрогения признана ведущим фактором патогенеза синдрома поликистозных яичников (СПКЯ, встречается у 5-7% женщин репродуктивного возраста), гипертрихоза, идиопатического гирсутизма, акне, себореи, андрогенетической алопеции. Частота различных клинических проявлений и осложнений СПКЯ приведена в таблице 1. Следует также помнить, что гиперандрогения сопряжена с повышенным риском возникновения синдрома инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа - в 7 раз, сердечно-сосудистой патологии (инфаркта миокарда, артериальной гипертензии) - в 4-7 раз, а также ожирения, рака матки и яичников.

По степени убывания андрогенной активности основные андрогенные стероиды располагаются следующим образом:

Симптом	Частота, %
Олиго/аменорея	50-100
Бесплодие (ановуляция)	55-75
Гирсутизм	60-90
Акне	15-25
Алопеция	5
Ожирение	40-60
Инсулинорезистентность (гиперинсулинемия)	50-70 (при ожирении) 30 (без ожирения)
УЗИ-признаки поликистоза Acanthosis nigricans	75
Повышенное соотношение ЛГ/ФСГ	5-10 34-60
Повышение уровня андрогенов в крови, в т.ч. тестостерона общего	60-81 33-81
тестостерона свободного	70
дегидроэпиандростерона	27-38

Примечание: Приведенные данные варьируют у различных авторов.
ЛГ - лютеинизирующий гормон, ФСГ - фолликулостимулирующий гормон.

дигидротестостерон → тестостерон → андростендион → дегидроэпи(изо)андростерон. В спектре секретируемых андрогенов у женщин преобладает андростендион, причем яичники и кора надпочечников синтезируют равное количество (по 50%) этого стероида. Что касается тестостерона, то приблизительно по 25% его количества секретируют яичники и надпочечные железы, а остальные 50% образуются в периферических тканях (печень, легкие, кожа, жировая ткань и др.) из циркулирующего в крови андростендиона. В этих же тканях, особенно в печени и придатках кожи происходит превращение тестостерона в его активный метаболит - дигидротестостерон. 90% дегидроэпиандростерона секретирует кора надпочечников, а 10% - яичники.

С учетом того, что основными продуцентами андрогенов являются яичники (teca interna фолликулов, интерстициальные клетки) и кора надпочечных желез (сетчатая зона), различают овариальную и надпочечниковую гиперандрогению.

Последняя форма чаще всего связана с врожденным дефицитом 21-гидроксилазы стероидов, вследствие чего кортизол синтезируется в недостаточном количестве. В результате этого растормаживается секреция кортикотропина гипофизом и возникает гиперстимуляция коры надпочечников, ведущая к ее гиперплазии. В тяжелых случаях отмечается вирильная форма аденогенитального синдрома с присущими ему вторичными мужскими половыми признаками - огрубением голоса, избыточным оволосением по мужскому типу, гипертрофией клитора и мышц, недоразвитием молочных желез. Таким образом, функциональная гиперандрогения надпочечникового генеза является кортикотропинзависимой.

Что касается гиперпродукции андрогенов яичниками, чаще всего при СПКЯ, то она зависит от их гиперстимуляции лютеинизирующим гормоном гипофиза, а также, по последним данным, инсулином и инсулиноподобным фактором роста. Выраженная вирилизация имеет место при гипертрихозе и синдроме HAIRAN (субтип СПКЯ, англ. - Hyperandrogenic Insulin Resistant Acanthosis Nigricans). Встречаются и смешанные формы, когда обе железы - яичники и надпочечники - секретируют андрогены в избыточном количестве. Идиопатическая гиперандрогения, при которой не удается выявить отклонений гормонального статуса, скорее всего, является стертой формой гиперандрогении овариального генеза, хотя не исключен «периферический» вариант, например нарушение метаболизма тестостерона в коже или комплексирования андрогенов с белками плазмы крови.

Роль наследственного фактора в возникновении гиперандрогенных состояний не вызывает сомнений. В медицинской литературе описано немало случаев генетической предрасположенности к СПКЯ и другим андрогензависимым заболеваниям, сходным с ним по клинической картине. Особенно высок риск при наличии данной патологии у матери и сестер. Важную роль в реализации патологической наследственности играют вредные факторы окружающей среды, стресс и др.

Регуляция процессов, зависящих от андрогенов, осуществляется на нескольких уровнях:

- секреция гипофизарных гормонов - гонадотропных и кортикотропина;

- синтез и секреция андрогенов яичниками, надпочечниками и периферическими тканями;

- комплексирование андрогенов с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС, тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин), в плазме крови (биологической активностью обладает только свободная, то есть не связанная с белками плазмы, фракция гормона);

- метаболизм андрогенов в печени и других органах и тканях;

- выведение андрогенов и их метаболитов из организма.

В соответствии с этим в патогенезе гиперандрогенных состояний различают несколько механизмов, «работающих» самостоятельно или в разных сочетаниях друг с другом:

• Нарушение гипоталамо-гипофизарной регуляции функции яичников: гиперсекреция ЛГ или увеличение соотношения ЛГ/ФСГ.

• Нарушение гипоталамо-гипофизарной регуляции функции коры надпочечных желез: гиперсекреция кортикотропина, чаще всего обусловленная дефектом синтеза кортизола.

• Увеличение синтеза (секреции) андрогенных стероидов в яичниках и/или коре надпочечных желез.

• Низкая концентрация в крови ГСПС, вследствие чего уровень в крови свободного тестостерона или андростендиона повышается в 2-3 раза - с 1% до 2-3% от общей концентрации.

• Повышение количества клеточных рецепторов андрогенов в придатках кожи (сальные железы), что ведет к гиперсекреции кожного сала и нарушению дренирования протоков сальных желез вследствие их гиперкератинизации и проявляется обычно в виде угрей (акне), себореи.

• Нарушение функционального метаболизма андрогенов в придатках кожи (волосяные фолликулы) в результате повышения активности фермента 5α-редуктазы, превращающего тестостерон в высокоактивный 5α-дигидротестостерон, и других ферментов. При этом обычно наблюдаются гирсутизм и андрогенетическая алопеция.

• Нарушение инактивации андрогенов в печени и их элиминации из организма (например, при алкогольном циррозе печени).

Таким образом, очевидно, что гиперандрогенные состояния могут возникать на фоне нормальной секреции андрогенов и их содержания в крови, что имеет место в действительности и затрудняет их диагностику.

Например, в рутинной практике эндокринолога или гинеколога затруднительно обнаружить нарушение рецепции андрогенов в коже при идиопатическом гирсутизме, хотя такие методы существуют. В нашем отделе был разработан соответствующий метод, основанный на измерении поглощения радиоактивного тестостерона минибиоптатами кожи лобковой области in vitro.

Хотя гиперандрогения считается ведущим патогенетическим фактором поликистоза яичников, ученые уже давно пришли к выводу, что нельзя ставить знак равенства между этим состоянием, сопровождающим ряд эндокринопатий, и первичным СПКЯ (синдром Штейна-Левенталя). К таким эндокринопатиям относятся гипотиреоз, акромегалия, гиперпролактинемия, болезнь и синдром Иценко-Кушинга, врожденная гиперплазия коры надпочечных желез, нейроэндокринное ожирение, гипоталамо-

гипофизарные нарушения с гонадотропной дисфункцией, нервная анорексия, сахарный диабет 2 типа. Иногда эти эндокринопатии характеризуются стертой клинической симптоматикой, которая маскируется выдвигающимися на первый план поликистозом. Поликистоз яичников может иметь ятрогенную природу, например, при длительном приеме кортикостероидов или таких препаратов, как анаболические стероиды, даназол.

В результате соматогенетического исследования с синдромологическим анализом доктор медицинских наук С.С. Попова (г. Харьков) помимо классического СПКЯ выделила семь симптомокомплексов с вторичным поликистозом яичников, пять из которых (64% обследованных пациентов) отнесены к генетически детерминированным заболеваниям. В частности, представляют большой интерес два варианта симптомокомплекса гиперкортицизма с нейрокутанними проявлениями. Генетическую природу имеет и поликистоз яичников, сопровождающий неклассическую форму врожденной дисфункции коры надпочечных желез. Клинический диагноз может быть установлен при наличии триады проявлений соединительнотканной дисплазии: арахнодактилии, генерализованной гипермобильности суставов и гиперэластичности кожи.

Поэтому многие специалисты считают, что диагноз СПКЯ является диагнозом исключения других гиперандрогенных состояний, характеризующихся похожими фенотипами, так что в общей структуре поликистоза яичников классический СПКЯ занимает около 16%. Следует также иметь в виду, что поликистоз яичников и хроническая ановуляция встречаются и при отсутствии клинических и биохимических проявлений гиперандрогении.

Согласно совместному Роттердамскому консенсусу по СПКЯ Европейского общества репродукции человека и эмбриологии и Американского общества репродуктивной медицины (2003), а также Украинскому междисциплинарному консенсусу по гиперандрогенным состояниям в акушерско-гинекологической практике (2007) при условии исключения других гиперандрогенных состояний диагноз СПКЯ требует наличия по меньшей мере двух из следующих трех симптомов:

- хроническая олиго/ановуляция;
- поликистоз яичников, выявленный при УЗИ;
- клинические или биохимические признаки гиперандрогении.

Некоторые специалисты считают, что последний критерий является обязательным для диагноза классического СПКЯ.

Различные сочетания перечисленных симптомов обуславливают разные фенотипы СПКЯ, среди которых есть и фенотип, характеризующийся сохранением овуляторных циклов. Для классического СПКЯ типичным является сочетание гиперандрогении с хронической олиго/ановуляцией. На долю классического СПКЯ, овуляторного варианта СПКЯ и идиопатической гиперандрогении (идиопатический гирсутизм и др.) приходится около 90% всей гиперандрогенной патологии.

Нередко симптомы СПКЯ наблюдаются уже в подростковом возрасте, особенно