

И.Б. МАНУХИН, М.А. ГЕВОРКЯН, Е.И. МАНУХИНА

ГИПЕРАНДРОГЕННЫЕ СИНДРОМЫ В ГИНЕКОЛОГИИ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	5
Список сокращений и условных обозначений	7
Введение	9
1. Физиология роста волос и функционирования сальных желез на андрогензависимых областях тела	12
2. Механизмы формирования андрогензависимых дерматопатий	14
3. Синдром поликистозных яичников	18
3.1. Этиопатогенез.....	18
3.2. Механизмы гиперандрогении при синдроме поликистозных яичников.....	21
4. Хроническая ановуляция (ановуляторное бесплодие).....	29
4.1. Клиническая картина.....	30
4.2. Методы исследования	38
4.3. Лечение пациенток с синдромом поликистозных яичников	44
4.4. Лечение бесплодия	46
4.5. Комбинированные схемы стимуляции овуляции	48
4.6. Клинические примеры.....	53
4.7. Список рекомендуемой литературы	54
5. Метаболический синдром	56
5.1. Патогенез.....	59
5.2. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система	60
5.3. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система	63
5.4. Клиническая картина	66
5.5. Менструальная и генеративная функции	66
5.6. Диагностика	68
5.7. Лечение.....	71
5.8. Медикаментозная терапия	74
5.9. Клинические примеры.....	80
5.10. Список рекомендуемой литературы	82
6. Врожденная дисфункция коры надпочечников	83
6.1. Патогенез.....	83
6.2. Классическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников	84
6.3. Пубертатная форма врожденной дисфункции коры надпочечников	85
6.4. Постпубертатная неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников	86

6.5. Диагностика	86
6.6. Дифференциальная диагностика	88
6.7. Лечение.	89
6.8. Клинические примеры.	91
6.9. Список рекомендуемой литературы	93
7. Лечение пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями.	95
7.1. Подавление синтеза андрогенов в яичниках. Комбинированные оральные контрацептивы.	96
7.2. Блокада периферического действия андрогенов	99
7.3. Ингибиторы фермента 5- α -редуктазы	102
7.4. Дополнительная терапия гирсутизма.	103
7.5. Список рекомендуемой литературы	105
Приложение	107
Основные методы исследования	107
Функциональные пробы.	107
Методы определения овариального резерва.	108

3. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Синдром поликистозных яичников (**СПКЯ**) — гетерогенное заболевание, характеризующееся овариальной ГА, ИР и вариацией следующих признаков:

- хроническая ановуляция;
- ГА;
- абдоминальное ожирение;
- эхографические признаки ПКЯ.

У некоторых пациенток можно наблюдать абдоминальное ожирение. При этом чрезвычайно важный клинический акцент необходимо сделать на том, что ожирение — частая, но *не обязательная* составляющая клинической картины СПКЯ, поскольку на сегодня примерно половина пациенток имеют нормальную массу тела. Кроме того, если ранее полагали, что для СПКЯ характерна ановуляция, то в последние годы отмечается так называемые овулирующие СПКЯ у женщин с нормальной массой тела.

СПКЯ — одна из наиболее частых причин нарушения менструальной и генеративной функций. Частота составляет от 4 до 6% в популяции, 20–25% — среди причин женского бесплодия, 70–75% — в структуре ановуляторного бесплодия, 65–70% — среди причин андрогензависимых дерматопатий, по нашим данным, до 80–85% — по данным Valen.

3.1. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Врожденная **генетическая** обусловленность СПКЯ отмечена примерно у 79% женщин, у остальных 21% присутствуют **эпигенетические**, то есть внешние факторы.

В пользу ведущей роли наследственности свидетельствует семейный характер заболевания. Принципы наследования СПКЯ пока до конца не изучены, по всей видимости, синдром имеет полигенную природу (примерно 241 ген).

На долю эпи- и онтогенетических факторов приходится пятая часть всех случаев заболевания. Иногда это происходит еще внутриутробно вследствие неблагоприятных экологических факторов, микронутриентного дефицита, в частности дефицита фолатов. Одним из важных эпигенетических факторов риска являются системная воспалительная реакция и висцеральное ожирение.

Эпигенетические факторы способствуют экспрессии генов, которые повышают чувствительность стероидогенных структур яичников к инсулину. В результате тека-клетки фолликулов отвечают повышением ЛГ-зависимого синтеза андрогенов, что приводит к ГА и висцеральному ожирению.

Со времен классической публикации Штейна и Левентала (1935) предложено много различных гипотез патогенеза, но ни одна из них не раскрыла до конца причин возникновения сложных эндокринных и метаболических нарушений.

На сегодня изучены следующие механизмы повышенной продукции андрогенов (рис. 1).

- Генетические факторы — дисрегуляция ключевого цитохрома P450c17, активирующего фермент 17,20-лиазу, участвующих в биосинтезе андрогенов в тека-клетках фолликулов яичников.
- Повышенный уровень базальной секреции ЛГ.
- Гиперреакция тека-клеток на нормальные уровни в крови ЛГ, поскольку не у всех пациенток отмечаются повышенные концентрации ЛГ.
- ИР и, как следствие, гиперинсулинемия.
- Внегонадный синтез андрогенов в жировой ткани.
- Присутствие у 35% пациенток с нормальной массой тела сопутствующей надпочечниковой ГА.
- Повышение у 70–80% пациенток с ожирением продукции надпочечниковых андрогенов и кортизола за счет активации оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники».



Рис. 1. Механизмы гиперандрогении при синдроме поликистозных яичников

- ИР, ведущая к снижению продукции ГСПС и, таким образом, к повышению биоактивности свободных фракций тестостерона.
- Продуцирование стромой ПКЯ большого количества андрогенов.
- Повышение в тека-клетках атретичных фолликулов синтеза андрогенов, которые (местно) способствуют прогрессированию процесса атрезии фолликулов, увеличению объема яичников на счет стромы, утолщению белочной оболочки (см. рис. 1).

Патогенез СПКЯ изучали более 100 лет. Обобщая все имеющиеся теории, можно предложить следующие схемы.

Dewaly и соавт. в 1992 г. отметили, что раз заболевание манифестирует с возраста менархе, возможно, физиологические особенности периода пубертата играют важную роль в формировании СПКЯ. В самом деле, физиология пубертата характеризуется ИР. В свою очередь, ИР возникает в результате повышенной секреции гормона роста. Супрафизиологические концентрации инсулина в пубертатном периоде необходимы для физического развития. Инсулин в норме особой роли в стероидогенезе и фолликулогенезе не играет, но в избыточной концентрации способствует повышению синтеза ЛГ в гонадотрофах передней доли гипофиза и гиперсекреции андрогенов в тека-клетках фолликулов. После окончания периода полового развития продукция гормона роста снижается и, соответственно, нормализуется уровень инсулина. При воздействии генетических и эпигенетических (внешних) факторов ИР сохраняется. У пациенток с висцеральным ожирением степень ИР выше, чем у их овулирующих сверстниц. Схематично патогенез СПКЯ представлен на рис. 2.

Сопутствующая надпочечниковая ГА отмечена многими исследователями примерно у 50% пациенток с СПКЯ. При нормальной массе тела (около 35% пациенток) причина повышенной продукции андрогенов в надпочечниках наиболее вероятно генетически обусловлена дисрегуляцией цитохрома P450c17. На это косвенно указывают отсутствие нейропсихических симптомов в клинической картине и частота перенесенных заболеваний, которая не выше, чем в популяции.

У пациенток с ожирением (75–80%) повышенная продукция андрогенов коррелирует с повышенной секрецией кортизола. Клинически на активацию оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» указывает гамма диэнцефальных симптомов и высокий инфекционный индекс в анамнезе.

Надо отметить, что повышенные уровни 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) меньше скрининговых значений отмечаются при НК-ВДКН (2 и 2,5 нг/мл). R. Azziz и соавт. (2007) предлагают устанавливать диа-

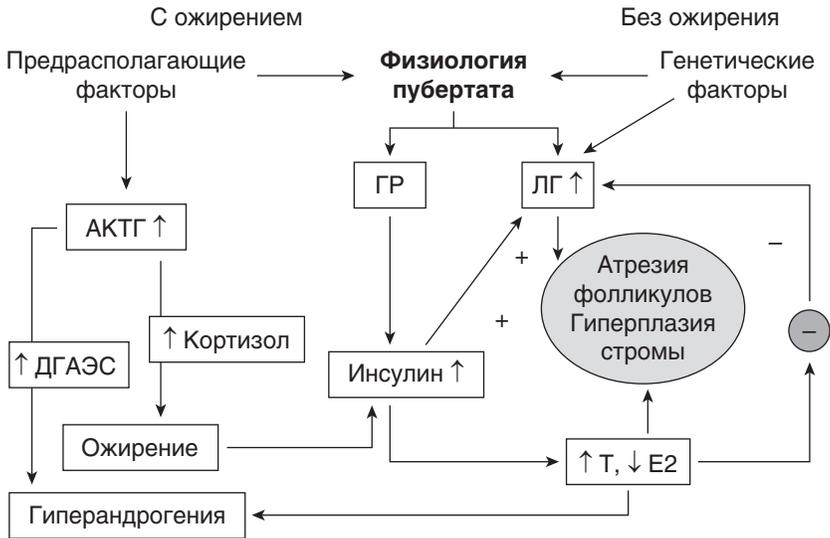


Рис. 2. Патогенез синдрома поликистозных яичников при гиперинсулинемии (теория центрального гнезда). Здесь и далее: ДГЭС — дегидро-эпиандростерона сульфат; АКТГ — аденокортикотропный гормон; Т — тестостерон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; E2 — эстрадиол; ГР — гормон роста

гноз НК-ВДКН при уровне 17-ОНП выше 2 нг/мл и проведении пробы с АКТГ. В наших исследованиях (Манухина Е.И., Геворкян М.А., 2011) предлагаем уровень 17-ОНП для СПКЯ менее 2,5 нг/мл. Значение 17-ОНП более 2,5 нг/мл характерно для НК-ВДКН.

3.2. МЕХАНИЗМЫ ГИПЕРАНДРОГАМИИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

- **Повышение уровня ЛГ** в результате нарушения циклического ритма выделения гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ), формирующегося в пубертатном возрасте, в период становления функции репродуктивной системы. Возможной причиной являются генетические факторы. Важная роль отводится нейроинфекциям, в частности тонзиллогенной. В результате нарушается нейроэндокринный контроль секреции ГнРГ. Известно, что период полового созревания является критическим в жизни девочки; на его фоне

генетические и эпигенетические (средовые) факторы способствуют манифестации различных нейроэндокринных синдромов.

Гиперстимуляция ЛГ нарушает фолликулогенез в яичниках; формируется кистозная атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток, стромы и увеличением синтеза андрогенов. В результате относительного дефицита ФСГ, необходимого для экспрессии цитохрома P450-аром, активирующего синтез фермента 17,20-лиазы для метаболизма андрогенов в эстрогены, происходит накопление андрогенов и дефицит эстрадиола. По механизмам отрицательной обратной связи уменьшение уровня эстрадиола в крови стимулирует синтез и выделение ЛГ, что приводит к повышению базального уровня ЛГ, то есть к хронической гиперсекреции ЛГ.

Однако повышенные концентрации ЛГ отмечены только у 55–60% пациенток, соотношение ЛГ/ФСГ более 2,5 наблюдается у 65% пациенток с СПКЯ, по нашим данным; по результатам исследований Valen — до 85% при соотношении ЛГ/ФСГ более 2, что, на наш взгляд, более правомерно. Показано, что имеется гиперреакция тека-клеток ПКЯ на нормальные уровни ЛГ, что проявляется гиперпродукцией 17-ОНП — предшественника андрогенов.

Одной из причин нарушения синтеза ГнРГ и, соответственно, ЛГ считают действие эндогенных опиатов, в частности β-эндорфина; при СПКЯ содержание этого нейропептида повышено. Нарушение секреции β-эндорфина является одной из причин гиперпролактинемии, часто сопровождающей СПКЯ.

- Важным механизмом ГА является часто сопутствующая СПКЯ **ИР** — уменьшение утилизации глюкозы периферическими тканями, в частности скелетной мускулатурой и жировой тканью. В результате возникает компенсаторная гиперинсулинемия.

Причины ИР у пациенток с СПКЯ до конца не изучены, но представляются многофакторными. Важная роль отводится генетическим факторам и изменению метаболизма инсулина в печени. Кроме того, андрогены изменяют структуру мышечной ткани в сторону превалирования мышечных волокон II типа, менее чувствительных к инсулину, что обуславливает ИР. Сопутствующее ожирение, чаще висцеральное, усугубляет имеющиеся нарушения чувствительности к инсулину, повышая его уровень и оказывая синергичный эффект. Действие инсулина реализуется не только через инсулиновые рецепторы, но и через рецепторы к инсулиноподобному фактору роста (ИФР). Инсулин и ИФР-1 способствуют усилению ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в тека-клетках фолликулов. Более 95% тестостерона и эстрадиола

связаны с ГСПС. Ранее полагали, что продукция ГСПС регулируется концентрацией в крови эстрадиола: снижение его уровня усиливает клиренс ГСПС в печени, то есть снижение его концентрации в крови. Однако показано, что именно инсулин в большей степени регулирует продукцию ГСПС. При гиперинсулинемии синтез ГСПС снижается, что приводит к повышению концентраций свободных фракций как тестостерона, так и эстрадиола. Кроме того, инсулин подавляет продукцию протеинов, связывающих ИФР-1 (ИФР-СП), повышая их биологическую активность, следовательно, и синтез андрогенов в яичниках. Влияя непосредственно на гонадотрофы гипофиза, инсулин повышает секрецию ЛГ.

- Из экстраовариальных факторов важная роль в ГА принадлежит **жировой ткани**, которая является местом внегонадного синтеза половых стероидов. Этот процесс имеет автономный характер, не зависит от гонадотропной стимуляции. Причем отмечена положительная корреляция между ИМТ и содержанием в крови тестостерона. Таким образом, жировая ткань является источником андрогенов и эстрогенов (в основном эстрона) внегонадного происхождения.

Одной из причин висцерального ожирения является нарушение нейроэндокринного контроля гипоталамических центров, ответственных за пищевое поведение. Те же механизмы ответственны за повышение синтеза кортиколиберина, АКТГ и, как следствие, активацию стероидогенной функции коры надпочечников. В результате повышается продукция не только адренальных андрогенов, но и кортизола, усугубляющего имеющиеся метаболические нарушения, распределение жировой ткани по висцеральному типу.

- Гиперпродукцию андрогенов в яичниках при СПКЯ с нормальной массой тела и надпочечниковой ГА можно объяснить **генетически детерминированной дисрегуляцией цитохрома P450c17** — ключевого фермента в синтезе андрогенов как в яичниках, так и в надпочечниках. В связи с этим была выдвинута гипотеза об общности и генетической детерминанте формирования овариальной, надпочечниковой ГА и ИР у определенной группы пациенток с СПКЯ при нормальной массе тела.

Интерес исследователей направлен на изучение роли местных овариальных факторов, регулирующих процесс фолликулогенеза и биосинтеза андрогенов аутопаракринным действием на уровне клеточного метаболизма. В частности, показана роль апоптоза (или запрограммированной гибели клетки) — важного физиологического процесса,

необходимого для поддержания постоянного клеточного состава органов и тканей. В физиологии репродуктивной системы под влиянием апоптоза происходит постоянный процесс атрезии фолликулов. Полагают, что формирование СПКЯ может быть результатом дисбаланса между процессами пролиферации клеток и апоптозом. Кроме того, имеются убедительные данные о генетически детерминированной дисрегуляции цитохрома P450c17 — ключевого фермента в биосинтезе овариальных и надпочечниковых андрогенов, что объясняет часто сопутствующую СПКЯ гиперпродукцию андрогенов в надпочечниках. В настоящее время предполагается аутосомно-доминантный тип наследования СПКЯ. Приоритет отдается генам, связанным с фолликуло- и стероидогенезом.

Таким образом, единой гипотезы патогенеза пока нет, а кардинальными признаками СПКЯ является овариальная ГА.

Напомним основные механизмы стероидогенеза в яичниках. Синтез андрогенов происходит в тека-клетках фолликулов и в строме. Основными регуляторами синтеза андрогенов являются ЛГ, ИФР-1, цитохром P450c17 — ключевой в биосинтезе андрогенов не только в яичниках, но и в надпочечниках. В метаболизме андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (эстрадиол и эстрон) — так называемый процесс ароматизации андрогенов — участвует цитохром P450-арома. Синтез этого фермента регулируется ФСГ.

Таким образом, формируется ГА функционального яичникового генеза, которая вторично нарушает функцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и, соответственно, фолликулогенез и овариальную функцию.

В последние десятилетия интерес исследователей привлекают **метаболические нарушения**, приводящие к ИР и, как следствие, к гиперинсулинемии в патофизиологии СПКЯ.

Впервые о сочетании ГА и ИР при СПКЯ было сообщено J. Burghen и соавт. в 1980 г. Это способствовало развитию гипотезы о том, что ожирение и гиперинсулинемия могут играть основную роль в патогенезе СПКЯ у инсулинорезистентных пациенток. Однако умеренная гиперинсулинемия отмечается также и у пациенток с нормальной массой тела. ИР отмечена у большинства пациенток независимо от массы тела, но не у всех, поэтому считать, что гиперинсулинемия играет решающую роль в патофизиологии СПКЯ, неправомерно.

Важную роль в патогенезе СПКЯ играет абсолютная или относительная гиперинсулинемия: периферическая ИР с нормальной чувствительностью яичников либо нормоинсулинемия с повышен-

ной реакцией овариальных рецепторов на этот гормон. У пациенток с СПКЯ ИР выявляют в 2–3 раза чаще, чем в популяции (40–70%), причем как у женщин с ожирением, так и при нормальной массе тела.

Под влиянием **инсулина** у больных СПКЯ возрастает выработка **тестостерона** тека-клетками яичников. По всей видимости, существуют гены, которые под влиянием эпигенетических факторов способствуют повышению чувствительности тека-клеток яичников к инсулину. Инсулин совместно с ЛГ напрямую действует на сверхчувствительные к нему тека-клетки яичников и повышает синтез андрогенов.

Среди других факторов, снижающих секрецию ГСПС, можно назвать ожирение, а также повышенную секрецию глюкокортикоидов и различных факторов роста. Напротив, тироксин и эстрогены имеют обратный эффект, при этом у эстрогенов он может быть терапевтическим для женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

При ИР нарушается утилизация глюкозы периферическими тканями (прежде всего мышцами), что приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая поддерживает нормальный уровень глюкозы в крови (рис. 3). Если же гиперфункции β -клеток поджелудочной железы не в состоянии поддерживать нормогликемию, возникает состояние относительной недостаточности инсулина, что клинически проявляется гипергликемией, то есть нарушением толерантности к глюкозе и развитием сахарного диабета (СД) 2-го типа. Именно

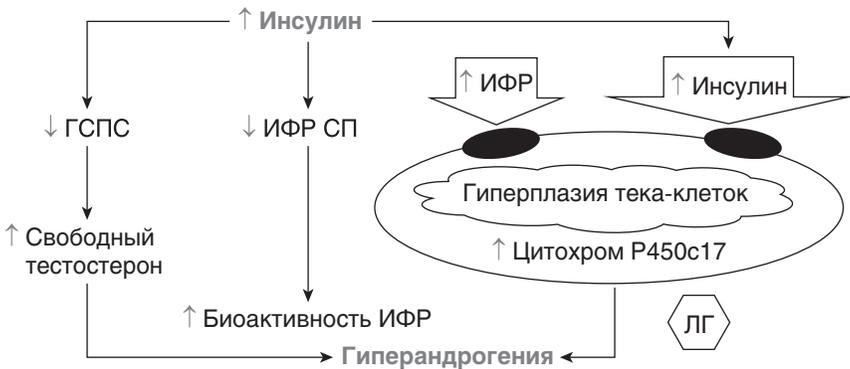


Рис. 3. Роль инсулина в патофизиологии гиперандрогении при синдроме поликистозных яичников. Здесь и далее: ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ГСПС — глобулины, связывающие половые стероиды; ИФР СП — протеины, связывающие ИФР

поэтому ранним проявлением ИР будет повышение стимулированного глюкозой уровня инсулина. В дальнейшем повышаются базальные концентрации инсулина и стимулированные уровни глюкозы через 2 ч после приема 75 г декстрозы (Глюкозы*) (оральный глюкозотолерантный тест — ОГТТ).

Риск венозных **тромбоэмболических** осложнений у женщин с СПКЯ значительно повышен, что подтверждают результаты крупного исследования, охватившего 90 тыс. пациенток в США, — более чем у половины был данный диагноз.

Исследования, продолжавшиеся 9 лет, дали возможность убедиться в том, что частота венозных тромбоэмболий у женщин с СПКЯ **на 60% выше**, чем в контрольной группе. Наряду с другими нарушениями обмена веществ избыточная склонность к тромбообразованию также обусловлена гиперинсулинемией, стимулирующей синтез ингибитора активатора плазминогена-1 (маркера тромбозов), который подавляет фибринолиз.

У пациенток с СПКЯ уровень гомоцистеина выше, чем у пациенток без этого заболевания, особенно у женщин с избыточной массой тела.

Гипергомоцистеинемия ассоциирована с гиперинсулинемией. Наиболее тяжелые случаи обусловлены гомозиготными дефектами в генах, отвечающих за метаболизм гомоцистеина.

Фолаты играют ключевую роль в обмене гомоцистеина. Действие фолиевой кислоты на уровень гомоцистеина имеет прямой дозозависимый эффект.

Так же как нет унифицированной схемы патогенеза овариальной ГА, так нет и одного механизма ИР. В норме, как уже указывалось, инсулин не играет особой роли в стероидогенезе. При супрафизиологических концентрациях, в частности при ИР, инсулин усиливает ЛГ-зависимый синтез андрогенов в тека-клетках фолликулов. Кроме того, инсулин снижает продукцию ГСПС в печени и, таким образом, повышает биоактивность тестостерона.

Изучены следующие **механизмы ИР и, как следствие, гиперинсулинемии**.

В норме для передачи инсулинового сигнала в клетку происходит аутофосфорилирование тирозина в структуре инсулинового рецептора. У некоторых пациенток генетически обусловленное **аутофосфорилирование серина вместо тирозина** нарушает трансдукцию инсулинового сигнала в клетку.

В настоящее время изучаются возможные механизмы нарушения передачи инсулинового сигнала в клетку **на пострецепторном уровне**.

Таким образом, изучены следующие **механизмы ИР**:

- серин-фосфорилирование инсулиновых рецепторов;
- пострецепторные нарушения передачи сигнала в клетку;
- нарушение метаболизма инсулина в печени;
- нарушение секреции инсулина поджелудочной железой (генетически обусловленное);
- периферическая ИР (следствие ГА);
- висцеральное ожирение.

Нарушение метаболизма инсулина в печени (снижение его клиренса, то есть выведения) контролируется С-пептидом. Синтез С-пептида, в свою очередь, находится под контролем нейропептида центральной нервной системы (ЦНС) β -эндорфина. Возможно, у пациенток с ожирением — единые механизмы нарушения нейроэндокринного контроля повышенной секреции ЛГ-зависимого синтеза андрогенов и ИР.

У пациенток с нормальной массой тела наиболее вероятно генетически обусловленное повышение продукции андрогенов при дисрегуляции цитохрома P450c17 и фосфорилирование серина вместо тирозина в структуре инсулинового рецептора.

Таким образом, взаимосвязь между патологической ИР, гиперинсулинемией и ГА схематично представлена на рис. 4.

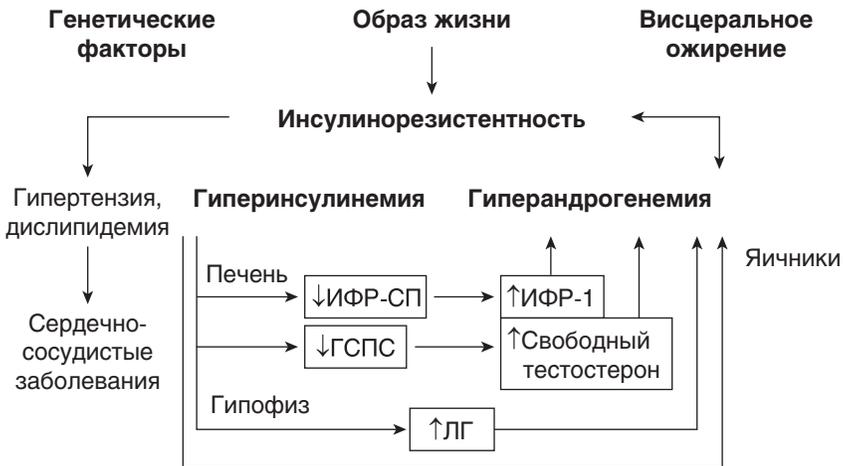


Рис. 4. Взаимосвязь инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гиперандрогении

В последние годы интерес исследователей направлен на роль **фолатов** в сохранении не только репродуктивного потенциала, но и здоровья человека. Дефицит фолатов в крови и возникающая гипергомоцистеинемия провоцируют эндотелиальную дисфункцию, увеличивая риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вызывают гибель нейронов, негативно влияют на репродуктивную функцию и развитие плода.

Связь нарушений фолатного цикла и СПКЯ доказана. Исследования показали, что дефект главного фермента фолатного цикла — метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) приводит к развитию гипергомоцистеинемии и, как следствие, увеличивает риск СПКЯ в 2 раза. У женщин с диагностированным СПКЯ гетерозиготный полиморфизм гена был выявлен в 3,9 раза чаще по сравнению с популяцией, а гомозиготный — в 4,4 раза чаще.