

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	5
Предисловие	7
ГЛАВА 1. Синдром гиперандрогении: общие положения	9
Гиперандрогения: определение понятия	9
Биологическая роль андрогенов в женском организме	9
Синтез и метаболизм различных андрогенов. Источники андрогенов	11
Возрастные и циклические изменения андрогенов	14
Особенности циркуляции основных андрогенов. Половой стероидсвязывающий глобулин	15
Молекулярные и тканевые эффекты основных андрогенов	17
Классификация гиперандрогенных состояний	19
Овариальная гиперандрогения	20
Генетические факторы в этиологии, патогенезе и диагностике синдрома поликистозных яичников	23
Патогенез синдрома поликистозных яичников	27
Надпочечниковая гиперандрогения: этиология, патогенез	32
Рецепторная форма гиперандрогении	37
Транспортная форма гиперандрогении	38
Ятрогенная форма гиперандрогении	39
Гиперандрогения при системных заболеваниях и заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы	39
ГЛАВА 2. Гиперандрогения с клинической точки зрения	41
Клинические проявления гиперандрогении.	
Дерматологические проблемы	41
Гиперандрогенная дерматопатия	41
Диагностика синдрома поликистозных яичников.	52
Лабораторная диагностика гиперандрогении	53
Диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников.	55
Диагностика классических форм дефицита 21-гидроксилазы	55
Диагностика неклассической формы 21-гидроксилазы	56
Протокол проведения пробы с синактеном-депо	56
Диагностика дефицита 11 β -гидроксилазы	56
ГЛАВА 3. Лечение гиперандрогении	58
Общие принципы лечения	58
Антиандрогены	59
Современные подходы к лечению синдрома поликистозных яичников и гиперандрогении в целом	61

Механизмы действия комбинированных оральных контрацептивов при гиперандрогении	61
Комбинированные оральные контрацептивы в лечении гиперандрогении	67
ГЛАВА 4. Течение и ведение беременности у женщин с гиперандрогенией	81
Гиперандрогения и беременность	82
Врожденная дисфункция коры надпочечников и беременность ..	84
Синдром поликистозных яичников и беременность	87
Тактика ведения беременности при гиперандрогении	88
Синдром гиперандрогении в таблицах и схемах	92
ГЛАВА 5. Влияние гиперандрогении на дисплазию соединительной ткани	106
Влияние гормональных факторов на метаболизм коллагена у женщин с патологией соединительной ткани	109
Диагностика дисплазии соединительной ткани у гинекологических больных	114
Тактика ведения пациенток с гиперандрогенией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани	121
Список литературы	124

ПРЕДИСЛОВИЕ

Многочисленные исследования в нашей стране и за рубежом посвящены различным вопросам, связанным с проблемой гиперандрогении (ГА).

Развитие у женщин симптомов андрогенизации во все времена вызывало живой интерес. Еще в античные времена люди размышляли о причинах этого необычного явления. Первое описание ГА принадлежит Гиппократу. В своих сочинениях он упоминает двух женщин с острова Кос, которые приковывали к себе внимание выросшей бородой. Из глубин Средневековья дошло до нас полотно Вильяма Кейса (1520–1550), запечатлевшее женщину с избыточным оволосением на лице.

Начало научному изучению этого вопроса было положено лишь в XIX в. В 1866 г. был представлен отчет о вскрытии пациента «мужского» пола, оказавшегося женщиной с симптомами тяжелой вирилизации и увеличением надпочечников. Дальнейшие исследования шли по пути описания различных заболеваний, сопровождающихся нарушениями метаболизма андрогенов, и разработки методов их диагностики. Наиболее значительными вехами, вероятно, следует считать описание в 1935 г. болезни поликистозных яичников, а также сообщение о дефиците 21-гидроксилазы у пациентов с вирильной формой гиперплазии коры надпочечников, сделанное в 1958 г.

Синдром ГА представляет собой важную проблему современной эндокринной гинекологии. ГА — одна из наиболее частых причин нарушений репродуктивной и менструальной функций (олигоменореи, ановуляции, бесплодия) у женщин репродуктивного возраста. По данным литературы, у 10–30% женщин обнаруживают те или иные признаки ГА.

Кроме того, ГА не только медицинская, но и социальная проблема, поскольку, кроме нарушения менструальной функции, приводит к различным косметическим дефектам (избыточной жирности кожи и волос, развитию акне, резистентных к обычному противоиугревому лечению). Г.Е. Чернуха (2004) отмечает, что, помимо косметических проблем, ГА приводит к психоэмоциональным реакциям, снижающим качество жизни женщин, а также к социальным проблемам, связанным с ограничениями в выборе профессии и трудоустройстве.

Доля гиперандрогенных состояний составляет 1–4% всех гинекологических заболеваний.

Состояние ГА развивается вследствие усиления эффекта андрогенов либо за счет избыточной секреции, либо при нарушении метаболизма, приводящего к увеличению их биологически активной свободной фракции. Механизмы, приводящие к эндокринным нарушениям и, как следствие, к сбоям в правильном функционировании всех звеньев репродуктивной системы, окончательно не выяснены и служат предметом исследования многих ученых.

Постоянно растущий интерес к изучению этой патологии сдерживают определенные трудности. К их числу относят полиэтиологичность, гетерогенность, полиморфизм ГА, что приводит к существенным различиям в диагностических подходах, трактовке результатов обследования, интерпретации клинических проявлений, особенностях течения заболевания и определении лечебной тактики.

Глава 1

Синдром гиперандрогении: общие положения

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

В литературе приведено много определений понятия «гиперандрогения» (ГА). Чаще всего этим термином обозначают повышенное содержание мужских половых гормонов (андрогенов) в крови женщины.

О.В. Двуреченская (2003) в своей работе, посвященной изучению влияния комбинированных оральных контрацептивов (КОК) для коррекции ГА, приводит следующее определение: «ГА — симптомокомплекс нарушений в сфере специфических и метаболических эффектов андрогенов в женском организме, обусловленный патологией биосинтеза, транспорта и метаболизма андрогенных гормонов».

На сегодняшний день понятие гиперандрогения представляет собой состояние, связанное с избыточной секрецией андрогенов и/или усиленным их воздействием на организм, которое у женщин чаще всего проявляется вирилизацией (появление мужских черт) и андроген-зависимой дермопатией (акне, гирсутизм, алопеция).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНДРОГЕНОВ В ЖЕНСКОМ ОРГАНИЗМЕ

В многочисленных работах подчеркивается, что андрогены играют чрезвычайно важную роль в жизнедеятельности организма. Они не только определяют мужскую половую дифференциацию (формиро-

вание соответствующего морфологического типа, тембра голоса и др.) и поддерживают функцию гонад у мужчин, но и непременно участвуют в функционировании женского организма, где влияют на различные звенья репродуктивной системы. В эмбриональном периоде андрогены действуют как фактор половой дифференцировки, а после наступления половой зрелости эти гормоны обеспечивают репродуктивную функцию у мужчин и максимальную реализацию соответствующего фенотипа. Кроме того, андрогены принимают участие в регуляции поведенческих реакций.

Рецепторы к андрогенам обнаруживают в коже и мышцах, головном мозге и почках, яичниках и многих других органах. Следовательно, они обладают широким спектром действия на метаболизм. Показано, что андрогены играют определенную роль в созревании костной ткани, а именно: ускоряют рост костей и окостенение эпифизарных хрящей, определяя «костный возраст» субъекта. Именно поэтому по состоянию «зрелости» костей судят и об андрогенной насыщенности. Они участвуют в регуляции секреции гонадотропинов и синтеза липидов различной плотности, выработке эндорфинов, факторов роста, инсулина.

Известно, что регуляцию многих жизненно важных процессов в организме осуществляют гормоны на уровне генетической информации. Это имеет прямое отношение к андрогенам, обладающим способностью стимулировать синтез различных информационных рибонуклеиновых кислот (РНК), которые передают заложенную в генах информацию и тем самым способствуют образованию соответствующих соединений.

Андрогены играют определенную роль и в регуляции белкового состава крови (уменьшая содержание α -глобулинов и увеличивая концентрации β - и γ -глобулинов). Весьма существенно значение гиперхолестеринемического эффекта андрогенов, который обнаруживают и в естественных условиях: после наступления менопаузы значительно повышается концентрация холестерина в крови. У пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН), сопровождающейся повышенной секрецией андростерона, относительно повышено содержание холестерина. Андрогены в определенной степени влияют и на обмен углеводов, повышая чувствительность тканей к инсулину и усиливая утилизацию глюкозы тканями. Наряду с анаболическим эффектом они стимулируют функцию сальных желез и волосяных фолликулов.

Нарушения биосинтеза, транспорта и метаболизма андрогенов обуславливают многообразие вариантов клинических проявлений ГА у женщин.

Для обеспечения правильных подходов к диагностике и лечению состояний, которые сопровождаются теми или иными симптомами ГА, необходимо понимать основные пути метаболизма андрогенов в норме и при патологии. Так, понятие «метаболизм андрогенов» включает не только пути их превращения, но и характер связывания с транспортными белками крови, а также осуществление периферического эффекта различных фракций андрогенов в органах-мишенях. Нередко отсутствие параллелизма между клинической картиной и степенью секреции андрогенов может быть объяснено изменением баланса между фракциями, а также различной чувствительностью и разным количеством рецепторов в органах-мишенях.

Так что же нам известно об андрогенах?

Андрогены (греч. *aner, andros* — мужчина и *genesis* — происхождение) — вещества, обладающие активностью мужского полового гормона — тестостерона (Т).

Андрогены — группа стероидных гормонов, принимающих участие в сложных процессах регуляции разнообразных функций организма.

Природные андрогены — это стероидные соединения с анаболической активностью, относящиеся к группе андростана, углеродный скелет которых состоит из 19 углеродных атомов (C19 стероиды). По своей химической структуре все стероидные гормоны — производные циклопентанпергидрофенантрена, состоящего из трех циклогексановых и одного цикlopentanового кольца. К ним относят дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С), андростендион (А), λ 4-А, λ 5-А, Т и 5 α -дегидротестостерон.

СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ РАЗЛИЧНЫХ АНДРОГЕНОВ. ИСТОЧНИКИ АНДРОГЕНОВ

Известно, что исходным соединением для биосинтеза андрогенов, как и всех стероидных гормонов, служит стероидный спирт холестерин (холестерол), который поступает в организм человека с продуктами животного происхождения или синтезируется в печени.

Холестерин синтезируется из различных веществ: глюкозы, пировиноградной кислоты, жирных кислот, аминокислот. Все эти соединения катаболизируются и превращаются в молекулы активного аце-

тата, из которого последовательно строятся ацетил-КоА, мевалоновая кислота, сквален, промежуточные стерины и, наконец, холестерин. Холестерин превращается в прегненолон в результате реакций гидроксирования при 20-м и 22-м углеродных атомах и последующего отщепления шестиуглеродной боковой цепи при участии митохондриального фермента десмолазы. Прегненолон — предшественник андрогенов, эстрогенов, прогестерона (ПГ) и глюкокортикоидов.

Существуют два пути синтеза половых гормонов:

- λ -5 (происходит преимущественно в надпочечниках);
- λ -4 (происходит в основном в яичниках).

Основные пути биосинтеза стероидных гормонов в яичниках и коре надпочечников сходны. Это, видимо, объясняется происхождением яичников и надпочечников из одного зачатка. Однако в коре надпочечников недостаточно ароматазы и 17-кеторедуктазы — ферментов, необходимых для выработки половых гормонов, а в половых железах недостаточно 21-гидроксилазы и 11-гидроксилазы, необходимых для образования глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Андрогены у женщин синтезируются в яичниках (в клетках овариальной стромы, хилусных клетках и клетках внутренней теки) и надпочечниках (в сетчатой зоне), а во время беременности и в плаценте. Кроме того, андрогены образуются в коже, печени, мышцах, адипоцитах из прегормонов в результате периферического метаболизма стероидов. Примером может служить превращение А яичникового и надпочечникового происхождения в Т. Это основной путь образования Т у женщин. В одном из исследований, определив концентрацию Т в венозной крови, оттекающей от яичников у здоровых женщин, авторы пришли к выводу, что на долю надпочечников приходится приблизительно 20% всей продукции Т и еще 20% — на долю яичников. Остальные 60% приходятся на долю периферического метаболизма прегормонов (в основном А), протекающего в некоторых органах (включая печень, жировую ткань и кожу). Образующийся там Т поступает в системный кровоток.

Основные яичниковые андрогены — А и Т, хотя примерно четверть их может секретироваться в надпочечниках и образовываться в результате периферической конверсии в жировой ткани.

Главные надпочечниковые андрогены — ДГЭА-С, который практически полностью секретруется в надпочечниках, и ДГЭА, 90% которого образуется в надпочечниках. Т также может секретироваться надпочечниками в незначительном количестве.

Хотя ДГЭА секретруется главным образом корковым веществом надпочечников, существуют данные о его образовании в тека-клетках

яичников, особенно при состояниях, сопровождающихся гиперплазией тека-ткани. Об участии яичников в синтезе ДГЭА свидетельствует и тот факт, что концентрация гормона остается высокой и после адреналэктомии. Установлено, что за сутки продуцируется 8 мг ДГЭА, причем на долю яичниковой секреции приходится менее 10% этого количества.

Долгое время ДГЭА-С рассматривался как предшественник в системе синтеза биологически активных половых стероидных гормонов. Однако в последние годы обнаружено его биологическое влияние на иммунную, нервную системы и липидный обмен. Особенно важен доказанный факт синтеза ДГЭА-С глиальными клетками мозга человека и животных. Наряду с прегненолоном, 17-гидроксипрегненолоном, которые также образуются в мозге, ДГЭА-С отнесен к группе нейростероидов, имеющих отношение к патогенезу болезни Альцгеймера.

Продукцию андрогенов в яичниках стимулирует лютеинизирующий гормон (ЛГ), а в надпочечниках — адренокортикотропный гормон (АКТГ). В то же время вопрос о способах и механизмах контроля секреции андрогенов корой надпочечников у женщин не совсем ясен. Без сомнения, существенная роль в нем принадлежит АКТГ. Концентрации А и ДГЭА в плазме крови изменяются почти параллельно концентрации кортизола. Во многих случаях (препубертатный период, старение и др.) наблюдают несоответствие между синтезом андрогенов, особенно ДГЭА-С, и кортизола. Эти, а также многие другие наблюдения позволили некоторым исследователям постулировать действие другого фактора, синергиста АКТГ и способного избирательно модулировать секрецию андрогенов надпочечников, не влияя на секрецию глюкокортикоидов.

В последние годы обращают большое внимание на роль пролактина (ПрЛ) как регулятора образования андрогенов в коре надпочечников. Основанием для этого служит тот факт, что у больных с гиперпролактинемией обнаруживают повышение концентрации в крови и экскреции с мочой ДГЭА-С, хотя полной корреляции между содержанием ПрЛ и андрогенов в плазме крови не отмечено.

Было высказано предположение, что ПрЛ ингибирует 3 β -оксистероиддегидрогеназу, но данный эффект не что иное, как следствие патологического действия аномально высокой концентрации ПрЛ, и для его развития требуется определенное время воздействия избытка этого гормона на надпочечники.

Синергист ПрЛ в регуляции андроген-синтезирующей функции надпочечников — соматотропный гормон.