

УДК 616.45: [618.11:612.616.31:616.379-008.04

КЛИНИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Давыдчик Э.В., Никонова Л.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Наиболее частой причиной нарушений репродуктивной системы является синдром гиперандрогении. Целью работы явилось более углубленное изучение патогенетических и клинических особенностей синдрома гиперандрогении. Для реализации поставленной цели изучено 52 литературных источника. В результате изучения литературы выявлено негативное влияние синдрома гиперандрогении на органы и ткани-мишени. Особая значимость этой патологии характеризуется нарушением репродуктивной функции большинства пациенток. Таким образом известно, что по крайней мере пять основных функциональных систем могут способствовать развитию и поддержанию гиперандрогении: гипоталамо-гипофизарная система, яичники, надпочечники, периферические органы и ткани, система инсулин-инсулиноподобный фактор роста-1. Следовательно, с современных позиций можно отметить, что нарушения на любом из указанных уровней могут приводить к развитию гиперандрогении.

Ключевые слова: яичники, надпочечники, гиперандрогения, сахарный диабет 2 типа.

Введение

Наиболее частой причиной нарушений репродуктивной системы является синдром гиперандрогении (СГА). Постоянно нарастающий интерес к изучению этой патологии сдерживается определенными трудностями. К числу этих трудностей относятся полиэтиологичность, гетерогенность, полиморфизм самого заболевания, в силу которых возникают существенные различия в интерпретации клинических проявлений и особенностей течения процесса, диагностических подходах, трактовке результатов обследования и определении лечебной тактики. В последнее время наиболее часто для определения патологического процесса, ассоциированного с избыточными эффектами андрогенов в женском организме, используют термин “синдром гиперандрогении” [7].

Материалы и методы

Для более углубленного изучения патогенетических и клинических особенностей СГА нами изучено 52 литературных источников. Из них особое внимание уделено национальному руководству по эндокринологии, а также научным статьям по репродуктивной эндокринологии и гинекологии.

Результаты и обсуждение

СГА представляет собой патологическое состояние, обусловленное действием избыточной секреции андрогенов на органы и ткани-мишени. Особая значимость этой патологии характеризуется нарушением репродуктивной функции большинства пациенток и онкологических аспектами [1]. Гиперандрогения является одной из наиболее частых причин хронической ановуляции.

Несмотря на то, что роли андрогенов в физиологии женского организма по сравнению с эстрогенами и прогестероном уделяется меньшее внимание, их влияние на функционирование практически всех систем организма и участие в развитии многих патологических состояний весьма существенно и разнообразно [3]. В женском организме андрогены служат материалом для образования женских половых гормонов, а также способствуют овуляции. Повышение уровня андрогенов наоборот задерживает овуляцию, так как не даёт яйцеклетке полностью созреть. Кроме того, избыток андрогенов тормозит выработку прогестерона, что негативно сказывается на течении беременности. Андрогены осуществляют своё действие на клеточном уровне через высокоаффинные ядерные рецепторы. Под действием фермента аромата-

зы андрогены превращаются в эстрогены. Связываясь с рецепторами лимбической системы головного мозга, андрогены формируют либидо, инициативность в поступках, агрессивность в поведении. Под действием андрогенов происходит линейный рост и закрытие эпифизов в трубчатых костях. В костном мозге андрогены стимулируют митотическую активность стволовых клеток, в почках – продукцию эритропоэтина, в печени – белков крови. Увеличение мышечной массы, рост волос, функционирование апокриновых и сальных желез являются андрогензависимыми процессами [3]. Основными андрогенами, которые синтезируются в организме взрослой женщины, являются дегидроэпиандростерона сульфат (ДГА-С), дегидроэпиандростендион (ДГА), андростендион (Ан), андростендиол (Ал), тестостерон (Т) и дигидротестостерон. Яичники, надпочечники и периферические ткани вносят различный вклад в продукцию андрогенов. Так, у здоровой женщины 25% суточного количества Т секретируется яичниками, 25% надпочечниками и примерно 50% образуется путем конверсии из Ан в периферических тканях. Приблизительно половину дневной продукции Ан синтезируют надпочечники, другую половину - яичники [2, 3]. Ан играет важную роль в физиологии женского организма, так как является прегормоном и подвергается конверсии в Т или эстрон в периферических тканях. В надпочечниках синтезируются 90% ДГА и практически 100% ДГА-С. Продукция андрогенов яичниками и надпочечниками варьирует в ходе менструального цикла. Если в ранней фолликулиновой фазе дневная продукция андрогенов надпочечниками превышает таковую яичников, то по мере созревания фолликула Ан и Т в большем количестве секретируются яичниками [6].

В яичнике андрогены секретируются главным образом стромальной тканью, произошедшей из тека-клеток. При избыточном накоплении стромальной ткани или при наличии андрогенпродуцирующей опухоли Т начинает секретироваться в значительном количестве [6].

Половые стероиды надпочечников представляют собой промежуточный продукт синтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов, и избыточная продукция половых гормонов наблюдается только при появлении опухолевых клеток или недостаточности определенных ферментных систем. Секреция кортизола, Ан и ДГА надпочечниками находится под общим контролем адренокортикотропного гормона и, следовательно, зависит от стрес-

сорных воздействий (психическая и физическая нагрузка, гипотермия, гипогликемия и др.). В норме около 80% Т циркулирует в связанной с секс-стероидсвязывающим глобулином (СССГ) форме. Примерно 19% свободно связано с альбумином, и только 1% циркулирует в свободном виде. Свободный и связанный с альбумином Т является биологически активным. Продукция СССРГ уменьшается при повышении концентрации андрогенов и инсулина, а также при снижении уровня эстрогенов и гормонов щитовидной железы (ЩЖ). Метаболические превращения андрогенов происходят главным образом в печени, а продукты их обмена выводятся с мочой в виде соединений серной или глюкуроновой кислоты. Метаболиты Т имеют значительно меньшую андрогенную активность или совсем лишены её. В тканях-мишенях Т превращается в активные метаболиты-дигидротестостерон и эстрадиол. Синтез андрогенов находится под контролем лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза, рецепторы к которому имеются на поверхности как тека-клеток, так и клеток гранулы фолликула [4]. Превращение андрогенов в эстрогены регулируется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), рецепторы к которому имеют только клетки гранулы. Возрастающее количество эстрадиола по механизму отрицательной обратной связи ведет к уменьшению выброса ФСГ, а по механизму положительной обратной связи – к повышению продукции ЛГ. Последний стимулирует продукцию андрогенов тека-клетками, большая часть тестостерона под действием фермента 5 β -редуктазы I типа переходит в самый активный метаболит – дигидротестостерон, который не ароматизируется в эстроген и вызывает овуляцию с последующим формированием желтого тела, продуцирующего прогестерон [3].

К патологическим состояниям, приводящим к абсолютной гиперандрогении, возникающей в результате избытка количества гормонов, относят: 1. Синдром поликистозных яичников (центрального или яичникового генеза). 2. Гипертекоз яичников (увеличение количества или активности тека-клеток). 3. Андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников. 4. Аденогенитальный синдром (врожденная гиперплазия коры надпочечников). 5. Болезнь или синдром Кушинга. 6. Нарушение жирового обмена. 7. Сахарный диабет 2 типа (СД 2). 8. Гиперпролактинемия. 9. Гипер- или гипотиреоз. 10. Прием препаратов, обладающих андрогенной активностью тестостерона [8].

Причинами относительной гиперандрогении (развивается в результате чрезмерной чувствительности органов-мишеней при нормальном уровне гормонов) являются: 1. Повышенная активность фермента 5 β -редуктазы I типа. 2. Повышенная плотность ядерных дигидротестостерон-рецепторов. 3. Увеличение свободной фракции Т в крови как результат уменьшения синтеза СССРГ в печени [3].

Наиболее распространены следующие гиперандрогенные состояния:

1. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ): а) первичный (синдром Штейна-Левенталя); б) вторичный (в рамках нейроэндокринной формы так называемого гипоталамического синдрома, при синдроме гиперпролактинемии, на фоне первичного гипотиреоза). 2. Идиопатический гирсутизм. 3. Врожденная дисфункция коры надпочечников. 4. Стромальный текоматоз яичников. 5. Вирилизирующие опухоли надпочечников [9].

В зависимости от источника гиперандрогении выделяют овариальную (яичниковую), надпочечниковую, центральную, смешанную и периферическую гиперан-

дрогению [1].

Известно, что по крайней мере пять основных функциональных систем могут способствовать развитию и поддержанию овариальной гиперандрогении: гипоталамо-гипофизарная система, яичники, надпочечники, периферические органы и ткани, система инсулин-инсулиноподобный фактор роста-1 [5]. Следовательно, с современных позиций можно отметить, что нарушения на любом из указанных уровней могут приводить к развитию гиперандрогенной дисфункции яичников.

При гиперандрогении в яичниках могут возникать необратимые изменения, приводящие к образованию мелких кист и формированию плотной капсулы вокруг яичников. При повышенной выработке андрогенов в яичниках или надпочечниках может возникнуть такое явление, как ановуляция. При этом яйцеклетка не выходит из яичника в середине менструального цикла, что приводит к бесплодию. Если беременность все же наступает, то велика вероятность ее преждевременного прерывания в первом – втором триместрах. Этому способствует как повышенное количество мужских половых гормонов, так и недостаток прогестерона, который часто сопутствует гиперандрогении. Нарушение работы яичников выражается в изменении менструального цикла. При врожденной гиперандрогении первая менструация может наступить на несколько лет позже. Менструации у таких женщин часто бывают нерегулярными, задержки чередуются с обильными длительными кровянистыми выделениями. Женщины с гиперандрогенией относятся к группе повышенного риска по возникновению осложнений родов. Наиболее частыми из них являются несвоевременное излитие околоплодных вод и слабость родовой деятельности. Повышенное количество андрогенов приводит к гирсутизму. Если причиной гиперандрогении является нарушение работы гипофиза, то это состояние сопровождается ожирением. Изменения на коже проявляются образованием акне. Известно, что при гиперандрогении часто нарушается чувствительность тканей к инсулину. Уровень инсулина в крови при этом состоянии повышается и возрастает риск развития СД 2.

Гиперандрогения надпочечникового генеза является результатом генетического дефицита активности ферментных систем, участвующих в синтезе стероидных гормонов [7]. Надпочечниковая гиперандрогения возникает при опухолях гипофиза и андрогенпродуцирующих опухолях надпочечников.

Истинная гиперандрогения возникает при высоком синтезе андрогенов яичниками или надпочечниками, в результате чего повышается их уровень в периферической крови и увеличивается их экскреция с мочой. Избыточный уровень мужских половых гормонов тормозит рост фолликулов и в итоге способствует фолликулярной атрезии. Кроме того, он провоцирует развитие фиброза капсулы яичников и приводит их к состоянию поликистоза. Овариальная гиперандрогения может возникать при стромальном текоматозе яичников, а также при андрогенпродуцирующих опухолях яичников.

Транспортная гиперандрогения характеризуется тем, что синтезированный Т транспортируется кровью в связанном с белками плазмы виде. Примерно 67% Т связано с альбумином и другими белками, а 30% с СССРГ и только 3% находится в свободном виде. Основной биологический эффект в клетках-мишенях производит свободная фракция Т. СССРГ синтезируется в печени, его концентрация в плазме повышается под действием эстрогенов в 5-10 раз и снижается под влиянием Т в 2 раза. Гормоны ЩЖ повышают уровень СССРГ, а их недоста-

точное содержание снижает. В последние годы выявлено, что гиперинсулинемия как важный патогенетический механизм овариальной гиперандрогении достоверно уменьшает продукцию СССГ. Снижение уровня СССГ наблюдается также при избытке глюкокортикоидов, гормона роста и при введении прогестинов (кроме медроксипрогестерона). А повышение СССГ происходит при избыточном содержании эстрогенов и гормонов ЩЖ, а также у пациентов с циррозом печени.

Рецепторная гиперандрогения связана с повышением активности внутриклеточных ферментов, например, 5 β -редуктазы. Это приводит к тому, что все больше ранее неактивных сальных желез начинают активно вырабатывать секрет, вследствие чего развивается себорея. Ятрогенная гиперандрогения развивается вследствие приема лекарственных препаратов, обладающих андрогенными свойствами (анаболические стероиды, андрогены, гестагены, антигонадотропные препараты, противотуберкулезные средства, глюкокортикоиды, транквилизаторы и седативные вещества, противозипелитические препараты, циклоспорины, интерферон) [2].

СГА может появиться при системных заболеваниях и заболеваниях, связанных с поражением гипоталамо-гипофизарной системы, при ожирении, гонадотропной дисфункции, гормонально-неактивных опухолях гипофиза, при синдроме «пустого турецкого седла», акромегалии, нервной анорексии, шизофрении, СД 2 и т.д. Объединение этих заболеваний в одну группу связано с тем, что основные механизмы при этих заболеваниях стано-

вятся патогенетическими факторами развития различных форм гиперандрогений.

Выводы

СГА подразумевает появление у женщин под действием андрогенов признаков, характерных для мужчин: рост волос на лице и теле по мужскому типу; появление на коже акне, алопеции, барифонии, маскулинизации. Избыточный уровень мужских половых гормонов тормозит рост фолликулов и в итоге способствует фолликулярной атрезии. При гиперандрогении часто нарушается чувствительность тканей к инсулину. Уровень инсулина в крови при этом состоянии повышается и возрастает риск развития СД 2. Если причиной гиперандрогении является нарушение работы гипофиза, это состояние сопровождается ожирением.

Заключение

В настоящее время в изучении этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения СГА уделяется большое внимание развитию центральных механизмов регуляции функции яичников и надпочечников. Уточняется влияние гиперпролактинемии, допамина и опиатергических систем гипоталамо-гипофизарного комплекса на развитие СГА. Выясняется значение инсулина и ростовых факторов в гиперсекреции андрогенов овариальными структурами. Комплекс данных мероприятий направлен на раннюю диагностику и профилактику СГА.

Литература

1. Кузьмина, С.А. Особенности эхографической диагностики некоторых вариантов синдрома гиперандрогении / С.А. Кузьмина // SonoAce Ultrasound. – 2001. - № 9. – С. 17-38.
2. Майоров, М.В. Гиперандрогения в практике гинеколога / М.В. Майоров // Провизор. – 2006. - № 5. – С. 22-25.
3. Монахов, С.А. Антиандрогенные препараты: современная терапия акне у женщин / С.А. Монахов, О.Л. Иванов, М.А. Самгин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 3. – С. 66-70.
4. Овсянникова, Т.В. Андрогены в физиологии и патофизиологии женского организма / Т.В. Овсянникова, Н.В. Сперанская, О.И. Глазкова // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 42-46.
5. Пищулин, А.А. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза / А.А. Пищулин, А.В. Бутов, О.В. Удовиченко // Проблемы репродукции. – 1999. - № 3. – С.6-16.
6. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – 3-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2008. – 528 с.
7. Телунц, А.В. Особенности клинического течения синдрома гиперандрогении и принципы его терапии у девочек-подростков / А.В. Телунц // Гинекология. – 2001. - Т. 3, № 1. – С. 34-39.
8. Ткаченко, Л.В. Антиандрогенные эффекты современных контрацептивов / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, Д.Н. Исайкин // Репродуктивное здоровье женщин. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 1-2.
9. Шилин, Д.Е. Синдром гиперандрогении: современные подходы к диагностике и новые технологии терапии / Д.Е. Шилин // Лечащий врач. – 2003. - № 10. – С. 34-49.
10. Эндокринология: национальное руководство / И.И.Дедов, Г.А. Мельниченко [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1072 с.
11. Greenstein, B. Endocrinology at a glance / B. Greenstein. – 1994. – 108 p.
12. Rege, G. The steroid of metabolome of adrenarhe / G. Rege, W. Rainey //J. of endocrinology. – 2012. – Vol. 214, № 2. – P.133-143.

Literature

1. Kuz'mina, S.A. Osobennosti yehograficheskoi diagnostiki nekotoryh variantov sindroma giperandrogenii / S.A. Kuz'mina // SonoAce Ultrasound. – 2001. - № 9. – S. 17-38.
2. Maierov, M.V. Giperandrogenija v praktike ginekologa / M.V. Maierov // Provizor. – 2006. - № 5. – S. 22-25.
3. Monahov, S.A. Antiandrogennye preparaty: sovremennaja terapija akne u zhenshin / S.A. Monahov, O.L. Ivanov, M.A. Samgin // Rossiiskii zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznei. – 2005. – № 3. – S. 66-70.
4. Ovsjannikova, T.V. Androgeny v fiziologii i patofiziologii zhenskogo organizma / T.V. Ovsjannikova, N.V. Speranskaja, O.I. Glazkova // Ginekologija. – 2000. – T. 2, № 2. – S. 42-46.
5. Pishulin, A.A. Sindrom ovarial'noi giperandrogenii neopuholevogo genesa / A.A. Pishulin, A.V. Butov, O.V. Udovichenko // Problemy reprodukcii. – 1999. - № 3. – S.6-16.
6. Serov, V.N. Ginekologicheskaja yendokrinologija / V.N. Serov, V.N. Prilepskaja, T.V. Ovsjannikova. – 3-e izd. – Moskva: MEDpress-inform, 2008. – 528 s.
7. Telunc, A.V. Osobennosti klinicheskogo techenija sindroma giperandrogenii i principy ego terapii u devochek-podrostkov / A.V. Telunc // Ginekologija. – 2001. - T. 3, № 1. – S. 34-39.
8. Tkachenko, L.V. Antiandrogennye yeffekty sovremennyh kontratseptivov / L.V. Tkachenko, N.I. Sviridova, D.N. Isaikin // Reproductivnoe zdorov'e zhenshin. – 2007. – T. 9, № 6. – S. 1-2.
9. SHilin, D.E. Sindrom giperandrogenii: sovremennye podhody k diagnostike i novye tehnologii terapii / D.E. SHilin // Lechashii vrach. – 2003. - № 10. – S. 34-49.
10. Yendokrinologija: nacional'noe rukovodstvo / I.I.Dedov, G.A. Mel'nichenko [i dr.]. – Moskva: GYeOTAR-Media, 2012. – 1072 s.
11. Greenstein, B. Endocrinology at a glance / B. Greenstein. – 1994. – 108 p.
12. Rege, G. The steroid of metabolome of adrenarhe / G. Rege, W. Rainey //J. of endocrinology. – 2012. – Vol. 214, № 2. – P.133-143.

CLINICAL AND PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF HYPERANDROGENISM SYNDROME

Davydchik E.V., Nikanava L.V.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

The most frequent cause of disorders of the reproductive system is hyperandrogenism syndrome. The purpose of the work was more profound studying of pathogenetical and clinical features of hyperandrogenism syndrome. For the realization of this goal 52 literary sources were studied. As a result of the literature review we revealed a negative impact of hyperandrogenism on organs and target tissues. The special importance of this pathology is characterized by impaired reproductive function in the majority of patients. Thus it is known that at least five main functional systems can contribute to the development and maintenance of hyperandrogenism syndrome: hypothalamic-hypophyseal system, ovaries, adrenal glands, peripheral organs and tissues, insulin-like growth factor system. Consequently, from the modern point of view it can be noted that disturbances at any of these levels may lead to the development of hyperandrogenism.

Key words: *ovaries, adrenal glands, hyperandrogenism, type 2 diabetes mellitus.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: davydchike@mail.ru

Поступила 18.10.2013