

Ю.Э. Доброхотова, З.Э. Рагимова,  
И.Ю. Ильина, Д.М. Ибрагимова

# ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

3-е издание,  
исправленное и дополненное

---



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2020

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	5
Предисловие .....	7
<b>ГЛАВА 1. Синдром гиперандрогении: общие положения</b> .....	<b>9</b>
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 .....	26
Надпочечниковая гиперандрогения: этиология, патогенез .....	31
Рецепторная форма гиперандрогении .....	37
Транспортная форма гиперандрогении .....	37
Ятрогенная форма гиперандрогении .....	38
Гиперандрогения при системных заболеваниях и заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы .....	39
<b>ГЛАВА 2. Гиперандрогения с клинической точки зрения</b> .....	<b>41</b>
Клинические проявления гиперандрогении.	
Дерматологические проблемы .....	41
Гиперандрогенная дерматопатия .....	41
Диагностика синдрома поликистозных яичников. ....	52
Лабораторная диагностика гиперандрогении .....	53
Диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников. ....	54
Диагностика неклассической формы 21-гидроксилазы .....	55
Протокол проведения пробы с синактеном-депо .....	55
Диагностика дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы .....	55
<b>ГЛАВА 3. Лечение гиперандрогении</b> .....	<b>57</b>
Общие принципы лечения .....	57
Антиандрогены .....	58
Современные подходы к лечению синдрома поликистозных яичников и гиперандрогении в целом .....	60
Механизмы действия комбинированных оральных контрацептивов при гиперандрогении .....	60
Комбинированные оральные контрацептивы в лечении гиперандрогении .....	66

<b>ГЛАВА 4. Течение и ведение беременности у женщин с гиперандрогенией</b> . . . . .	79
Гиперандрогения и беременность . . . . .	80
Врожденная дисфункция коры надпочечников и беременность . . . . .	82
Синдром поликистозных яичников и беременность . . . . .	85
Тактика ведения беременности при гиперандрогении . . . . .	86
Синдром гиперандрогении в таблицах и схемах . . . . .	90
<b>ГЛАВА 5. Влияние гиперандрогении на дисплазию соединительной ткани</b> . . . . .	105
Влияние гормональных факторов на метаболизм коллагена у женщин с патологией соединительной ткани . . . . .	108
Диагностика дисплазии соединительной ткани у гинекологических больных . . . . .	113
Тактика ведения пациенток с гиперандрогенией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани . . . . .	120
<b>Список литературы</b> . . . . .	123
<b>Предметный указатель</b> . . . . .	145

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 17-ОП — 17-гидроксипрогестерон  
3 $\beta$ -HSD — 3-бета-ол-дегидрогеназа  
Ig — иммуноглобулин  
А — андростендион  
АГС — аденогениальный синдром  
АД — артериальное давление  
АКТГ — аденокортикотропный гормон  
АРц — андрогеновый рецептор  
ВВГТТ — внутривенный глюкозотолерантный тест  
ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников  
ГА — гиперандрогения  
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон  
ДГТ — дигидротестостерон  
ДГЭА — дегидроэпиандростерон  
ДГЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат  
ДРСП — дроспиренон  
ЕЕ — этинилэстрадиол  
ИМТ — индекс массы тела  
ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1  
ИР — инсулинорезистентность  
ИРг — ген инсулинового рецептора  
ИРИ — иммунореактивный инсулин  
ИТТ — инсулиновый тест толерантности  
ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность  
КОК — комбинированные оральные контрацептивы  
КРГ — кортикотропный рилизинг-гормон  
ЛГ — лютеинизирующий гормон  
ЛПВП — липопротеины высокой плотности  
НЛФ — недостаточность лютеиновой фазы  
ПГ — прогестерон  
ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест  
ПМС — предменструальный синдром  
ПрЛ — пролактин  
ПССГ — половой стероидсвязывающий глобулин  
РНК — рибонуклеиновая кислота  
СД — сахарный диабет  
СПКЯ — синдром поликистозных яичников

T — тестостерон

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ХМА — хлормадинона ацетат

ЦПА — ципротерона ацетат

ЭГК — эугликемический гиперинсулинемический клэмп

СУР — цитохром P

HLA — главный комплекс гистосовместимости

SI — индекс чувствительности к инсулину

\* — торговое наименование лекарственного средства

## 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 глубины Средневековья дошло до нас полотно Вильяма Кейса (1520–1550 гг.), 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 противогревному 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 диагностических подходов, трактовки результатов обследования, интерпретации клинических проявлений, особенностей течения заболевания и определения 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».

### 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 (формирование 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 наступле-



ния 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  $\alpha$ -глобулинов и увеличивая концентрации  $\beta$ - и  $\gamma$ -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 (C<sub>19</sub> стероиды). По своей химической структуре все стероидные гормоны — производные циклопентанпергидрофенантрена, состоящего из трех циклогексановых и одного циклопентанового кольца. К ним относят дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С), андростендион (А),  $\lambda$ 4-А,  $\lambda$ 5-А, Т и 5 $\alpha$ -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 ацетата, из которого последовательно строятся ацетил-КоА, мевалоновая кислота, сквален, промежуточные стеринны и, наконец, холестерин. Холестерин превращается в прегненолон в результате реакций гидроксирования при 20 и 22 углеродных атомах и последующего отщепления 6-углеродной боковой цепи при участии митохондриального фермента десмолазы. Прегненолон — предшественник андрогенов, эстрогенов, прогестерона (ПГ) и глюкокортикоидов.

Существуют два пути синтеза половых гормонов:

- $\lambda$ -5 (происходит преимущественно в надпочечниках);
- $\lambda$ -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 секретировается в надпочечниках, и ДГЭА, 90% которого образуется в надпочечниках. Т также может секретироваться надпочечниками в незначительном количестве.

Хотя ДГЭА секретировается 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.

Производство 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  $3\beta$ -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.

Периферическое взаимопревращение яичниковых и надпочечниковых гормонов ведет к трансформации низкоактивных андрогенов в более активные: из ДГЭА и ДГЭА-С в А и в конечном итоге в Т и дигидротестостерон (ДГТ). Периферическое превращение андрогенов у женщин играет важную роль, так как служит одним из основных источников образования Т.

По мнению многих авторов, наиболее важны Т и ДГТ, поскольку биологическая активность остальных стероидов намного меньше. Однако биологически наиболее активен не Т, а ДГТ, который образуется из Т под действием  $5\alpha$ -редуктазы. Активность  $5\alpha$ -редуктазы подавляется эстрогенами и ПГ, на чем отчасти основан их антиандрогенный эффект. Установлено, что превращение Т и ДГЭА в ДГТ и  $5\alpha$ -андростендиол происходит в коже и в волосах при помощи  $5\alpha$ -редуктазы.

## ВОЗРАСТНЫЕ И ЦИКЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНДРОГЕНОВ

Поскольку Т и А — непосредственные предшественники эстрадиола и эстрона, резонно ожидать, что секреция эстрогенов сопровождается секрецией андрогенов. Исследования крови, оттекающей от яичника, показали, что яичник, содержащий доминантный фолликул, секреторирует как Т, так и А, но андрогены секреторирует и второй яичник. Однако основной источник нарастающей секреции эстрогенов в предовуляторную фазу — только доминантный фолликул.

Скорость продукции А у женщин выше, чем у мужчин, и составляет в среднем 3 мг/сут, причем половину этого количества обеспечивает овариальная секреция. Другая половина вырабатывается надпочечниками или образуется из ДГЭА на периферии. Концентрация А в плазме выше в лютеиновую фазу, чем в фолликулиновую.

Содержание Т в плазме не связано с фазами менструального цикла. Продукция андрогенов существенно изменяется на протяжении всей жизни женщины, значительно возрастая во время аденоархе и несколько снижаясь в менопаузе. Во время аденоархе концентрация ДГЭА повышается и, как подчеркивалось выше, нет единого мнения о механизмах этого увеличения. Некоторые исследователи, по аналогии с менопаузой, предполагают наличие «андропаузы», при которой происходит уменьшение секреции андрогенов у пожилых женщин в связи с изменением выработки гипотетического фактора, ответственного за синтез андрогенов надпочечниками. Предпосылкой к таким выводам служат данные, указывающие на уменьшение с возрастом (особенно в интервале 40–60 лет) у женщин концентрации А в крови, которое не сопровождается параллельным снижением содержания кортизола.

У девочек в допубертатном периоде единственный источник андрогенов — надпочечники, с наступлением пубертата дополнительным источником андрогенов становятся яичники. Железы секреторируют глав-

ным образом андрогены с низкой активностью. Свой незначительный андрогенизирующий эффект слабые андрогены осуществляют после частичного периферического превращения в Т, активный андроген, способный вызывать специфические андроген-зависимые изменения в организме.

После наступления менопаузы содержание А снижается за счет уменьшения секреции стероидов корой надпочечников, однако надпочечники в это время служат источником только 17% А плазмы. Яичники в постменопаузе секретируют как Т, так и А, однако если у молодых женщин преобладает секреция А, то у женщин после наступления менопаузы больше Т.

Описаны также и суточные колебания концентрации андрогенов в соответствии с хорошо известным суточным ритмом АКГГ, который регулирует синтез ряда стероидов.

Отмечена также зависимость секреции андрогенов от фазы менструального цикла, но без выраженных отклонений от среднего уровня во время овуляции. В первую фазу менструального цикла продукция андрогенов надпочечниками превышает таковую в яичниках. По мере созревания фолликула основным органом продукции андрогенов становятся яичники. В то же время, по некоторым данным, роль яичников как источника Т и А возрастает в середине цикла, когда отмечают повышение концентрации в крови ДГТ.

## **ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ОСНОВНЫХ АНДРОГЕНОВ. ПОЛОВОЙ СТЕРОИДСВЯЗЫВАЮЩИЙ ГЛОБУЛИН**

Содержание Т в крови может не отражать действительную степень андрогенизации, поскольку основная масса андрогенов находится в плазме крови в связанном со специфическими транспортными белками (альбумины и глобулины) состоянии, что делает их неактивными. Лишь незначительная их часть биологически активна — способна влиять на клетки тканей-мишеней. Приблизительно 30% андрогенов связывается половым стероидсвязывающим глобулином (ПССГ), 20% — альбуминами, 50% — другими глобулинами. Ведущую роль в связывании андрогенов играет ПССГ (или секс-стероидсвязывающий глобулин, Т-эстрадиолсвязывающий глобулин), синтезирующийся в печени. Лишь небольшая часть Т (по мнению разных авторов, от 1 до 3%) свободно циркулирует в крови и проявляет биологическую активность.

Считают, что концентрация свободного Т — лучший индикатор андрогенности, чем концентрация связанного Т. Слабые андрогены — А и ДГЭА — циркулируют в крови в свободном состоянии, тогда как Т сыворотки крови связывается со специфическим белком плазмы (ПССГ), что делает его практически неактивным. Скорость метаболизма Т напрямую связана с суммарным количеством свободного и связанного с альбумином гормона. Эти факты свидетельствуют о том, что связанный с ПССГ Т труднодоступен для метаболизма. Поскольку биологическое действие Т на органы-мишени проявляется в процессе метаболизма, принято считать, что связанный с ПССГ гормон неактивен. Следовательно, более точным показателем андрогенности считают содержание свободного Т.

Перенос гормонов от их источника к органу-мишени происходит, как правило, в связанном с ПССГ виде. ПССГ —  $\beta$ -глобулин, пептид с молекулярной массой 94 000 Да. В плазме взрослых женщин концентрация ПССГ в 2 раза выше, чем у мужчин. Концентрация ПССГ в плазме повышается под действием эстрогенов в 5–10 раз и снижается под влиянием Т в 2 раза. Повышение концентрации гормонов щитовидной железы в сыворотке крови в 8 раз увеличивает содержание ПССГ, а их недостаток приводит к его уменьшению. Концентрация этого белка повышена у больных циррозом печени. При беременности также повышается содержание ПССГ. К снижению концентрации ПССГ приводит избыток кортикостероидов, соматотропного гормона и недостаток тиреоидных гормонов.

Как было отмечено выше, содержание ПССГ повышается под действием эстрогенов, а снижается при увеличении концентрации андрогенов. Низкие концентрации ПССГ могут быть при применении прогестинов, кроме медроксипрогестерона, при избытке глюкокортикоидов (например, синдром Иценко–Кушинга), при избытке гормона роста (акромегалии) и дефиците тиреоидных гормонов. Избыток тиреоидных гормонов экзогенного или эндогенного происхождения сопровождается заметным повышением содержания ПССГ. Таким образом, тиреоидные гормоны единственные, кроме эстрогенов, стимулируют продукцию ПССГ. Наиболее выражена его связывающая способность по отношению к ДГТ, наименьшая — к А и ДГЭА. У женщин концентрация ПССГ в 2 раза выше, чем у мужчин, поскольку его синтез стимулируют эстрогены.

Свободные андрогены проникают через клеточную мембрану, превращаясь во внутриклеточные метаболиты с высокой биологической активностью. Так, под влиянием фермента  $5\alpha$ -редуктазы Т превраща-

ется в клетке в ДГТ, андрогенная активность которого в 2 раза выше, чем Т. В связи с этим от содержания  $5\alpha$ -редуктазы зависят уровень самого активного андрогена ДГТ и степень андрогенизации.

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ТКАНЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ ОСНОВНЫХ АНДРОГЕНОВ

Метаболизм стероидов может быть определен как необратимое удаление гормона из крови. Существует несколько путей метаболизма андрогенов.

Первый путь заключается в ароматации его до эстрадиола, активного эстрогена. Эта реакция обеспечивает значительную локальную концентрацию эстрогенов в некоторых органах: головном мозге, молочной железе.

Второй путь — усиление биологической активности Т путем превращения его с участием  $5\alpha$ -редуктазы в более активный андроген —  $5\alpha$ -ДГТ. Эта реакция происходит в коже, где ДГТ стимулирует клеточное деление.

По третьему пути Т модифицируется  $5\beta$ -редуктазой, превращаясь в  $5\beta$ -ДГТ, который стимулирует образование эритроцитов в красном костном мозге.

Т действует на многие ткани. В большинстве тканей эффекты Т опосредуются через андрогенные рецепторы, но в некоторых тканях — через рецепторы эстрогенов.

В клетке Т связывается с рецепторами андрогенов. В таких органах, как головной мозг, гипофиз, почки, он доминирующий внутриклеточный андроген.

Андрогенный рецептор (АРц) — лабильный белок, состоящий из 917–919 аминокислот с молекулярной массой приблизительно 98 000 Да. Он составляет около 0,001% общего количества клеточного белкового содержимого. Рецептор активируется при связывании с ним стероидного гормона. Более сильное сродство к АРц у  $5\alpha$ -ДГТ по сравнению с Т. Продолжительность реакции на андроген контролируется путем регуляции количества АРц и активностью  $5\alpha$ -редуктазы.

Рецепторный аппарат, в том числе и в клетках кожи, изменяется в период полового созревания, что отражает изменение функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. При исследовании локализации АРц и активности изоформ  $5\alpha$ -редуктазы



обнаружено, что имеется особенность распределения АРц в зависимости от типа кожи и анатомической области.

Образовавшийся гормон-рецепторный комплекс связывается с негистонными белками хроматина — ядерным акцептором. Это ведет к стимуляции специфической РНК-полимеразы и образованию информационной РНК (и-РНК). В конечном итоге происходит синтез рибосомами белков, необходимых для роста и функционирования клетки. В результате возникают как ранние, так и запоздалые андрогенные реакции. Это, возможно, зависит от времени взаимодействия стероида с рецептором и количеством активированных одновременно АРц, а также кинетикой гормон-рецепторного комплекса в ядре и стабильностью комплекса. Стероидный гормон сам, в свою очередь, может оказывать влияние на скорость регенерации рецепторов.

В других тканях Т метаболизируется при участии  $5\alpha$ -редуктазы до ДГТ, более мощного андрогена, чем его предшественник. Эта реакция идет в тканях, богатых  $5\alpha$ -редуктазой: в коже, а у мужчин и в предстательной железе, придатке яичка, семенных пузырьках, где ДГТ — доминирующий внутриклеточный андроген. ДГТ служит также внутриклеточным андрогеном сальных желез и волосяных фолликулов. Содержание его в плазме невелико, поскольку сродство к ПССГ у него выше, чем у Т. Скорость продукции ДГТ составляет лишь 50 мкг/сут.

Интенсивность поступления Т в ткани, богатые  $5\alpha$ -редуктазой, зависит от концентрации свободного стероида в плазме. В гормонально-чувствительной клетке Т связывается с белком-рецептором, обладающим высокой аффинностью к этому стероиду. Концентрация рецепторов в ткани определяет ее чувствительность к гормону.

В литературе есть указания на то, что цитозольные АРц, представляющие собой белки определенной структуры, экспрессируются в некоторых органах (мышечная и костная ткани, кожа, сальные железы, гипофиз, гипоталамус и др.) и подвергаются воздействию множества циркулирующих метаболитов андрогенов, поступающих в цитоплазму путем пассивной диффузии. Рецептор должен распознать свой гормон, соединиться с ним в единый комплекс, поступить в ядро и обеспечить специфический ответ. Стероидные гормоны могут иногда конкурировать с другими гормонами за рецептор. Так, есть данные, что андрогены при их высокой концентрации могут конкурировать с эстрогенами. Этот процесс чрезвычайно сложен и многокомпонентен.

Многие ученые отмечают, что воздействие метаболитов органоспецифично. Известно, что необратимая конверсия Т в ДГТ имеет место в высокоандрогенчувствительной простате и коже вследствие повышенной активности фермента  $5\alpha$ -редуктазы, и поэтому в этих органах АРц чувствительны к ДГТ и нечувствительны к Т.

Напротив, в мышцах этого фермента практически нет, и рецепторы чувствительны к Т. Андрогеновый эффект реализуется только в том случае, если происходит реакция андроген — АРц и образуется соответствующий комплекс. Взаимодействуя с геномом внутри ядра, этот комплекс инициирует специфический клеточный ответ, который выражается в каскаде различных метаболических процессов. Например, в сальной железе кожи в результате воздействия андроген-рецепторного комплекса вырабатывается секрет. Антиандрогены, соединяясь с рецептором, образуют лишь субоптимальный комплекс и блокируют дальнейшую его трансформацию и клеточный ответ.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРАНДРОГЕННЫХ СОСТОЯНИЙ

До настоящего времени единой классификации ГА нет. Большинство исследователей выделяют две их основные формы:

- опухолевую;
- неопухолевую, или функциональную [обусловленную повышением периферической андрогенной активности (периферической чувствительности тканей к андрогенам) и нарушением половой дифференцировки], которую в зависимости от генеза нарушений подразделяют на:
  - ✧ яичниковую;
  - ✧ надпочечниковую;
  - ✧ смешанную.

Кроме того, различают ГА:

- ✧ **истинную** (повышение содержания различных андрогенов доказано лабораторными исследованиями);
- ✧ **рецепторную**, когда клинические симптомы ГА связаны с повышенной чувствительностью тканей-мишеней к андрогенам;
- ✧ **транспортную**, развивающуюся вследствие нарушения связывания Т с белками крови и повышением вследствие этого концентрации свободного гормона.

Причиной ГА могут быть опухолевые или функциональные изменения в яичниках или надпочечниках и т.д.

## ОВАРИАЛЬНАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ

Овариальная ГА — состояние, при котором источником избыточной продукции андрогенов служат яичники.

Изменения в яичниках, приводящие к ГА, могут быть опухолевыми (андроген-синтезирующие опухоли яичников). Гормонально неактивная опухоль также может вызывать гиперплазию клеток и стромы и способствовать усилению секреции андрогенов.

Из неопухолевых форм наиболее частая причина ГА яичникового генеза — синдром поликистозных яичников (СПКЯ). До настоящего времени, несмотря на длительность изучения данной патологии, СПКЯ остается синдромом-загадкой. Продолжаются дискуссии по вопросам диагностики и лечения этого заболевания. Это связано как с широкой изменчивостью клинических, диагностических данных, так и с отсутствием «золотого стандарта» диагностики СПКЯ.

Начало изучению патологии, именуемой в настоящее время СПКЯ, было положено более 150 лет назад, в 1844 г., когда А. Cherean (Париж) представил морфологическую картину склерокистозных изменений в яичниках.

Синдром овариальной ГА неопухолевого генеза, или гиперандрогенная дисфункция яичников, согласно классификации ВОЗ, больше известна в мировой литературе как СПКЯ, или синдром Штейна—Левенталья (историческое название). В отечественной литературе можно также встретить другое название — «синдром склерокистозных яичников». Частота данной патологии среди гинекологических заболеваний значительна, и, по данным различных авторов, составляет от 1,8 до 11% и более. Распространенность СПКЯ, по данным различных авторов, составляет от 0,6 до 11% в структуре эндокринного бесплодия у женщин.

Основополагающая публикация о гиперандрогенной дисфункции яичников принадлежит С.К. Лесному (1928), который сообщил об успешном лечении пациентов с олиго- и аменореей путем клиновидной резекции яичников. Однако еще в 1915 г. Я.К. Хачкарузов опубликовал описание двустороннего увеличения яичников (в 2–3 раза) у пяти женщин с нарушениями менструального цикла, прооперированных по поводу подозрения на внематочную беременность. В 1930 г. Е.Е. Гиговский представил гистологическую картину склерополикистозных яичников. Только в 1935 г. Ф.И. Штейн и М.Л. Левенталь описали 7 женщин с гирсутизмом, страдавших бесплодием, аменореей

или ановуляторной олигоменореей на фоне ожирения, у которых были обнаружены увеличение яичников и их изменения поликистозного характера.

В течение длительного времени диагностическими критериями СПКЯ служили перечисленные выше клинические признаки, которые не утратили своего значения и сегодня. Однако, по данным ряда авторов, примерно в 40% случаев, при гистологически подтвержденном СПКЯ, размеры яичников не были увеличены и в 46% случаев не было утолщения капсулы яичника. Кроме того, в одном из опубликованных исследований представлены не совсем обычные результаты гистологического исследования ткани яичников при СПКЯ, при котором было обнаружено, что очаги тека-клеток с проявлениями лютеинизации, аналогичные клеткам внутренней теки, располагаются в строме яичника отдельно от фолликулов. Данные гистологические проявления А. Френкель (1943) охарактеризовал как гипертекоз яичников, позднее получивший название «стромальный текоматоз яичников». В 1962 г. М.И. Бронштейн выделила стромальный текоматоз в самостоятельную морфологическую форму на основании обнаруживаемой гиперплазии межуточной ткани яичников и появления в ней групп эпителиоидных гипертрофированных клеток, формирующих очаги различного размера вне всякой связи с фолликулами. Именно они (скопления эпителиоидных клеток) являются основным источником ГА при стромальном текоматозе яичников.

СПКЯ — мультифакторная патология, в патогенез которой включаются регулирующие механизмы (секреция рилизинг-гормона, ЛГ и выделение тропных гормонов гипофиза) и местные факторы, участвующие в процессе синтеза стероидов яичников. В результате происходят структурные изменения яичников, развиваются ГА и относительная гиперэстрогения, определяющие клиническую картину заболевания.

Подавляющее большинство исследователей считают, что СПКЯ — клинический симптомокомплекс, характеризующийся нарушением гонадотропной функции гипофиза, хронической ановуляцией, ГА, олигоменореей, ожирением и бесплодием.

В мае 2003 г. в Роттердаме (Нидерланды) на симпозиуме, посвященном СПКЯ, было принято решение об установлении диагноза «СПКЯ» на основании двух из трех критериев:

- олигоменорея и/или ановуляция;
- клинические или биохимические признаки ГА;
- эхографические признаки поликистозно измененных яичников.