Вирильный синдром footnote Далее в тексте ВС, или вирилизм (от лат. vir - муж, мужчина), выражается в появлении у женщин вторичных мужских половых признаков. При этом изменяется внешний облик женщины: она приобретает мужское телосложение, выраженную мускулатуру, изменяется отложение жировой ткани на бедрах, атрофируются молочные железы, снижается тембр голоса, гипертрофируется клитор. Одним из первых признаков ВС является гирсутизм (от лат. hirsus - волосатый) - появление оволосения по мужскому типу, обусловленное повышенной чувствительностью волосяных фолликулов к нормальному или повышенному количеству андрогенов (по определению не может быть мужского гирсутизма, он встречается только у женщин и детей).

Необходимо отличать гирсутизм от гипертрихоза. При гирсутизме в андрогеночувствительных зонах (кожа нижней части лица, передней брюшной стенки, лобка, спины, разгибательных поверхностей конечностей) наблюдается усиленный рост постоянных волос.

При гипертрихозе же усиливается рост Пушковых волос, не зависящий от секреции андрогенов и не связанный с вирилизацией.

ВС может возникать в любом возрасте.

В зависимости от его происхождения различают несколько его типов:

Конституционально-наследственный. Характеризуется наличием гирсутизма без каких-либо патологических изменений в организме; нередко наблюдается у женщин восточного типа. В настоящее время идиопатический, или простой, гирсутизм принято рассматривать как конституционную особенность организма, возможно, обусловленную повышенной чувствительностью волосяных фолликулов к нормальному количеству андрогенов.

Надпочечниковый с разновидностями, обусловленными гиперплазией коры надпочечников или развитием опухоли (андростеромы) надпочечников;

Яичниковый, обусловленный развитием склерокистозных яичников, омужествляющей опухоли: арренобластомы, липоидоклеточных опухолей, лютеомы, опухолей, сходных по строению с корой надпочечников, в яичниках, трубах, lig. teres uteri.

Гипофизарный - при болезни

Иценко-Кушинга, акромегалии с оволосением по мужскому типу, но без развития мужского телосложения и изменения голоса. Различают две клинические формы ВС, различные по генезу:

ВС надпочечникого генеза и

ВС яичникого генеза с двумя его разновидностями, обусловленными развитием склерокистозных яичников или маскулинизирующих опухолей яичника. ВС надпочечникого генеза принято называть адреногенитальным footnote Далее в тексте АС . Он характеризуется гиперфункцией коры надпочечников. Сущность патологии состоит в том, что вследствие дефекта в энзимной системе коры надпочечника нарушается ее способность синтезировать гидрокортизон и кортизол из 17a-гидроксипрогестерона (17а-ГПГ). Недостаточное образование гидрокортизона корой надпочечника ведет к увеличению секреции АКТГ аденогипофизом (но может быть и гиперпродукция АКТГ гипофизом при его первичном поражении); в результате этого возникает гиперплазия коры надпочечника и образуется еще больше 17а-ГПГ.

Т.о., в коре надпочечника накапливается еще больше 17а-ГПГ как из-за недостаточного перехода в гидрокортизон, так и вследствие его усиленного образования, обусловленного повышенной адренокортикотропной функцией гипофиза. Избыток 17а-ГПГ ведет к увеличению образования прегнандиола и различных андрогенов, синтез которых не нарушен (андростерон, этиохоланолон, дегидроэпиандростерон). Большое количество андрогенов, вызывая маскулинизацию женского организма, не в состоянии уменьшить выделение АКТГ гипофизом, но угнетает гонадотропную функцию гипофиза, тем самым снижает функцию яичников.

Нарушение энзимных процессов в надпочечнике могут обусловить возникновение трех клинических вариантов АС: ize

недостаток

21-гидроксилазы ведет к частичному дефекту 21-гидроксилизации, что вызывает повышение секреции андрогенов надпочечниками и явление вирилизма; более полный

дефект 21-гидроксилизации нарушает синтез 17а-ГПГ, гидрокортизона и альдостерона, и появляется не только вирилизм, но и признаки аддисонизма;

при недостатке 11в-гидроксилазы образуется дефект 11в-гид -рок -си -ли -за -ции: это приводит к избыточному образованию минералокортикоидов, вследствие чего - задержке в организме натрия и воды, и клинически проявляется не только вирилизмом, но и гипертонией.

АС имеет характерные особенности, обусловленные возрастом больной. При врожденном АС наблюдается нарушение развития наружных половых органов, которое нередко проявляется в виде женского псевдогермафродитизма. При этом женские внутренние половые органы развиты нормально. Это происходит потому, что надпочечники начинают функционировать только в конце 3-го месяца внутриутробной жизни, т.е. после наступления дифференцировки пола (7-я неделя), но до окончательного формирования влагалища и уретры (конец 5-го месяца внутриутробной жизни). Чем раньше проявляется избыточное влияние андрогенов, тем более выражен псевдогермафродитизм. При женском псевдогермафродитизме происходит увеличение клитора, а влагалище открывается в уретроподобный мочевой синус или уретру. В связи с этим наружные половые органы могут иметь вид мужских половых органов. Т.о. генетический и гонадный пол - женский, фенотипический - мужской.

Частота встречаемости врожденного АС 1:5000 родов, причем в 1/3 случаев аномалии развития наружных половых органов сочетаются с сольтеряющим синдромом, который сопровождается тошнотой, рвотой, похуданием, дегидратацией и коллапсом. Смерть таких детей наступает в первые недели после рождения при явлениях аддисонизма вследствие пониженной секреции минералокортикоидов. Характерная особенность врожденной гиперплазии надпочечников - прогрессирование вирилизации после рождения девочки. АС в постнатальном или препубертатном периоде (ранний) характеризуется преждевременным половым созреванием девочки с признаками вилиризма. Синдром встречается крайне редко и обычно обусловливается развитием опухоли надпочечника. Избыточное выделение опухолью андрогенов вызывает появление acne, огрубение голоса, уменьшение матки и яичников. Ускоренный рост костей ведет к раннему закрытию эпифизарных хрящей; в результате этого дети, вначале высокие ростом, затем останавливаются в развитии и в конце концов остаются низкорослыми. При этом наблюдается непропорциональный рост верхней половины туловища и короткие толстые нижние конечности. Наружные половые органы, как правило, развиты нормально.

Различают два типа АС в препубертатном периоде:

<Жирный тип >: ожирение по типу Иценко-Кушинга, как правило развивается при кортикостероме надпочечника;

<Мышечный тип >: резко выраженная гипертрофия мускулатуры, ребенок имеет вид <инфантильного геркулес>; этот тип развивается, как правило, при андростероме надпочечника.

АС в постпубертатном периоде (у половозрелых женщин, поздний) характеризуется вирилизацией различной степени и может быть обусловлен как незначительной гиперплазией, так и опухолью надпочечника. У женщин наблюдаются следующие изменения: чрезмерный гирсутизм, олиго-, спанио- или аменорея, бесплодие, атрофия молочных желез, уменьшение матки и яичников, значительное уменьшение подкожной жировой клетчатки, гипертрофия мышц, голос грубеет в результате утолщения и удлинения голосовых связок, кожа становится грубой, пористой, появляются acne, значительная пигментация наружных половых органов, происходит гипертрофия клитора, снижается libido. Интенсивность проявления данных симптомов может быть различной, иногда некоторые отсутствуют. Наиболее постоянным и ранним признаком АС является гирсутизм. Нередко он бывает единственным признаком заболевания, поэтому создаются определенные трудности при дифференциальной диагностике с конституциональным гирсутизмом.

Непосредственная причина вирилизма нередко - опухоль надпочечника. Первичная опухоль надпочечника редка. Встречаются кортикостеромы(КС), андростеромы(АДС) и кортико- андростеромы надпочечника. КС продуцирует избыточное количество всех стероидов, г.о. глюкокортикоидов; в связи с этим развивается тотальный гиперкортицизм. Вирилизм здесь выражается в основном в гирсутизме и может сочетаться с ожирением по кушингоидному типу, повышением артериального давления, остеопорозом, появлением стрий и acne, иногда развивается стероидный диабет. АДС вызывает частичный гиперкортицизм и развитие вирилизации без обменных нарушений. Вирилизм здесь выражен резко и характеризуется всеми признаками АС. Кроме того могут появляться слабость, головные боли, гипотония и др. признаки аддисонизма, что указывает на дисфункцию коры надпочечника, ослабление глюкокортикоидной функции и повышение андрогенной функции коры надпочечников. Вирилизм при болезни Иценко-Кушинга развивается вследствие вторичной стимуляции коры надпочечника АКТГ аденогипофиза при его поражении, что приводит к гиперфункции всех трех зон коры надпочечника и усиленной секреции андрогенов, минералокортикоидов и особенно глюкокортикоидов. В результате их катаболического действия на белковый и анаболического - на углеводный и жировой обмены развиваются гипергликемия и глюкозурия, атрофия мышц и кожных покровов, остеопороз, гипертония, характерное ожирение верхней половины туловища и лица, аменорея, атрофия молочных желез и гирсутизм. Клинические синдромы при гиперплазии и опухолях коры надпочечников во многом сходны, что создает трудность в их дифференциальной диагностике. Необходимо также их дифференцировать от ВС яичникого генеза. Большая трудность в проведении диф. Диагностики этих синдромов представляется в случаях скудных клинических проявлений, выражающихся, как правило, изолированным вирилизмом. Диагноз уточняется на основании данных анамнеза, объективного обследования, эндоскопического, УЗ-, рентгенологического исследований (ретропневмоперитонеум, определение костного возраста по точкам окостенения у девочек, ангиография надпочечника, исследование sella turcica) , лабораторных данных. Из лабораторных показателей патогномоничным для опухоли коры надпочечника считается выявление абсолютного и относительного увеличения в крови в-фракции 17-ОКС (состоящей в основном из дегидроэпиандростерона) более 8000 нг/л или (и) тестостерона более 2000 нг/л.

ВС яичникого генеза может быть обусловлен развитием склерокистозных яичников (встречаются в 10 раз чаще) или маскулинизирующей опухоли яичника - арренобластомы, опухоли из лейдиговых клеток, липоидоклеточных опухолей. Синдром склерокистозных яичников (Штейна-Левенталя) характеризуется аменореей различной продолжительности, иногда после аменореи появляются длительные ациклические кровотечения, ожирением, гирсутизмом, бесплодием и поликистозно-измененными яичниками. При синдроме и болезни Кушинга, акромегалии, гиперплазии коры надпочечников могут появляться поликистозные яичники, но они не секретируют повышенного количества андрогенов, как при типичном синдроме Штейна-Левенталя footnote Далее в тексте ШЛ. При миомах матки и ановуляторных кровотечениях может наблюдаться мелкокистозное перерождение яичников, что обусловливает гиперэстрогенизм. Этот синдром также неверно отождествляют с ШЛ.

Патогенез окончательно не выяснен. Существует несколько теорий возникновения синдрома:

Теория гипофизарного генеза (Mohesh, Greenblatt, Givens, др., 1977г.): первичное избыточное выделение ФСГ или (и) ЛГ ведет к резкому увеличению яичников и гиперпродукции ими андростерона и этиохоланолона.

Теория надпочечникого генеза (Mohesh, Israel, др., 1978г.): гиперфункция коры надпочечников по выработке андрогенов является причиной развития поликистоза яичников. В подтверждение этой теории приводятся данные:

случаи одновременного развития опухоли надпочечника и ШЛ;

идентичность клинических синдромов, возникающих при гиперплазии коры надпочечника и при ШЛ;

благоприятные результаты лечения кортикоидами некоторых больных с поликистозными яичниками; др.

Теория морфологических и функциональных нарушений в яичниках ( Riley, Evans, др., 1967г.): чрезмерное утолщение белочной оболочки яичников вследствие воспалительных процессов, склерозирования его сосудов, интоксикации и нарушения кровоснабжения яичников при неправильном положении матки механически препятствует овуляции и ведет к кистозному перерождению яичников.

ШЛ встречается обычно в 20-30 лет, характеризуется появлением определенного симптомокомплекса:

Нарушение менструальной функции. Появляются ановуляторные циклы. Менструации появляются с интервалом в 3-6 месяцев и более. Затем появляется спаниоменорея или вторичная аменорея, которая объясняется блокирующим действием избытка андрогенов, образующихся в поликистозных яичниках, на ФСГ гипофиза.

Гирсутизм, появляется у 50% больных. Интенсивность его различна - от незначительного оволосения на лице до универсального. Гирсутизм нередко сочетается с уменьшением молочных желез, матки; могут появиться гипертрофия клитора, понижение тембра голоса.

Ожирение, встречается у 10-50% больных.

Бесплодие, наблюдается в 75% случаев.

Маскулинизирующие опухоли яичников (МОЯ) способны вырабатывать в повышенном количестве тестостерон, благодаря чему появляются симптомы дефеминизации, а затем маскулинизации. Происхождение МОЯ до конца остается не выясненным. Принято считать, что все они происходят из остатков мужской части гонады в яичнике, но остается неясным, почему эти эмбриональные зачатки приобретают функциональную активность и способность к пролиферации и почему иногда при одном и том же гистологическом строении опухоли можно наблюдать различные клинические симптомы. Так описаны случаи, когда при одинаковом гистологическом строении опухолей гонад у женщины наблюдали вирилизующий эффект, а у мужчины - феминизацию. Также известно, арренобластома и опухоль лейдиговых клеток яичника иногда вызывают гиперэстрогенизацию организма. Т.о., можно предположить, что ведущая роль в патогенезе гормональноактивных опухолей яичника принадлежит гормональным факторам, возможно, нарушению выделения ФСГ, ЛГ, АКТГ гипофизом; это может обусловить дифференцировку опухолевых клеток в том или другом направлении. Поскольку образование эстрогенов в яичнике идет из прогестерона через андрогены, то при дефекте энзимных процессов может нарушаться превращение андростерона в эстрогены, в результате чего в яичнике образуются в избытке андрогены.

Арренобластома - наиболее часто встречающаяся МОЯ, чаще наблюдается в 20-35 лет. Клинически наблюдается:

Нарушение менструального цикла: менструации редкие, скудные; олигоменорея постепенно переходит в аменорею, но иногда аменорея может возникнуть внезапно.

Атрофия молочных желез, матки.

Бесплодие, хотя описаны случаи сочетания арренобластомы и беременности.

Формирование мужеподобного телосложения в результате уменьшения количества подкожной жировой клетчатки, гирсутизм, нередко в пожилом возрасте наблюдается облысение по мужскому типу, огрубение голоса, гипертрофия клитора.

Снижается или исчезает libido.

При влагалищном исследовании определяется опухоль яичника; если она значительных размеров, то могут появиться асцит, боли внизу живота.

ВС развивается постепенно, в течении нескольких лет, или быстро прогрессирует, завершаясь в течении нескольких месяцев. В настоящее время известно, что малигнизация арренобластомы происходит в 20-25% случаев. Липоидоклеточные опухоли (ЛО) наиболее часто встречаются в климактерическом периоде. Из-за небольших размеров (иногда 1-2 см в диаметре) не всегда пальпируются, не вызывают развитие асцита и болей. Клинические симптомы те же, что и при арренобластоме. Но при наличии адреналоподобной опухоли яичника клиника может быть разнообразной, т.к. опухоль продуцирует не только андрогены, но кортикостероиды и прогестерон; эти опухоли в 21% случаев злокачественны. Опухоли из лейдиговых клеток отличаются медленным ростом (иногда 18-32 года), постепенным развитием симптомов маскулинизации.

Таким образом, выяснение генеза вирильного синдрома нередко представляет значительные трудности, которые могут быть разрешены только в условиях стационара при всестороннем обследовании больной. Сложность вопроса состоит в том, что не всегда можно провести четкую грань между патологией яичника и коры надпочечника, так как при гиперплазии ее может возникать гипертекоз яичника , а при синдроме поликистозных яичников в патологический процесс может вторично вовлекаться кора надпочечника в результате угнетения энзимных его систем чрезмерным выделением яичниками андрогенов.

Гинекологическая эндокринология./Под ред. К.Н. Жмакина. --- М.:Медицина, 1980. С. 324--365.

Внутренние болезни. Под ред. Е. Браунвальда, М.: Медицина. --- 1993. Т.1. С.545--550.

Р.Б. Тейлор. Трудный диагноз, М.: Медицина, 1995. Т.2. С.387--400.;

Н.Т. Старикова. Вирильный синдром. М.: Медицина. --- 1964., С. 41--115;

Ю.А.Крупко-Большова. Гинекологическая эндокринология девочек и девушек. Киев: Здоровья. --- 1986, С.149-157.