

Современный взгляд на гиперандрогению и ее лечение

П.Н. Веропотвелян¹, И.В. Гужевская², Н.П. Веропотвелян¹, Т.Т. Нарытник²

¹«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

В представленном обзоре рассматриваются современные сведения о физиологическом и патологическом воздействии андрогенов на женский организм. Обсуждены клинические ситуации, входящие в широкий круг показаний к назначению антиандрогенной терапии.

Следует отметить, что в последние годы многие исследователи за рубежом получили благоприятные результаты вследствие применения хлормадинона ацетата, входящей в состав монофазных КОК с антиандрогенной активностью при различных андрогензависимых нарушениях: акне, себорее, гирсутизме, алопеции.

Ключевые слова: антиандрогенная терапия, гиперандрогения, хлормадинона ацетат, лечение, профилактика.

Одной из актуальных проблем современной гинекологии является гиперандрогения (ГА), так как она представляет многочисленную группу эндокринных заболеваний, которые возникают в силу взаимодействия разнообразных патогенетических звеньев, но объединяются по принципу сходной клинической симптоматики вследствие избыточного количества и/или активности мужских половых гормонов в женском организме.

D. Ding и соавторы [1] считают, что избыточное воздействие андрогенов может осуществляться за счет повышения функциональной активности андрогенного рецептора (АР) даже при нормальном уровне андрогенов в сыворотке крови, как это наблюдается при так называемом идиопатическом гирсутизме, андрогенной алопеции и других патологических состояниях. Наряду с этим отмечаются клинические проявления вирилизации – гирсутизм, себорея, асене vulgaris и алопеция.

Гирсутизм – избыточный рост волос у женщин в андрогензависимых зонах – часто сочетается с нарушением менструального цикла и акне. Гирсутизм следует дифференцировать от гипертрихоза – избыточного роста волос в андрогеннезависимых областях [19]. Появление гирсутизма обусловлено уровнем тестостерона (Т), а его метаболита – дегидротестостерона, обладающего в три раза большей биологической активностью [2]. Наличие или отсутствие рецепторов к Т обусловлено генетически и определяет интенсивность образования дегидротестостерона. Это объясняет, почему не у всех женщин с повышенным уровнем Т имеется гирсутизм, а также почему он более выражен при ожирении [8]. Обычно гирсутизм нерезко выражен. Стержневые волосы расположены на голенях, задней поверхности бедер, на промежности, реже – по белой линии живота. Оволосение лица, как правило, ограничивается усиками над верхней губой, усиленным ростом волос на щеках. Даже легкая степень выраженности подобных явлений может привести к эмоциональным стрессам, а при выраженных изменениях у многих женщин развиваются невротические и депрессивные состояния. Это усугубляет нарушения репродуктивной функции, создавая классический порочный круг патофизиологических изменений.

У девушек и пациенток детородного возраста мужские половые гормоны вырабатываются в больших количествах, чем в детстве и постменопаузе, но их продукция существенно уступает таковой у мужчин. Но в то же время, как сообщают Т. Hodgson и соавторы [3], даже в таких минимальных концентрациях уровень андрогенов у пациенток намного выше содержания эстрогенов (микро-/нано мили [10⁻⁶, 10⁻⁹] в 1 л крови против пикомилий [10⁻¹²], при этом они играют весьма важную роль в поддержке женского здоровья.

Д. Шилин [4] к важнейшим физиологическим эффектам андрогенов у женщин относит:

- их функцию сырьевого субстрата – прогормона для последующей ароматизации в эстрогены;
- стимуляцию в любом возрасте кожных единиц в волосяной фолликул – сальная железа, а в пубертате – инициацию роста, зон роста, формирование фигуры и другие;
- остеонабологические свойства и регуляцию костного ремоделирования;
- миоанаболические влияния (в том числе на уровне кардиоваскулярной системы);
- участие в формировании и поддержании женской сексуальности, либидо, поведенческих реакций, настроения, некоторых когнитивных и других функций головного мозга;
- регуляцию белкового, углеводного, липидного и пуринового обмена;
- стимулирующее воздействие на эритропоэз, гемокоагуляционные свойства крови и другие.

Автор отмечает, что полный спектр иных позитивных влияний андрогенов на женский организм в норме нам еще предстоит распознать в будущем [5], тем не менее в практике гинекологов, эндокринологов, косметологов и других врачей накопились намного более обширные сведения о клинических состояниях, связанных с негативными последствиями их избытка. Эти состояния известны под собирательным названием «синдром гиперандрогении» и подразумевают наличие специфического симптомокомплекса, возникающего по разным причинам:

1. Во время избытка синтеза и секреции андрогенов (гиперпродукции яичниками, надпочечниками, но чаще комбинированного характера)
2. При их нормальной выработке – периферическими нарушениями транспорта к тканям-мишеням и/или на уровне последних.
3. Особенности локальной конверсии или рецепции андрогенов.

Основными биологически значимыми андрогенами, вырабатываемыми в организме женщины, являются Т, андростендион и дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С). Одним из ведущих критериев синдрома ГА является увеличение содержания андрогенов в периферической крови, в первую очередь Т как наиболее активного андрогена (конверсия Т в более активный периферический метаболит дегидротестостерон происходит внутриклеточно, в периферической

крови концентрация последнего минимальна и его определение неинформативно). В норме концентрация Т в плазме крови у женщин низкая и не превышает 7% от его содержания в крови взрослых мужчин.

При этом главная проблема заключается в перекрестном реагировании с другими субстратами при работе в низком диапазоне значений (менее 10 нмоль/л). ГА наиболее часто является следствием таких заболеваний, как синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников. СПКЯ представляет собой набор характеристик, основные из которых: ГА (клиническая или биохимическая), олиго/ановуляция, увеличение объема яичников и другие эхографические признаки поликистоза яичников.

В зависимости от сочетания различных клинико-лабораторных признаков выделяют разные формы или фенотипы СПКЯ – А, В, С и D. Первые два фенотипа считаются «классическими». Мнения экспертов о принадлежности С и D к СПКЯ расходятся. R. Azziz и соавторы [6] считают, что, в частности, ряд экспертов Международного общества гиперандрогенных состояний и СПКЯ ставят под сомнение причастность неандрогенного фенотипа D к СПКЯ, с их точки зрения наличие ГА является основополагающим для диагностики СПКЯ, но в то же время до настоящего времени признается большинством исследователей и заслуживает особого внимания для дальнейшего изучения.

Как отмечено выше [1], избыточное воздействие андрогенов может проявляться за счет повышения функциональной активности АП. По сообщению Г. Чернуха и соавторов [7], на сегодняшний день известно, что ген AP локализуется на хромосоме X (Xq11,2 – q12) в относительной близости от области ее инактивации (Xq13); учитывая этот факт, внимание исследователей было обращено на изучение представленности неслучайной инактивации хромосомы 10 у пациенток с СПКЯ.

В зависимости от тяжести андрогенизации, а также возраста дебюта и стажа процесса выделяют 3 группы признаков:

1. Со стороны кожи и ее придатков (гиперандрогенная дермипатия):

- себорея, андрогенные угри;
- акне *androgenica*, гирсутизм.

Возникновение у пациенток себореи связывают с изменением соотношений между андрогенами и эстрогенами, при этом чаще всего имеет место сочетание ГА и гиперэстрогении.

В патогенезе себореи и акне важная роль принадлежит гормональным факторам, о чем свидетельствуют следующие анамнестические данные: начало заболевания проявляется в период полового созревания, отмечается связь с менструацией; часто наблюдаются нарушения менструального цикла; возможно развитие себореи и акне после беременности или после ее прерывания.

2. Со стороны вторичных половых признаков (вирилизация наружных половых органов, гортани, скальпа) – клиноромегалия, барифония, ларингомегалия, андрогенная алопеция.

3. Со стороны третичных половых признаков (андрогенный морфотип) – маскулинизация скелета, абдоминальное ожирение [5].

Себорея – это патологическое состояние кожи, связанное с гиперсекрецией сальными железами кожного сала измененного химического состава.

У.К. Нобл отмечает, что акне *vulgaris* представляет собой мультифакторное заболевание, проявляющееся нарушением процесса ороговения в устье волосяных фолликулов и на поверхности кожи с наличием перифолликулярной воспалительной реакции [9].

В развитом акне, как считают В. Прилепская и соавторы, основное значение придают нарушению функции половых желез с ГА (овариального и/или надпочечникового генеза), увеличению количества гормональных рецепторов в коже, повышению чувствительности сальных желез к андрогенам [10]. Это приводит к нарушению функции сальных желез с гиперсекрецией и изменением физико-химических свойств кожного сала, накоплению свободных жирных кислот, обладающих раздражающими свойствами и способствующих образованию комедонов.

Секреция сальных желез резко повышается с началом адrenaрхе у девочек уже с 8-летнего возраста. Главным гормоном, вовлеченным в регуляцию деятельности сальной железы, является Т. Этот гормон оказывает влияние на пролиферативную активность сальных желез и процессы липогенеза – они особенно выражены в возрасте от 12 до 25 лет. Авторы объясняют это детерминизмом подростковых сдвигов, когда первоепенное значение в развитии организма принадлежит андрогенам, определяющим пик роста, созревание длинных трубчатых костей, замыкание диафизарно-эпифизарных хрящей, появление оволосения по женскому типу [10].

В этот период андрогены являются основным источником эстрогенов, а затем большая роль принадлежит снижению чувствительности гипоталамуса к воздействию эстрогенов. При этом происходит постепенное повышение уровня гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) с повышением секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и становлением гормонального гомеостаза.

D. Mansour R. Barbieri отмечают, что после 25 лет и даже позже признаки ГА наблюдаются у 5–30% женщин [11]. В последние годы наблюдается увеличение количества девочек-подростков, имеющих нерегулярный менструальный цикл вследствие повышенной продукции андрогенов. У этих пациенток строение яичников и гормональные особенности оказываются схожими с таковыми при СПКЯ, наблюдаемом у взрослых.

Длительное течение заболевания приводит к возникновению вторичных изменений в яичниках и гипоталамо-гипофизарной системе. Ch. cherostmysal и соавторы сообщают о том, что подростки с яичниковой ГА предрасположены к формированию СПКЯ в более взрослом возрасте [12]. Несмотря на то что СПКЯ является одним из наиболее изучаемых видов патологии в гинекологии, этиология и патогенез заболевания в настоящее время до конца не ясны. Согласно имеющимся представлениям о СПКЯ, можно выделить основные положения его патогенеза [13]. Нарушение гонадотропной функции гипофиза характеризуется повышением базальной секреции ЛГ и относительным снижением синтеза ФСГ.

Возможной причиной этого являются генетически детерминированные и/или различные средовые факторы. И. Дедов и соавторы пришли к выводу, что в настоящее время идентифицирован ген фермента 17 α -гидроксилазы (цитохром P450 CYP17A1), который является ключевым ферментом в биосинтезе андрогенов, у пациенток с семейным анамнезом СПКЯ [14].

В результате гиперстимуляции ЛГ нарушается рост и созревание фолликулов в яичниках, формируется кистозная атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток, стромы, повышается синтез андрогенов, в основном Т.

В период относительного дефицита ФСГ, необходимого для синтеза ферментов, превращающих андрогены в эстрогены, происходит накопление Т и обнаруживается недостаток эстрадиола.

Следующим важным механизмом формирования ГА является инсулинорезистентность (ИР), при которой нарушается утилизация глюкозы периферическими тканями и, как следствие, развивается компенсаторная гиперинсулинемия. Согласно результатам исследований, механизмы ИР генетически обусловлены и связаны с нарушением передачи инсулинового сигнала на пострецепторном уровне [13].

Гиперинсулинемия, в свою очередь, способствует повышению синтеза андрогенов в тека-клетках и строме поликистозных яичников. Вместе с тем избыток инсулина уменьшает образование в печени глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что приводит к повышению концентрации свободного биологически активного Т.

Другим важным звеном в механизме внегонадного синтеза андрогенов и эстрогенов (путем ароматизации) является жировая ткань. По мнению D. Cibula и соавторов, при ожирении нарушается толерантность к глюкозе, развиваются ИР и гиперинсулинемия. Вследствие этого усугубляются эндокринно-метаболические нарушения и соответственно повышается риск развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, патологии эндометрия, включая рак [15]. ИР и гиперинсулинемия у тучных женщин – состояния, играющие немаловажную роль в яичниковом стероидогенезе и транспорте кровью андрогенов и их воздействии на ткани-мишени.

Давно установлено, что у лиц с СПКЯ, страдающих ожирением, чаще наблюдаются гирсутизм и бесплодие по сравнению с пациентками, имеющими нормальную массу тела.

Как считает Д. Шилин [16], двумя основными и самыми частыми категориями женщин, нуждающимися в подборе антиандрогенной терапии, являются, с одной стороны, практически здоровые пациентки с эстетическими проблемами кожи и придатков (их доля в раннем и среднем репродуктивном возрасте достигает 11–25%), а с другой – пациентки с разнообразными репродуктивными нарушениями на фоне патологической андрогенизации неопухолового генеза, обычно в рамках СПКЯ, популяционная частота которого также очень высока (5–10%).

В обеих ситуациях основной задачей для врача становится выбор лекарственного препарата, который должен максимально отвечать следующим современным требованиям:

- а) обладать доказанной терапевтической эффективностью;
- б) отличаться метаболической инертностью у здоровых и дополнительными лечебными свойствами при исходных обменных нарушениях у пациенток,
- в) быть безопасным;
- г) иметь невысокую стоимость;
- д) не снижать качество жизни, обеспечивать комфортность лечения за счет простоты и удобства режима приема.

Согласно данным публикаций, в последние годы за рубежом широко применяют низкодозированный гормональный контрацептив, содержащий антиандрогенный гестаген – хлормадина ацетат (ХМА) [17]. По мнению ряда исследователей [5, 17, 18], в отличие от практики прошлого столетия, следует отнести, во-первых – практически полный отказ от глюкокортикоидных препаратов (за исключением редких случаев врожденной дисфункции коры надпочечников) и во-вторых – значительное пополнение группы антиандрогенных средств.

До недавнего времени наши ресурсы были ограничены практически двумя соединениями – ципротероном ацетатом (ЦПА) и спиронолактоном. Эти препараты обладают высоким терапевтическим потенциалом, но по мере накопления мирового опыта оба столкнулись с ограничениями для дальнейшего применения – в связи с нежелательным явлением при использовании первого (атерогенный и тромбозембли-

ческий риск) и высокой курсовой стоимостью второго. D. Raudrant, T. Rabe считают, что ближайшие перспективы широкого внедрения в практику ряда антиандрогенных соединений (флутамида, финастерида, эфлорнитина) пока сомнительны в связи с теми же или особыми причинами. В таких случаях рекомендуют применение давно зарекомендовавшей себя технологии применения эстрогенсодержащих контрацептивов с особым составом, в которые включены прогестероны с доказанной антиандрогенной активностью и безопасностью [18]. R. Druckmann – на сегодняшний день их стало уже 5 из почти трех десятков прогестагенов [20].

По данным M. Jackson [21], из множества этих препаратов, один из них ХМА, впервые синтезирован еще в прошлом столетии (1961) и за это время многократно всесторонне изучен.

В США в Национальной медицинской библиотеке к 2013 г. о ХМА опубликовано более полутора тысяч статей. Этот препарат и до настоящего времени остается стабильным, причем исключительно клиническим. ХМА в виде монофазного контрацептива для перорального приема, в состав каждой из 21 таблетки которого входят низкие дозы этого прогестагена (2 мг) и этинилэстрадиола (ЭЭ, 30 мкг) используют для ежедневного приема с 7-дневными перерывами (ХМА). ХМА в настоящее время применяют почти в 40 странах мира.

M. Heskamp, B. Terouanne, H. Zahradnik [22, 23, 24] отмечают, что многочисленными исследованиями доказана его высокая контрацептивная эффективность, а также лечебно-профилактические факторы при терапии альгодисменореи, предменструальных дисфорических расстройств, надежный профиль безопасности (включая по влиянию на гемостаз и тромбофилический риск) и, безусловно, ХМА обладает антиандрогенными свойствами. Своей уникальной структурой ХМА связан прежде всего с химическим подобием с молекулой природного прогестерона: все тот же прегнановый каркас из 21 атома углерода, но более стабильный [5].

В своей публикации U. Winkler, R. Sudik [25] отмечают, что даже в низких дозах ХМА обладает антигонадотропной активностью (тормозит выработку гипофизом ЛГ, ФСГ, не влияя на пролактин (ПРЛ), причем настолько высокой, чтобы обеспечить подавление всех ЛГ-зависимых процессов в яичниках, в итоге: блокировать не только овуляцию (контрацептивный параметр), но и продукцию андрогенов (лечебный эффект).

Проведенная всесторонняя экспертиза взаимодействий ХМА со всеми известными стероидными рецепторами позволила наряду с его высокой прогестагеновой активностью обнаружить умеренные андрогенные эффекты (клинически значимые) и легкие глюкокортикоидные, которые клинически незначимы [5]. Зарубежные исследователи [18] продемонстрировали, что, кроме того, ХМА лишен эстрогеноподобных, про- и антиминералокортикоидных свойств. M. Curran, A. Wagstaff сообщает, что ХМА блокирует чувствительность андрогенных рецепторов [26].

Специфическая особенность строения ХМА придает ему еще более высокую степень аналогии с молекулой ЦПА (единственное отличие ЦПА – дополнительный метиленовый радикал в положении С1/С2). Поэтому как на уровне стероидрецепторного взаимодействия, так и на уровне биологического эффекта, ХМА проявляет значимое антиандрогенное влияние, близкое по силе ЦПА.

B. Terouanne и соавторы [23] в своих экспериментальных исследованиях *in vitro* отметили, что оба прогестогена в равной степени проявляют практически одинаковую антиандрогенную способность в тех сравнительно невысоких дозах, которые используют с контрацептивной целью, направленной для подавления овуляции. А различия насту-

пают лишь в диапазоне высоких доз, когда ХМА начинает уступать ЦПА.

В сходном молекулярном эффекте двух соединений с близким химическим строением позволяют предполагать эквивалентность клинического эффекта низких доз обоих антиандрогенов, обычно включаемых в состав КОК.

Д. Шилин подчеркивает, что ХМА, в отличие от всех иных прогестагенов (не относящихся к классу антиандрогенов), не взаимодействует с ГСПС, вытесняет из связи с ними Т и тем самым не повышает в системном кровотоке концентрацию его свободной, биологической активной фракции. Наряду с этим ХМА не препятствует реализации стимулирующего эффекта эстрогенов на продукцию печеночного транспортного белка, ГСПГ. В итоге синхронных эффектов ХМА и ЭЭ в общей циркуляции содержание свободного Т существенно снижается, уровень связанного и потому биологического инертного андрогена увеличивается. Значит вместе с ЭЭ ХМА «прячет» Т от тканей. А также, кроме того, у ХМА отсутствует аффинность к глобулину, связывающему кортизол [20].

После перорального приема ХМА он полностью и очень быстро всасывается: начинает расти в циркуляции через 17 мин, в течение 1–2 ч уже достигает максимального уровня. Поступая из кишечника в кровь, ХМА (так же, как и ЭЭ) почти полностью на 97–99% связывается с альбумином. Поскольку ХМА в значительных количествах распределяется в жировом депо, то и выводится из организма замедленно (с периодом полувыведения 36–39 ч, т.е. до полутора суток, почти в равной мере с мочой и калом).

Следовательно, как установлено множеством исследователей, – S. Caruso и соавторы, S. Lello и соавторы, J. Sporn и соавторы, R. Uras и другие [27–30], – многопрофильный анандрогенный спектр действия ХМА реализуется практически на всех этапах обмена мужских гормонов в женском организме: от места выработки и процесса доставки к тканям-мишеням – до уровня периферической рецепции и активации. С учетом большого шлейфа метаболических влияний на андрогенный статус пациентки, совершенно не случайно ХМА-содержащий КОК стал широко применяться в последнем десятилетии в странах Европы не только с противозачаточной целью, но и для коррекции гиперандрогенных нарушений у девушек-подростков и у здоровых – с косметической, при патологии – с терапевтической целью.

G. Plewig и соавторы [31] и ряд других исследователей (S. Lello [28]) отмечают, что в итальянском исследовании 2008 г., в группе из 25 пациенток 18–28 лет зарегистрировано, что ХМА в комбинации с ЭЭ наряду с существенным клиническим эффектом приводит к значимому ($p < 0,01$) снижению концентрации всех изученных андрогенов: как преимущественно яичниковых – андростендиона и Т (39–42%), так и преимущественно надпочечникового дегидроэпиандростерона сульфата (на 23%). При этом содержание крови ГСПГ возросло на 41%, за счет чего индекс свободного андрогенов снизился на 89%.

Представленная конкретно-отчетливая динамика не может объясняться естественной краткосрочной эволюцией или случайными спонтанными колебаниями, на большой когорте пациенток доказано обратное – как через 3, так и через 6 мес наблюдения, почти пятикратное увеличение уровня ГСПГ крови произошло только в группе пациенток, получивших терапию активным препаратом, содержащим ХМА. В контроле на фоне приема плацебо средние значения глобулина не отличались от стартовых на любом этапе.

U. Winkler [25] информирует, что в рандомизированном исследовании при сравнительной оценке двух монофазных КОК «ЭЭ/ХМА против ЭЭ/дезогестрел» никаких различий

в положительных сдвигах лабораторных маркеров андрогенизации у 45 здоровых женщин 18–40 лет в течение 6 мес не обнаружено. В группе женщин, получивших ХМА, достоверно снизился уровень свободного Т – на 46%, андростендиона – на 18%. При этом, несмотря на существенное подавление «надпочечникового» ДЭАС (практически на треть по отношению к исходному уровню), его значения оставались в пределах нормы, а подавления глюкокортикоидной функции надпочечников, судя по реакции кортизола, не установлено даже в условиях оценки ее функционального резерва при стимуляционной пробе с АКТИГ [32].

В. Серов, В. Прилепская и соавторы [33, 34] считают, что наиболее высокая активность ХМА проявляется при угревой болезни умеренной и легкой степени.

Н. Zahradnik [35] проводил наблюдение третьей фазы 326 пациенток с угревой болезнью (комедональная сыпь, папуло-пустулезные элементы, конглобатные угри), получавших более 13 циклов ЭЭ/ХМА; к концу первого года лечения существенное уменьшение угрей на лице и шее отмечено у 64%, а полное исчезновение – у 54%.

В Германии G. Schramm и В. Heckes [36] сообщают, что 11 638 пациенток были неудовлетворены применением других КОК по поводу акне/себореи и поэтому начали принимать препарат, содержащий ХМА; у них через 4 цикла приема этого препарата у 46% симптомы исчезли полностью, а у 37% пациенток наблюдалось значительное улучшение.

М. Heskamp и соавторы в Германии в ходе проспективного наблюдения на базе 303 клиник установили, что из 915 пациенток с акне умеренной и тяжелой степени через 6 циклов у 93% отмечалось улучшение [22].

Однако американские исследователи, которые проводили лечение акне, отмечают, что известный по другим медицинским моделям «феномен плацебо» представлен при угревой болезни случаями «улучшение без лечения» чрезвычайно широко – с частотой около 40%. Предполагаемые причины, такие, как спонтанное выздоровление, инсоляция, диета, лучший гигиенический уход за кожей или улучшение настроения при участии в клиническом исследовании, или другие причины еще предстоит установить. Но уже теперь стало очевидным – невозможно обсуждать достоинства ни одного из «самых лучших» средств от угрей, если не представлены результаты апробации с соответствующим контролем и рандомизацией (согласно требованиям доказательной медицины) [4, 5, 16].

А. Arowojolu и соавторы предполагают, что, исходя из этих позиций, в настоящее время следует критически переоценить недоказанность эффектов ЦПА, подчеркнуть доказанные преимущества (по отношению к пассивному наблюдению) терапии норгестиматом (1997), норэтиндра ацетатом (2001) и дроспиреноном (2008), учитывать доказанную неэффективность дезогестрела (2000) [37]. И с этих же позиций прокомментируем самые последние сведения подобной жесткой оценки эффективности ХМА [5]. В таком аспекте следует обратить внимание на крупное двойное слепое рандомизированное исследование, в котором участвовали 377 женщин с акне умеренной степени: 2/3 из них получали активную терапию ХМА, 1/3 плацебо (251:126), что по итогам проведенной терапии на протяжении 6 мес G. Plewing [31] четко продемонстрировал высокую эффективность и явные преимущества лечения Беларой против плацебо «со счетом 2:1» в пользу ХМА: отношение шансов успеха составило 2,3 с 95% доверительным интервалом 1,3–3,7 при относительном риске 1,5 (1,2–1,8), $p = 0,0002$.

Проведенная тщательная экспертиза в итоге свидетельствует о преимуществах ХМА, касающихся как пациенток, впервые применивших КОК, так и перешедших на новый препарат из-за неэффективности предыдущего (в 1,7 раза;

$p=0,01$). В целом, доля успешно ответивших на лечение ХМА составила 59% среди пациенток с угрями на лице, 46% – на груди и 42% – на спине.

Н. Zahradnik и соавторы [35] в своих исследованиях отмечают, что у пациенток с жирной себореей были установлены положительные результаты у 68% из 131 женщины. А в другом исследовании – I. Wogret [38] – зафиксировано, что к концу 12-го цикла приема ЭЭ/ХМА излечение наступило у 80% пациенток из 25. S. Lello и соавторы применяли ЭЭ/ХМА, и после лечения в течение 6 циклов этим препаратом обнаружили, что средний показатель гирсутизма по шкале Ферримена–Голлвея снизился у 25 женщин на треть (с 15 до 10 баллов) в сравнении с исходной величиной. А его полное исчезновение при приеме ЭЭ/ХМА выявлено у 36% пациенток уже к концу первого года лечения [38]. Автор отмечает, что регресс андроген-

ной алопеции к концу 12-го цикла приема ЭЭ/ХМА наблюдался в 86% случаев [38].

В заключение необходимо подчеркнуть, что во многих государствах Европы широко применяют препарат Белара с высокой терапевтической эффективностью при синдроме неопухоловой ГА в подростковом и репродуктивном возрасте (в первую очередь при акне и жирной себорее) и гирсутизме.

Приведенные результаты многочисленных публикаций доказывают безопасность и эффективность данного препарата и экономически выгодную для пациенток его низкую стоимость.

Таким образом, совокупность множества исследований, результатов проведенного обзора литературы, свидетельствует об эффективности проведения патогенетически обусловленной антиандрогенной терапии с учетом индивидуальных особенностей пациенток.

Сучасний погляд на гіперандрогенію та її лікування

П.М. Веропотвелян, І.В. Гужевська, М.П. Веропотвелян, Т.Т. Наритник

У представленому огляді літератури розглядаються сучасні відомості про фізіологічну і патологічну дію андрогенів на жіночий організм. Обговорені клінічні ситуації, що входять до широкого кола показань до призначення антиандрогенної терапії.

Слід зазначити, що в останні роки багато дослідників за кордоном отримали сприятливі результати від застосування Белари, яка входить у склад монофазних КОК із антиандрогенною активністю при різних андрогензалежних порушеннях: акне, себорей, гирсутизмі, алопеції.

Ключові слова: антиандрогенна терапія, гіперандрогенія, хромодінона ацетат, лікування, профілактика.

Modern view of hyperandrogenism and Its Treatment

P.N. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya, M.P. Veropotvelyan, T.T. Narytnik

In the given review modern data concerning the physiological and pathological impact of androgens on the female organism are given. Clinical situations which are included into a wide range of indications to prescribe anti-androgen therapy are discussed.

It is worth mentioning that recently many foreign investigators have received favorable results from the usage of hromadinona acetate which is included into the contents of monophas combined oral contraceptives «COC» with anti-androgen activity in cases of various androgen – dependant disturbances: acne, seborrhea, hirsutism, alopecia.

Key words: antiandrogen therapy, hyperandrogenism, hromadinona acetate, treatment, prevention.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Гужевская Ирина Витальевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Наритник Татьяна Теодоровна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ding D., Xu L., Menon M., Reddy G.P., Barrack E.R. Effect of short CAG (Glutamine) repeat on human androgen receptor function. *Prostate*. 2004; 58(1): 23–32.
- Сметник В.П. Неоперативная гинекология / Сметник В.П., Тумилович Л.Г. – М., 2005. – 236 с.
- Hodgson T.K., Braunstein G.D. Physiological effects of androgens in women. In: Azziz R., Nestler J.E., Dewailly D., eds. *Androgen excess disorders in women: polycystic ovary syndrome and other disorders*. 2nd ed. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2006: 49–62.
- Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогенности: современные подходы к диагностике и новые технологии терапии // *Лечащий врач*, 2003; 10: 36–9.
- Шилин Д.Е. Антиандрогенная терапия с применением гормональных контрацептивов. // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 6. – С. 82–87.
- Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H.F., Futterweit W. et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4237–45.
- Чернуха Г.Е., Немова Ю.И. Представленность неслучайной инактивации хромосомы X и полиморфизма гена андрогенного рецептора при различных фенотипах синдрома поликистозных яичников // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 4. – С. 38–43.
- Hershlag A. Peterson C. // *Novak's Gynecology*. – 1996. – Ed 12, № 5. – P. 833–885.
- Нобл У.К. Микробиология кожи человека: перевод с англ. / Нобл У.К. – М., 1986. – С. 69–75.
- Прилепская В.Н. // *Контрацептивы с антиандрогенным эффектом*, / Прилепская В.Н., Шулятьева Н.Н., Роговская С.И. // *Акушерство и гинекология*. – 2009. – № 1. – С. 21–23.
- Mansour D. // *Eur. J. Contracept. Reprod. Hith Core*. – 2002. – Vol. 7, supp. 3 – P. 35–41.
- Sherocmysal Ch., Thapisuttikul Y., Pinijaroen S. et al // *Int J. Fertil*. – 1989. – Vol. 41. – P. 423–429.
- Рагимова Э.Э. Принципы терапии клинических проявлений у больных гиперандрогенной / Рагимова Э.Э., Джобава Э.М., Герасимович М.Ю., Доброхотова Ю.Э. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2007. – № 6. – С. 16–19.
- Дедов И.И. Синдром гиперандрогенности у женщин. // *Методическое пособие для врачей / Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пашулин А.А.* – М., 2006. – С. 3–40.
- Cibula D., Hill M., Fanta M. et al. Does obesity diminish the positive effect contraceptive treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome? // *Hum Reprod*. – 2001. – Vol. 16, № 5. – P. 940–944.
- Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии. *Consilium medicum*. – 2004; 6(9): 683–9.
- Zahradnik H.P., Hanjalic-Beck A.

Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) – an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception*. 2008; 77 (5): 337–43.

18. Raudrant D., Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs*. 2003; 63 (5): 463–92.

19. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Осадчук Е.Г. Гиперандрогения и ее лечение // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – №5 (45). – С. 51–57.

20. Druckmann R. Profile of the progestosterone derivative chlormadinone acetate – pharmacodynamic properties and therapeutic applications. *Contraception*. 2009; 79 (4): 272–81.

21. Jackson M.C. Oral contraception in practice. *J. Reprod. Fertil.* 1963; 6: 153–73.

22. Heskamp M.L., Schramm G.A. Efficacy of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate/ethinylestradiol: physical and emotional benefits. *Contraception*. 2010; 81(1): 49–56.

23. Tirouanne B., Paris F., Servant N., Georget V., Sultan C. Evidence that

chlormadinone acetate exhibits antiandrogenic activity in androgen-dependent cell line. *Mol. Cell Endocrinol.* 2002; 198(1–2): 143–7.

24. Zahradnik H.P. Belara – a reliable oral contraceptive with additional benefits for health and efficacy in dysmenorrhea. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2005; 10(Suppl. 1): 12–8.

25. Winkler U.H., Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinyl estradiol and either 2 mg of chlormadinone acetate or 0.15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters. *Contraception*. 2009; 79 (1): 15–23.

26. Curran M.P., Wagstaff A.J. Ethinylestradiol/chlormadinone acetate. *Drugs*. 2004; 64 (7): 751–60; discussion 761–2.

27. Caruso S., Rugolo S., Agnello C., Romano M., Cianci A. Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate. *J. Sex. Med.* 2009; 6 (12): 3376–84.

28. Lello S., Primavera G., Colonna L., Vittori G., Guardianelli F., Sorge R., Raskovic D. Effects of two estrogen-progestins containing ethinylestradiol 30 microg and drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 30 microg and chlor-

madinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations. *Gynecol. Endocrinol.* – 2008; 24(12): 718–23.

29. Spon J., Binder N., Hüschen K., Feichtinger W. Contraceptive efficacy and safety of a low-dose oral contraceptive, (0.03 mg ethinyl oestradiol and 2 mg chlormadinone acetate) Belara, over three medication cycles. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2008; 13(1): 39–48.

30. Uras R., Oruç M., Etzi R., Peppi G., Marotto M.F., Pilloni M. et al. Evidence that in healthy young women, a six-cycle treatment with oral contraceptive containing 30 mcg of ethinylestradiol plus 2 mg of chlormadinone acetate reduces fat mass. *Contraception*. 2009; 79(2): 117–21.

31. Plewig G., Cunliffe W.J., Binder N., Hüschen K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Contraception*. 2009; 80(1): 25–33.

32. Sabatini R., Orsini G., Cagiano R., Loverro G. Noncontraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. *Contraception*. 2007; 76(5): 342–7.

33. Серов В.Н. Белара – новый низкодозированный оральные контрацептив с антиандрогенным эффектом // Гинекология. 2003; 5 (5): 217–21.

34. Прилепская В.Н., Шулятьева Н.Н. Клинические аспекты применения оральные контрацептивов с антиандрогенным действием // Гинекология, 2005. – 7 (2): 49–53.

35. Zahradnik H.P., Goldberg J., Andreas J.O. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara. *Contraception*. 1998; 57(2): 103–9.

36. Schramm G., Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study. *Contraception*. 2007; 76(2): 84–90.

37. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A., Garner S.E. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (3): CD004425.

38. Worret I., Arp W., Zahradnik H.P., Andreas J.O., Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel Phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology*. 2001; 203(1): 38–44.

Статья поступила в редакцию 16.09.2013

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

БРИТАНСКИЕ УЧЕНЫЕ ПРЕДЛОЖИЛИ НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ РАКА

Альтернативой традиционной радиодиагностике может стать более безопасная технология обнаружения раковых опухолей с помощью сахара на снимках магнитно-резонансной томографии (МРТ). Таков вывод, который в своей работе, опубликованной в *Nature Medicine*, сделали ученые из Университетского колледжа Лондона.

Технология под названием GlucoCEST была испытана на мышах. Для роста раковой опухоли требуется большое количество глюкозы. Благодаря инъекциям обычного сахара на снимках МРТ видно, в каких местах в организ-

ме накапливается глюкозы больше, чем обычно потребляют здоровые органы и ткани. Пораженные области светятся на снимках, если в настройках аппарата МРТ увеличить чувствительность к глюкозе.

По словам ведущего автора, доктора Саймона Уолкера-Сэмюэля (Simon Walker-Samuel) из Университетского колледжа Лондона, GlucoCEST использует радиоволны, чтобы пометить глюкозу в организме, в будущем он будет доступен в любом медучреждении, где есть аппаратура для МРТ. "Метод может стать дешевой и безопасной альтернати-

вой существующим методикам выявления опухолей, при которых требуется введение в организм радиоактивных материалов", - говорит ученый.

По словам авторов, это особенно важно для таких уязвимых категорий пациентов, как беременные женщины или дети. "Мы можем определить рак, используя дозу сахара, равную содержащейся в половине стандартного шоколадного батончика", - считают ученые. В настоящее время идет подготовка к клиническим исследованиям новой методики на людях.

РИА "Новости"