Синдром гиперандрогении у молодых женщин: клинические возможности комбинированных оральных контрацептивов

М. Б. Хамошина[1], И. Г. Шестакова[1], Г. Б. Дикке[1], Л. А. Кайгородова[2]

[1] *Российский университет дружбы народов, г. Москва*

[2] *Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток*

Цель обзора: обозначить наиболее важные для клинициста аспекты заболеваний, ассоциированных с развитием синдрома гиперандрогении (СГА) и/или с гиперандрогенизмом, у молодых потенциально фертильных женщин, возможности их терапии и профилактики репродуктивно значимых соматических нарушений с использованием КОК, содержащих прогестагены с антиандрогенными свойствами.
Основные положения. Гиперандрогенизм — одна из наиболее частых эндокринопатий у девочек-подростков и молодых женщин. Причинами развития СГА могут быть различные заболевания, в том числе опухоли яичников и надпочечников, что требует обязательного обследования и уточнения диагноза до начала терапии, порой с привлечением смежных специалистов.
Препаратами первой линии у молодых фертильных женщин служат КОК, в состав которых входят прогестагены с антиандрогенным эффектом. Они могут назначаться на длительное время для лечения акне, гирсутизма, а также на 6–12 месяцев с целью коррекции гиперандрогенизма на этапе прегравидарной подготовки. Персонифицированный выбор КОК у пациенток подросткового и молодого возраста определяют наличие показаний в инструкции и потребность в реализации дополнительных эффектов, значимых для репродуктивного здоровья. Важным преимуществом для молодых женщин обладают КОК, содержащие дроспиренон и Метафолин®, которые позволяют планировать беременность на фоне нормогормонемии и отсутствия дефицита фолатов.
Заключение. При обращении молодой женщины с проявлениями СГА или подтвержденным гиперандрогенизмом первым шагом клинициста является постановка диагноза для обоснования эффективной и безопасной терапии. Выбор препарата и длительность лечения должны быть персонифицированы и согласованы с пациенткой с учетом фертильных планов. Препараты первой линии в молодом возрасте — КОК, содержащие Метафолин®: помимо достижения нормоандрогенемии, они доказательно способствуют снижению у будущей матери и ее ребенка риска заболеваний и нарушений, ассоциированных с гипергомоцистеинемией и дефицитом фолатов.
Ключевые слова: гиперандрогения, гирсутизм, акне, алопеция, синдром поликистозных яичников, комбинированные оральные контрацептивы, антиандрогены, дроспиренон.

Androgen Excess Syndrome in Young Women: Clinical Potential of Combined Oral Contraceptives

M. B. Khamoshina[1], I. G. Shestakova[1], G. B. Dikke[1], L. A. Kaigorodova[2]

[1] *Peoples' Friendship University of Russia, Moscow*

[2] *Pacific State Medical University, Vladivostok*

Objective of the Review: To identify the most important issues, from the clinician's perspective, related to disorders that are associated with androgen excess syndrome (AEXS) and/or hyperandrogenism in young, potentially fertile women, the treatment options for such disorders, and the use of combined oral contraceptives (COC) containing progestagens with antiandrogenic properties to prevent medical disorders that may affect reproductive health.
Key Points: Hyperandrogenism is one of the most common endocrine disorders in teenage girls and young women. Androgen excess syndrome can be caused by a number of diseases, including ovarian and adrenal tumors. That is why, before treatment starts, an examination must be performed to clarify the diagnosis; the participation of doctors specialized in related fields may be necessary. For young fertile women, the preparations of choice are COC containing progestagens with antiandrogenic properties. They can be administered for a long time to treat acne and hirsutism or can be used for 6–12 months to treat hyperandrogenism as part of a preconception care plan. For teenage and young patients, the individualized choice of COC is determined by whether prescribing information includes these indications and by the need for additional effects that are important for reproductive health. Combined oral contraceptives containing drospirenone and Metafolin® provide young women with an important benefit — they allow them to plan their pregnancies knowing their folate levels and blood hormone levels are normal.
Conclusion: When consulting young women who have presented with AEXS manifestations or confirmed hyperandrogenism, the first step for a clinician is to make the right diagnosis in order to choose the most appropriate, effective and safe treatment. The choice of a preparation and the duration of treatment should be personalized and agreed upon with the patient, based on her reproductive plans. For young women, first-line preparations are Metafolin®-containing COC. Apart from normalizing blood androgene levels, these medications have been proven to reduce the risk of diseases and conditions associated with hyperhomocysteinemia and folate deficit in the mother and her future baby.
Keywords: hyperandrogenia, hirsutism, acne, alopecia, polycystic ovary syndrome, combined oral contraceptives, antiandrogens, drospirenone.

В настоящее время в России, продолжающей балансировать на грани демографической пропасти, сохраняет особую остроту проблема качества репродуктивного здоровья молодых женщин, еще не выполнивших свои репродуктивные планы [4, 8]. Это во многом обусловлено особенностями образа жизни и низкой медицинской активностью будущих матерей, однако важным фактором является также высокая распространенность среди них хронических болезней органов и систем, непосредственно отвечающих за реализацию репродуктивной функции, включая готовность к беременности, контроль за течением гестационного периода, деторождение и грудное вскармливание [6, 10, 11].

***Дикке Галина Борисовна** — доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: galadikke@yandex.ru*
(Окончание на с. 10.)

К таким болезням в полной мере относятся заболевания эндокринной системы, нарушения обмена веществ и расстройства питания, которыми, по данным официальной статистики, в 2013 г. страдал каждый 95-й россиянин [3].

Одной из наиболее частых эндокринопатий у девушек-подростков и женщин возрастной группы 20–25 лет, которых принято относить к молодежи, является гиперандрогенизм — избыточное количество андрогенов в крови [9, 11, 16, 36]. С точки зрения клинициста в гинекологической практике более правильно говорить о синдроме гиперандрогении (СГА), который определяют как наличие у женщин клинических признаков, характерных для мужчин, таких как гипертрихоз и/или гирсутизм, себорея, акне, алопеция, барифония, маскулинизация, гипертрофия клитора, гиперплазия перстневидного хряща (кадык). СГА у женщин также ассоциируется с гипоплазией молочных желез и матки и нарушениями менструального цикла, преимущественно по типу олиго-аменореи [1, 9].

Цель обзора: обозначить наиболее важные для клинициста аспекты заболеваний, ассоциированных с развитием СГА и/или с гиперандрогенизмом, у молодых потенциально фертильных женщин, возможности их терапии и профилактики репродуктивно значимых соматических нарушений с использованием КОК, содержащих прогестагены с антиандрогенными свойствами.

Среди аспектов, важных для практического врача, следует выделить высокую частоту и социальную значимость андрогензависимых дерматопатий (акне, себорея, гипертрихоз, гирсутизм), неспецифический характер и разнообразие расстройств менструации (опсоменорея, гипоменорея, мено-/метроррагия, первичная/вторичная аменорея и дисменорея), необходимость исключить опухолевый генез гиперандрогении, а также тот факт, что гиперандрогенизм у потенциально фертильных женщин требует терапии на преконцепционном этапе (ввиду высокого риска невынашивания, вероятности нарушений половой дифференцировки плода женского пола) [7, 12, 36, 38].

Основными источниками андрогенов в женском организме служат яичники и надпочечники. Однако андрогены также продуцируются в коже и жировой ткани, в связи с чем их уровни в крови не всегда коррелируют с клиническими проявлениями гиперандрогении [45]. Под термином «гиперандрогения» зачастую понимают и лабораторные изменения, и клинические признаки избытка андрогенов, что отражено в Роттердамских критериях постановки диагноза синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [1]. Как у всех половых стероидных гормонов, видимые проявления андрогензависимых эффектов со стороны органов-мишеней обусловлены интегральным влиянием нескольких факторов: общего количества андрогенов, продуцируемых эндокринными железами и другими источниками их синтеза (существенное значение, например, имеет количество периферической жировой ткани); скорости и интенсивности процессов синтеза стероидов (которые отчасти зависят от функции щитовидной железы и концентрации инсулина); уровня транспортного белка — стероидсвязывающего глобулина (ССГ), предопределяющего долю свободных фракций андрогенов, и, наконец, активности 5α-редуктазы [1].

Наиболее частыми симптомами гиперандрогении у подростков и молодых женщин являются гипертрихоз/гирсутизм и акне. С этими жалобами, на первый взгляд, не имеющими прямого отношения к гинекологическим проблемам, они нередко обращаются именно к гинекологу. По данным профилактических осмотров, среди девушек 13–18 лет акне выявляют у 64,9%, себорею — у каждой третьей (31,3%), гипертрихоз — у 41,2%, гирсутизм — у каждой десятой (9,2%) [11]. Пациенток с дерматологическими проявлениями гиперандрогении всегда необходимо обследовать, поскольку причинами таких проявлений могут оказаться андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников, которые имеют значительный риск озлокачествления (25–50%) и требуют хирургического вмешательства [1, 22, 33]. Что должно насторожить клинициста в этом отношении? Наличие симптомов эстрогенного дефицита; внезапная, как правило вторичная, аменорея (может быть и метроррагия, это зависит от гистологического строения опухоли); дефеминизация (уменьшение размеров молочных желез, сокращение объема жировых отложений на бедрах, гипоплазия матки), сменяющаяся маскулинизацией (изменение телосложения с расширением плечевого пояса и сужением объема бедер) и грубой вирилизацией (прогрессирующий гирсутизм, алопеция, барифония, гипертрофия клитора) вкупе с наличием образования в придатках. Одна из наших пациенток, девушка 15,5 лет с адренобластомой левого яичника, была направлена в клинику на оперативное лечение с диагнозом: адреногенитальный синдром, кистома левого яичника. Именно так гинеколог женской консультации трактовал совокупность ярких клинических проявлений, в том числе образование в малом тазу, исходившее из левого яичника, гипоплазию молочных желез и матки, первичную аменорею, выраженную гипертрофию клитора, барифонию и клинико-лабораторные признаки вульвовагинальной атрофии [38].

К счастью, в большинстве случаев гиперандрогения носит не опухолевый, а функциональный характер. Ее причинами могут быть СПКЯ, врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, наряду с этим часто употребляют термин «адреногенитальный синдром»), болезнь/синдром Иценко — Кушинга, гиперпролактинемия, акромегалия, гипоталамо-гипофизарный и/или метаболический синдром, нервная анорексия, шизофрения, врожденные нарушения половой дифференцировки (неполная форма тестикулярной феминизации, неполная маскулинизация, смешанная форма дисгенезии гонад). Повышение чувствительности рецепторов органов-мишеней (идиопатический гирсутизм) и транспортная форма (снижение уровня ССГ) тоже требуют особого внимания клинициста на этапе диагностического поиска [1]. Поэтому в каждом случае очень важно тщательно собрать анамнез, провести осмотр и назначить адекватное обследование пациентки.

***Кайгородова Лилия Андреевна** — доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России, засл. врач РФ, к. м. н., доцент. 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru*

***Хамошина Марина Борисовна** — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: mbax999@mail.ru*

***Шестакова Ирина Геннадьевна** — доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, к. м. н. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3. E-mail: i_shestakova@yahoo.com*

(Окончание. Начало см. на с. 9.)

На этапе сбора анамнеза следует уточнить время появления симптомов и жалоб, характер расстройств менструации и нарушений репродуктивной функции, а также эффективность ранее назначавшегося лечения. При осмотре пациентки, помимо факта наличия, локализации, характера и степени выраженности акне и избыточного оволосения, гинекологу важно получить антропометрические данные (ИМТ, окружность талии, окружность бедер и отношение талия/бедра), выявить симптомы гипогонадизма и вирилизации.

Весьма распространенным симптомом/жалобой является жирная себорея — усиление продукции кожного сала под влиянием андрогенов в характерных, так называемых себорейных, зонах (лицо, особенно носогубный треугольник и лоб, передняя поверхность грудной клетки, спина, плечи, волосистая часть головы). Волосистая часть головы должна привлечь внимание еще и в силу необходимости исключить алопецию — андрогензависимое облысение, обусловленное инволюцией терминальных волос до коротких, тонких, пушкового типа, при котором развивается диффузное выпадение волос на стадии телогена. Ее проявления не всегда заметны, для их обнаружения необходим целенаправленный поиск, в то время как акне обычно видно сразу. Акне определяют как хроническое заболевание кожи с возникновением на ней элементов, представленных открытыми и закрытыми комедонами, пустулами, папулами, кистами, сливными воспалительными инфильтратами [48]. Следует подчеркнуть, что диагноз акне — компетенция дерматолога или дерматокосметолога. Локализация типичных «гинекологических» акне — лоб, носогубный треугольник и области вдоль челюстей.

При осмотре пациенток с усиленным/избыточным ростом волос приходится учитывать их конституциональные черты и этническую принадлежность. Так, у азиатских женщин по сравнению с женщинами из Средиземноморского региона гораздо меньше волос на теле, даже если уровни андрогенов у них сопоставимы. Особенно важно отличать гирсутизм от гипертрихоза: при гирсутизме усилен рост андрогензависимых терминальных плотных и пигментированных волос в типичных для мужчин областях тела — над верхней губой, на подбородке («усы — борода — бакенбарды»), на грудной клетке, спине, в нижней части живота, на внутренней поверхности бедер, ягодицах [33]. Поставить диагноз гирсутизма помогает шкала Ферримана — Голлвея, в соответствии с которой рост волос оценивается по четырехбалльной шкале в 11 областях: верхняя губа, подбородок, грудь, спина, поясница, верхняя часть живота, нижняя часть живота, плечо, бедро, предплечье, голень. В результате суммарного набора баллов выводится гирсутное число: от 1 до 6 баллов соответствуют нормальному оволосению, оволосение при значениях от 7 до 12 баллов включительно оценивают как пограничное, при более чем 12 баллах ставят диагноз гирсутизма.

Алгоритм обследования пациенток с СГА предусматривает исключение его органических причин, подтверждение/исключение СПКЯ — самой частой причины гирсутизма (75–80%), оценку сопутствующих метаболических нарушений (ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности), более характерных для СПКЯ, акромегалии, гиперпролактинемии, метаболического синдрома или гипоталамической дисфункции, а также окончательную формулировку диагноза, что дает основания для выбора терапии [1, 45, 51].

Для этого используют лабораторные и инструментальные методы диагностики, прежде всего исследование в сыворотке крови уровней общего (и свободного) тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА). Именно эти показатели вкупе с данными УЗИ необходимы для исключения андрогенсекретирующей опухоли яичника или овариального гипертекоза. Следует подчеркнуть, что при выявлении опухоли надпочечников УЗИ по своей диагностической ценности уступает МРТ и КТ.

Согласно рекомендациям Androgen Excess and PCOS Society, анализ уровней андрогенов в сыворотке крови необходимо выполнять всем женщинам с гирсутизмом [32].

Если предполагается оценить уровни андрогенов у пациентки, которая недавно применяла комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) — таблетки, пластырь или вагинальное кольцо, — то исследование должно проводиться не ранее чем через 8–12 недель после окончания их применения. Следует принимать во внимание заведомо ожидаемое повышение уровня ССГ на фоне приема КГК, в состав которых входят эстрогены.

Для верификации ВДКН важным лабораторным тестом остается определение содержания 17-ОН-прогестерона в сыворотке крови, которое входит в обязательный перечень исследований гормонального скрининга при СГА. При ВДКН его уровень, как правило, стойко повышен. Характерно также увеличение концентрации ДГЭА, однако диагностическая значимость рутинного гормонального исследования ниже, чем у пробы с синактеном — аналогом адренокортикотропного гормона, стимулирующим увеличение секреции 17-ОН-прогестерона и кортизола (при ВДКН уровень сывороточного 17-ОН-прогестерона возрастает, а уровень кортизола — нет). Наиболее же информативным методом признано молекулярно-генетическое тестирование, позволяющее выявить мутации гена CYP21 [1].

Часто встречающейся эндокринопатией у женщин, показательной в отношении клинических проявлений гиперандрогении (70–80% наблюдений), является СПКЯ [1, 16, 31, 32]. Для верификации СПКЯ European Society of Human Reproduction and Embryology и American Society for Reproductive Medicine в прошлом десятилетии (Роттердам, 2003) были предложены следующие критерии, вошедшие в историю как Роттердамские:

- олигоменорея и/или ановуляция;
- клиническая (гирсутизм, акне) и/или биохимическая гиперандрогения (повышение концентрации в крови тестостерона, андростендиона и/или ДГЭА);
- при УЗИ: поликистозные яичники (≥ 12 фолликулов диаметром 2–9 мм в каждом яичнике), объем яичника более 10 мм^3 [1].

Наличие по крайней мере двух из трех перечисленных признаков после исключения других заболеваний, которые могут приводить к нарушению менструального цикла и к избыточной продукции андрогенов, позволяло практикующему врачу поставить искомый диагноз СПКЯ. В последние годы диагностическая значимость этих критериев подверглась сомнению, прежде всего ввиду вариабельности признаков в популяции, а также в связи с недооценкой роли инсулинорезистентности, выявляемой порой даже при отсутствии ожирения, которое наблюдается у 50% женщин, страдающих СПКЯ.

В последние годы выделяют четыре фенотипа СПКЯ:

- классический тип 1 (53,9%), при котором сочетаются клиническая/биохимическая гиперандрогения, типичные признаки поликистозных яичников при УЗИ и олиго-аменорея/ановуляция;

- классический тип 2 (8,9%), для которого характерны клиническая/биохимическая гиперандрогения и олиго-аменорея/ановуляция;
- овулирующие СПКЯ (28,8%) с сочетанием признаков клинической/биохимической гиперандрогении и типичных ультразвуковых критериев поликистозных яичников;
- нормоандрогенные СПКЯ (8,4%), при этом фенотипе присутствуют ультразвуковые критерии поликистозных яичников, олиго-аменорея и ановуляция [12, 19, 28].

С современных позиций при подозрении на СПКЯ к рассмотренному объему клинико-анамнестического обследования с учетом особенностей и риска метаболических нарушений необходимо добавить определение концентраций глюкозы и иммунореактивного инсулина натощак (в одной порции венозной крови) и/или проведение стандартного перорального глюкозотолерантного теста с 75 г сухой глюкозы для исключения инсулинорезистентности. При этом тест более юридически значим: он дает возможность выявить повышение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе и даже верифицировать сахарный диабет при превышении соответствующих референтных значений тощакового или стимулированного уровня глюкозы. Безусловно, необходимо исследовать и показатели липидного обмена: холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, а также, по показаниям, проконсультировать пациентку у невролога, окулиста, психотерапевта [34, 51].

Для купирования симптомов гиперандрогении у молодых женщин, особенно не планирующих беременность в ближайшее время, в качестве терапии первой линии ведущие гинекологические сообщества, такие как Androgen Excess and PCOS Society, European Society of Human Reproduction and Embryology, American Society for Reproductive Medicine, Endocrine Society, рекомендуют назначать КГК, прежде всего КОК [15, 32, 34, 39, 45, 49]. В этом отношении клиницисту важны четыре грани проблемы:

- потребность в контрацепции у женщин, уже имеющих андроген-ассоциированные изменения кожи и ее придатков;
- появление андроген-ассоциированных изменений кожи и ее придатков на фоне применения гормональных препаратов;
- контрацепция у женщин, получающих терапию ретиноидами;
- КОК как метод системного лечения акне и/или гирсутизма.

Современные КОК представлены комбинациями эстрогена (этинилэстрадиол (ЭЭ)/эстрадиол) и прогестагенов различных классов. Приоритет их использования у женщин с андроген-ассоциированными изменениями кожи и ее придатков обусловлен фармакологическими возможностями этого тандема [5, 9, 10, 12]. Любые КОК более эффективны, чем плацебо [15], поскольку они снижают сывороточные уровни андрогенов за счет следующих механизмов:

- супрессии выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ), прямого подавления ЛГ-зависимой секреции андрогенов в яичниках;
- стимуляции выработки в печени ССГ и повышения за счет этого связанных с белком фракций андрогенов, следствием чего будет уменьшение концентрации в крови свободных, биологически активных, андрогенов;
- небольшого снижения секреции надпочечниковых андрогенов;
- умеренного подавления связывания андрогенов с их рецепторами в тканях-мишенях за счет снижения активности 5α-редуктазы и продукции 5α-дигидротестостерона.

Первые три механизма характерны для всех КОК. Однако последний присущ лишь антагонистам андрогеновых рецепторов, к которым относят ципротерона ацетат (ЦПА), дроспиренон (ДРСП) и диеногест, а также блокаторам 5α-редуктазы: ЦПА, ДРСП, диеногесту, хлормадинона ацетату. Наряду с гестагенами III поколения (дезогестрел и гестоден) они демонстрируют более высокую эффективность по сравнению с КОК, содержащими гестагены I и II поколений [1, 9, 15, 44, 45].

«Золотым стандартом» антиандрогенной терапии признан ЦПА, вместе с тем сопоставимые с ЦПА клинические и биохимические эффекты демонстрирует ДРСП [11, 18, 47]. Этот прогестаген — производное спиронолактона, зарегистрированного во многих странах как средство для терапии гирсутизма, — обладает рядом преимуществ, важных для подростков и молодых женщин [20, 30, 47]. В исследовании INAS показано, что КОК, в состав которого входит ДРСП (Джес), в режиме приема «24 + 4» у подростков проявляет вдвое более высокую контрацептивную эффективность в сравнении с КОК в режиме «21 + 7»: относительный риск составил 2,5 (95%-й ДИ: 2,1–2,9) против 5,1 (95%-й ДИ: 3,7–6,8) [30].

Рандомизированные клинические исследования на здоровых добровольцах и пациентках, страдающих СПКЯ, показали, что терапия препаратами, содержащими ДРСП, сопровождается снижением веса в среднем на 1,2–1,4 кг в год ($p < 0,001$), перераспределением подкожной жировой клетчатки по женскому типу, а также способствует нормализации аппетита у женщин с предменструальным синдромом (ПМС) и гиперандрогенией [2, 43]. Известно, что при ПМС две трети женщин за 10–12 дней до начала менструации отмечают увеличение количества невоспалительных и воспалительных (предменструальных) акне, что обусловлено микроотеком кожи в области устья сально-волосяного фолликула и усугублением нарушения оттока кожного сала. КОК, содержащие ДРСП, прогестаген с выраженным антиминералокортикоидным эффектом, в этом случае имеют несомненные преимущества.

Принципы подбора КОК для системной терапии акне и гирсутизма включают:

- необходимость в надежной контрацепции (при наличии у препарата соответствующих терапевтических показаний это необязательно, но пациентку следует предупредить о наличии контрацептивного эффекта в течение всего периода терапии);
- отсутствие противопоказаний [50];
- консультацию дерматолога-косметолога (диагноз, исключение демодекоза);
- консультацию гинеколога-эндокринолога (обследование, дифференциальная диагностика);
- персонифицированный выбор антиандрогена, входящего в состав КОК.

Следует подчеркнуть, что терапевтическую эффективность при акне и гирсутизме оценивают по купированию/уменьшению клинических проявлений, а не по динамике лабораторных показателей. Для акне минимальный срок лечения, позволяющий делать выводы о его эффективности, — 3 месяца, при гирсутизме — 6 месяцев [32, 42, 44, 48].

Выбор конкретного препарата при СГА у пациенток молодого возраста определяется наличием показаний в инструкции (соответствующих диагнозу в медицинской документации), отсутствием противопоказаний, степенью тяжести

заболевания и доказанной эффективностью. Вместе с тем важную роль играют наличие сопутствующей терапии, клинически значимые ограничения или метаболические риски, в частности нарушения жирового и углеводного обмена [20, 27, 41, 50].

Для лечения акне наряду с антиандрогенами традиционно применяются антибиотики и системные ретиноиды. При этом терапевтический вектор лечения антибиотиками направлен на борьбу с *Propionibacterium acnes* и воспалением, ретиноиды влияют на салообразование (что в полной мере присуще антиандрогенам), фолликулярный гиперкератоз и воспаление. Пациентки, получающие системные ретиноиды, нуждаются в самой надежной контрацепции, поскольку эти препараты абсолютно тератогенны и вдобавок довольно гепатотоксичны. Контрацептивная защита им необходима уже за месяц до начала терапии, в течение всего периода лечения и как минимум на протяжении месяца после окончания терапии. При этом должны быть использованы надежные методы как таковые, вовсе не обязательно рекомендовать одновременный прием КОК с антиандрогенами, которые сами по себе являются вариантом эффективного лечения.

Особую группу молодых женщин с СГА представляют пациентки с СПКЯ. Использование КОК в этой когорте способствует коррекции менструального цикла, снижает риск гиперплазии и рака эндометрия (который у таких женщин в 3 раза превышает популяционный), а также позволяет одновременно лечить и акне, и гирсутизм при наличии таковых [39, 42]. В отношении пациенток с СПКЯ интересен тот факт, что КОК снижают продукцию андрогенов в яичниках даже в условиях выраженной инсулинорезистентности.

Вместе с тем влияние КОК на углеводный обмен при СПКЯ до сих пор является темой для дискуссии. В нескольких исследованиях показано, что наличие у прогестагена в составе КОК андрогенных свойств может оказывать большее влияние на углеводный метаболизм, чем доза ЭЭ [40, 44]. Есть данные, что при ожирении у пациенток с СПКЯ КОК негативно влияют на толерантность к глюкозе, а при нормальной массе тела такой эффект отсутствует [45, 47]. В Кокрейновском систематическом обзоре 31 исследования не выявлено существенного влияния КОК на метаболизм углеводов [35]. В этой связи значимым для клинициста представляется то, что в продолжительных исследованиях с участием здоровых женщин не зафиксировано увеличения частоты развития сахарного диабета 2 типа на фоне приема КОК как в общей популяции женщин, так и в подгруппе с гестационным диабетом в анамнезе [43, 44, 48], а взаимосвязь между приемом КОК и повышением риска осложнений сахарного диабета не выявлена [41, 43].

Практическому врачу при принятии решения о назначении КОК следует опираться на Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (ВОЗ, 2009), а теперь уже и на адаптированные к отечественной системе здравоохранения Российские национальные критерии приемлемости методов контрацепции (2012). В настоящее время в мире КОК не противопоказаны при неосложненных формах сахарного диабета и при ожирении [50].

В рекомендациях Европейского форума дерматологии (2012) указано, что «даже при отсутствии эндокринных отклонений женщины с угревой болезнью могут получить дополнительный эффект от гормональной терапии» [44]. Это в полной мере касается КОК, содержащих комбинацию 20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП (Джес, Джес Плюс), которые, помимо снижения всех типов угревых поражений (уровень доказательности — А) [23, 43, 45, 49], обладают лечебными свойствами при ПМС (уровень доказательности — А). Подобным эффектом обладает и комбинация 30 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП (Ярина, Ярина Плюс) [35]. В настоящее время показано, что КОК, содержащие ДРСП, не повышают артериальное давление [20, 27].

Использование КОК у молодых фертильных женщин имеет целый ряд преимуществ и дополнительных выгод, связанных с доказанным положительным влиянием препаратов этого класса на репродуктивное здоровье на популяционном уровне [12, 13]. КОК эффективно (уровень доказательности — А) предупреждают непланируемую беременность и аборт, снижая тем самым акушерский и перинатальный риск; регулируют менструальный цикл и менструальную кровопотерю; купируют дисменорею и ПМС; ликвидируют гипоэстрогению, гиперандрогению; улучшают внешность и качество жизни; снижают риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза, анемии, частоту госпитализаций и оперативных вмешательств по поводу кист яичников, апоплексии яичников, ВЗОМТ, маточных кровотечений; уменьшают частоту рака эндометрия, яичников, нераковых заболеваний молочной железы и повышают эффективность прегравидарной подготовки [5, 9, 10, 12, 14, 21, 47].

С учетом предстоящего материнства особую роль у подростков и молодых женщин играют КОК, фортифицированные фолатами, содержащие ЭЭ и ДРСП. В состав Джес Плюс входят 20 мкг ЭЭ, 3 мг ДРСП и 451 мкг левомефолата кальция — Метафолин®[1], активного метаболита фолиевой кислоты, дотация которого позволяет нивелировать возможное влияние генетических дефектов фермента метилтетрагидрофолатредуктазы на степень активности фолиевой кислоты (451 мкг Метафолин® соответствуют 400 мкг фолиевой кислоты — дозе, рекомендуемой к приему на этапе преконцепции в течение минимум 3 месяцев). В состав препарата Ярина Плюс включены 30 мкг ЭЭ, 3 мг ДРСП и 451 мкг Метафолин® [7, 24].

Наряду с эффективной профилактикой аборта, непланируемой беременности и их осложнений КОК, содержащие ДРСП и Метафолин®, имеют показания для лечения акне и ПМС (Джес Плюс), коррекции дефицита витамина B_9, доказанную терапевтическую эффективность при гирсутизме и гипергомоцистеинемии, а также достоверно снижают риск фолатзависимых пороков развития плода, наследственных синдромов, онкологических заболеваний и аутизма у детей [45–49].

Дефекты нервной трубки (ДНТ) встречаются не столь часто (5–60 случаев на 10 000 новорожденных), однако каждый случай — это трагедия для семьи и общества. ДНТ могут иметь генетическую подоплеку, но чаще всего они фолатзависимы — все факторы окружающей среды, которые снижают уровень фолатов в организме матери в период зачатия, повышают риск их возникновения. В когорте молодых женщин приобретают особую значимость такие факторы риска, как образование, возраст (в особенности моложе 20 лет), а также социально-экономический статус [23, 24–26, 28, 37, 40].

Важной для практического врача следует признать подтвержденную биоэквивалентность препаратов Джес и Джес Плюс, равно как и Ярина и Ярина Плюс. Два исследования биоэквивалентности и два больших клинических иссле-

---

[1] *Кальция левомефолат (Метафолин®) поставляется компанией Merck&Cie, Швейцария, владеющей лицензией на данный препарат. Метафолин® — зарегистрированный товарный знак компании MerckKGaA, Германия.*

дования, проведенных в Европе и в США, показали, что метаболизм ЭЭ и ДРСП не меняется при одновременном использовании Метафолин® и, наоборот, фармакодинамика Метафолин® и фолиевой кислоты сопоставима при долгосрочном исследовании. При ежедневном приеме Джес Плюс и Ярина Плюс способствуют достижению уровня фолатов в эритроцитах и плазме крови выше 906 нмоль/л, что ассоциировано с очень низким риском ДНТ, а их прием в течение полугода в 89,3% случаев гарантирует поддержание этого уровня на протяжении 20 недель после отмены препаратов [17, 19, 29]. Дополнительной выгодой длительного приема Метафолин® молодыми женщинами следует считать и доказанное (уровень доказательности для дозы 113 мкг/сут — А) снижение уровня гомоцистеина, что особенно важно для пациенток с СПКЯ [46, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Один из крупнейших русских историков профессор Московского университета Василий Осипович Ключевский сказал: «У хорошего доктора лекарство не в аптеке, а в его собственной голове». В условиях современного информационного бума клиницисту достаточно сложно быть в курсе самых последних новостей относительно фармацевтических препаратов, которые к тому же не всегда сразу приобретают легитимность для использования в широкой практике. Что же сегодня определяет тактику практического врача при обращении молодой женщины с проявлениями синдрома гиперандрогении? Прежде всего необходимость ее обследования с целью уточнения причины гиперандрогении, постановка конкретного диагноза/диагнозов, что позволяет обосновать назначение соответствующей эффективной и безопасной терапии, первой линией которой являются КОК. Выбор препарата и длительность лечения должны быть персонифицированы и согласованы с пациенткой с учетом ее фертильных планов. Следует учитывать как эстетические возможности современных КОК, содержащих антиандрогены, так и лечебно-профилактические свойства препаратов, в состав которых входит Метафолин®. КОК, фортифицированные фолатами, помимо возможности достижения нормоандрогенемии в рамках прегравидарной подготовки (в течение минимум 6 месяцев), доказательно способствуют снижению у будущей матери и ее ребенка риска заболеваний и нарушений, ассоциированных с гипергомоцистеинемией и дефицитом фолатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андреева Е. Н., Шереметьева Е. В., Дедов И. И. Синдром поликистозных яичников: этиология, патогенез, диагностика и лечение: научно-практическое руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Видар-М, 2014. 56 с.*
2. *Кузнецова И. В. Предменструальные расстройства — возможности комбинированных средств с дроспиреноном // StatusPraesens. 2014. № 2 (19). С. 86–92.*
3. *Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/ZDOR/Sdp2013.Bfs.Publisher/index.html (дата обращения — 15.12.2014).*
4. *Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М., 2011. 688 с.*
5. *Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Абдуллаева Р. Г., Радзинская Е. В. Гормональная контрацепция у подростков и молодых женщин // Фарматека. 2009. № 1 (171). С. 10–16.*
6. *Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Лебедева М. Г., Архипова М. П. и др. Девушки-подростки РФ: современные тенденции формирования репродуктивного потенциала / // Сиб. мед. журн. (Томск). 2010. Т. 25. № 4. С. 41–44.*
7. *Ранние сроки беременности. 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. М.: StatusPraesens, 2009. 480 с.*
8. *Тулупова М. С., Хамошина М. Б., Календжян А. С., Чотчаева А. И. и др. Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные потери в России в первой декаде XXI в. // Вестн. РУДН. 2011. № 5. С. 280–283.*
9. *Унанян А. Л., Руднева О. Д. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога. М.: StatusPaesens, 2014. 20 с.*
10. *Хамошина М. Б. Депозитарий репродуктивного здоровья: молодые женщины. Пути формирования рациональных предпосылок к регуляции фертильности: метод. рук. / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2013. 48 с.*
11. *Хамошина М. Б., Лебедева М. Г., Вахабова М. И., Медведкина С. Д. и др. Ювенильная гинекология: проблемы и перспективы XXI века // Вестн. репродукт. здоровья. 2011. № 2. С. 30–34.*
12. *Хамошина М. Б., Лебедева М. Г., Симоновская Х. Ю. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информационный бюллетень / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2015. 24 с.*
13. *Хамошина М. Б., Савельева И. С., Зорина Е. А., Тулупова М. С. и др. Послеабортная реабилитация — грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы // Гинекология. 2013. Т. 15. № 1. С. 60–63.*
14. *Armstrong C. ACOG Guidelines on Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives // Am. Fam. Physician. 2010. Vol. 82. N 3. P. 288–295.*
15. *Arowojolu A. O., Gallo M. F., Lopez L. M., Grimes D. A. Combined oral contraceptive pills for the treatment of acne // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 7. CD004425.*
16. *Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. N 2. P. 456–488.*
17. *Bart Sr. S., Marr J. Diefenbach K., Trummer D. et al. Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study // Contraception. 2012. Vol. 85. N 1. P. 42–50.*
18. *Bitzer J., Paoletti A. M. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials // Clin. Drug. Investig. 2009. Vol. 29. N 2. P. 73–78.*
19. *Blode H., Klipping Ch., Richard F., Trummer D. et al. Bioequivalence study of an oral contraceptive containing ethinylestradiol/drospirenone/levomefolate calcium relative to ethinylestradiol/drospirenone and to levomefolate calcium alone // Contraception. 2012. Vol. 85. N 2. P. 177–184.*
20. *Cagnacci A., Ferrari S., Napolitano A., Piacenti I. et al. Combined oral contraceptive containing drospirenone does not modify 24-h ambulatory blood pressure but increases heart rate in healthy young women: prospective study // Contraception. 2013. Vol. 88. N 3. P. 413–417.*
21. *Caserta D., Ralli E., Matteucci E., Bordi G. et al. Combined oral contraceptives: health benefits beyond contraception // Panminerva Med. 2014. Vol. 56. N 3. P. 233–244.*
22. *Cavlan D., Bharwani N., Grossman A. Androgen- and estrogen-secreting adrenal cancers // Semin. Oncol. 2010. Vol. 37. N 6. P. 638–648.*
23. *Chen C.-P. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (V) // Taiwan J. Obstet Gynecol. 2008. Vol. 47. N 3. P. 259–266.*
24. *Chen G., Song X., Ji Y., Zhang L. et al. Prevention of NTDs with periconceptional multivitamin supplementation containing folic acid in China // Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2008. Vol. 82. N 8. P. 592–596.*
25. *Daly L. E., Kirke P. N., Molloy A., Weir D. G. et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention // JAMA. 1995. Vol. 274. N 21. P. 1698–1702.*

26. de Jong-van den Berg L. T. W., Hernandez-Diaz S., Werler M. M., Louik C. et al. Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 192. N 1. P. 121–128.
27. De Morais T. L., Giribela C., Nisenbaum M. G., Guerra G. et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014. Vol. 182. P. 113–117.
28. Deak K. L., Siegel D. G., George T. M., Gregory S. et al. Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects // Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2008. Vol. 82. N 10. P. 662–669.
29. Diefenbach K., Trummer D., Ebert F., Lissy M. et al. Changes in folate levels following a 24-week co-administration of Yasmin and levomefolate calcium 0.451 mg or folic acid 400 mcg // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2010. Vol. 15. Suppl. 1. P. S158–159.
30. Dinger J., Minh T. D., Buttmann N., Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117. N 1. P. 33–40.
31. Escobar-Morreale H. F. Diagnosis and management of hirsutism // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010. Vol. 1205. P. 166–179.
32. Escobar-Morreale H. F., Carmina E., Dewailly D., Gambineri A. et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society // Hum. Reprod. Update. 2012. Vol. 18. N 2. P. 146–170.
33. Faria A. M., Perez R. V., Marcondes J. A., Freire D. S. et al. A premenopausal woman with virilization secondary to an ovarian Leydig cell tumor // Nat. Rev. Endocrinol. 2011. Vol. 7. N 4. P. 240–245.
34. Fauser B. C., Tarlatzis B. C., Rebar R. W., Legro R. S. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97. N 1. P. 28–38.
35. Freeman E. W., Kroll R., Rapkin A., Pearlstein T. et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder // J. Womens Health Gend. Based Med. 2001. Vol. 10. N 6. P. 561–569.
36. Gambineri A., Prontera J., Fanelli F., Repaci A. et al. Epidemiological survey on the prevalence of hyperandrogenic states in adolescent and young women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N 4. P. 1641–1650.
37. Goh S. L., Tan J. V. K., Kwek K. Y. C., Yeo G. S. H. Recurrent neural tube defects // Singapore Med. J. 2006. Vol. 47. N 8. P. 728–729.
38. Khamoshina M. B., Kaygorodova L. A. The ovarian arrenoblastoma in girl of 15 // Final Programme and Book of Abstracts of 14 World Congress on Pediatric and Adolescent Gynecology (May 8–11, 2004, Athens, Greece). Abstract VD2. P. 171–172.
39. Legro R. S., Arslanian S. A., Ehrmann D. A., Hoeger K. M. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N 12. P. 4564–4592.
40. Loane M., Dolk H., Morris J. K. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies // BJOG. 2009. Vol. 116. N 8. P. 1111–1119.
41. Lopez L. M., Grimes D. A., Chen-Mok M., Westhoff C. et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 7. CD008452.
42. Martin K. A., Chang R. J., Ehrmann D. A., Ibanez L. et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N 4. P. 1105–1120.
43. Naessén S., Carlström K., Byström B., Pierre Y. et al. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women // Psychoneuroendocrinology. 2007. Vol. 32. N 5. P. 548–554.
44. Nast A., Dréno B., Bettoli V., Degitz K. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 26. Suppl. 1. P. S1–29.
45. Pasquali R., Gambineri A. Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome // Eur. J. Endocrinol. 2013. Vol. 170. N 2. P. R75–90.
46. Priyanka M., Vijayabhaskar M., Sharma S. S. B., Praveen K. et al. Status of homocysteine in polycystic ovary syndrome (PCOS) // J. Clin. Diagn. Res. 2014. Vol. 8. N 2. P. 31–33.
47. Schindler A. E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives // Int. J. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 11. N 1. P. 41–47.
48. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dréno B. et al. New insights into the management of acnes: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acnes group // J. Am. Acad. Dermatol. 2009. Vol. 60. N 5. Suppl. P. S1–50.
49. Venn B. J., Green T. J., Moser R., Mann J. I. Comparison of the effect of low-dose supplementation with L-5-methyltetrahydrofolate or folic acid on plasma homocysteine: a randomized placebo-controlled study // Am. J. Clin. Nutr. 2003. Vol. 77. N 3. P. 658–662.
50. WHO Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf (дата обращения — 15.12.2014).
51. Wild R. A., Carmina E., Diamanti-Kandarakis E., Dokras A. et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N 5. P. 2038–2049. ■

Библиографическая ссылка:
Хамошина М. Б., Шестакова И. Г., Дикке Г. Б., Кайгородова Л. А. Синдром гиперандрогении у молодых женщин: клинические возможности комбинированных оральных контрацептивов // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 1 (102). С. 9–16.