

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.
Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Осетрова Н.Б.

РЕФЕРАТ на тему:

«Дерматологические проблемы, связанные с гиперандрогенией у
женщин»

Выполнила: Ординатор 1 года обучения, Ачигеечева М.В.

Красноярск, 2019

Гиперандрогения (ГА) служит одной из визитных карточек эндокринного неблагополучия женской репродуктивной сферы и клинически проявляется тремя группами признаков, отражающих андрогенизацию организма:

- гиперандрогенной (андрогензависимой) дерматопатией;
- изменением морфологического типа;
- вирилизацией.

Гиперандрогенная дерматопатия - это состояние относят к основным признакам ГА. Под этим термином объединены поражения кожи и ее придатков, возникающих в результате избытка андрогенов у женщин (акне, себорея, гирсутизм, алопеция).

Кожа - главное звено метаболизма половых стероидных гормонов. Действие андрогенов осуществляется через специфические рецепторы к андрогенам (АРц), которые обнаруживают в различных андрогензависимых тканях. Основные мишени для половых стероидов в коже - эпидермис, волосяные фолликулы, сальные железы, меланоциты и фибробласты. Под воздействием андрогенов усиливаются дифференцировка и митотическая активность клеток эпидермиса, рост волос, увеличивается синтез межклеточных липидов и т.д.

Косметические проблемы - наиболее частая жалоба женщин с умеренной ГА. При выраженных косметических дефектах у многих женщин развиваются невротические состояния, которые опосредованно отражаются на состоянии репродуктивной системы. У большинства обследованных женщин невротизация выразилась в тревожности, напряжении, беспокойстве, растерянности, раздражительности, безынициативности и ряде других переживаний, связанных с неудовлетворенностью и социальной недооценкой. По мнению ряда авторов, косметические проблемы в значительной мере усугубляют социально-психологические, межличностные отношения у большинства пациенток, нередко вызывая тревогу, депрессию, снижение качества жизни.

Также показано, что у обследованных пациенток с тяжелым течением акне показатель качества жизни значительно снижен.

Основным клиническим маркером ГА считают гирсутизм. Вместе с тем выраженность этого признака зависит от многих факторов: этнической принадлежности женщины, длительности и глубины патологического процесса, спектра и концентрации секретируемых андрогенов, приводящих к различным вирилизующим эффектам.

Гирсутизм - избыточный рост терминальных волос в андрогензависимых областях кожного покрова (область лица, груди, белой линии живота, на крестце, ягодицах, внутренней поверхности бедер и наружных половых органах по мужскому типу).

В зависимости от этиологии и патогенеза различают несколько видов гирсутизма:

- связанный с эндокринными нарушениями (при заболеваниях половых желез, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы);
 - связанный с введением извне лекарственных веществ (глюкокортикоиды, половые гормоны);
 - связанный с органическими нарушениями в центральной нервной системе;
 - конституциональный;
 - от внешнего воздействия химических и механических факторов.
- Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов доказано значение повышенной продукции андрогенов в патогенезе гирсутизма.

Определенную роль в его развитии отводят изменению рецепции в периферических тканях, а также снижению связывания андрогенов в плазме крови. Полагают, что гирсутизм - это развивающийся синдром, в который вовлекаются как периферические механизмы образования андрогенов, так и изменения гипоталамо-гипофизарной функции.

Действие андрогенов на кожу осуществляется через специфические рецепторы, плотность которых различна на разных участках кожи. Независимо от локализации плотность рецепторов к ПГ выше, чем к андрогенам, эстрогенам. Несмотря на специфичность рецепторов, половые гормоны могут перекрестно реагировать с рецепторами к разным половым гормонам, при этом эффект от связывания ПГ с андрогенными рецепторами может быть как андрогенным, так и антиандрогенным.

Повышение содержания Т яичникового или надпочечникового происхождения индуцирует 5 α -редуктазную активность в восприимчивых волосяных фолликулах. Это выражается в локальной продукции ДГТ - активного андрогена, который стимулирует волосяные фолликулы и усиливает рост волос.

В эпидермисе половые гормоны стимулируют рост кератиноцитов и активность меланоцитов. Т индуцирует дифференцировку эпителиальных клеток в эпидермисе и волосяных фолликулах. Рост волос стимулируют андрогены и тормозят эстрогены, действие ПГ окончательно не выяснено.

Особое место занимает влияние гирсутизма на личностные особенности и социальное поведение. Исследования позволили установить, что гирсутизм создает комплекс неполноценности у 41,6% пациенток, а конфликты в семье возникают у 32,7%. Постоянные психические переживания, связанные с развитием гирсутизма, отмечают у 54,5% пациенток.

За последние годы стало известно, что психологические проблемы усугубляют гиперпродукцию андрогенов, также отмечена высокая частота стрессов у данного контингента женщин.

Степень и характер гирсутизма могут помочь в определении варианта ГА, поскольку гирсутизм наиболее выражен при ГА надпочечникового генеза. Отмечена неоднозначность гирсутизма в зависимости от существующих

клинических проявлений ГА при их внешней, на первый взгляд, однотипности.

Клиническая оценка степени ГА весьма затруднена в связи с трудностью определения большинства параметров и отсутствием общепринятых определений признаков ГА. Кроме того, отдельные симптомы андрогенизации не всегда отражают наличие ГА, так как биологический эффект действия гормонов многоступенчат и зависит от содержания самого гормона; от того, в какой форме - связанной или свободной - он циркулирует; от активности 5 α -редуктазы, лимитирующей скорость превращения Т в его биологически активную форму - ДГТ; от количества АРц. Нарушения любого из указанных факторов могут привести к появлению отдельных симптомов различной выраженности.

Для оценки степени гирсутизма применяют различные схемы. В практической работе наиболее часто оценивают патологический рост волос по общепринятой шкале Ферримана-Голлвея с определением среднего гирсутного, гормонального и индифферентного чисел.

Шкала Ферримана-Голлвея

Зона	Баллы	Оценка
Верхняя губа	1	Отдельные волоски с наружного края
	2	Скопления волосков с наружного края
	3	Усики, расположенные почти по все длине
	4	Густые усики по всей протяженности
Подбородок	1	Отдельные разрозненные волоски
	2	Отдельные разрозненные волоски и небольшие скопления
	3	Сплошное покрытие из редких волосков
	4	Густое сплошное покрытие
Спина	1	Отдельные разрозненные волоски
	2	Большое число количество волос
	3	Редкое сплошное покрытие
	4	Густое сплошное покрытие
Поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	Пучок волос, разросшийся в стороны
	3	Волосы покрывают 75% площади поясницы
	4	Сплошное покрытие
Грудь	1	Волосы вокруг ареол
	2	Волосы вокруг ареол и отдельные волоски между грудями
	3	Слияние этих участков с покрытием 75% поверхности зоны
	4	Сплошное покрытие
Верхняя часть живота	1	Редкие волоски вдоль средней линии
	2	«Дорожка» вдоль средней линии
	3	Покрытие половины зоны
	4	Покрытие всей поверхности
Нижняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль белой линии живота
	2	«Дорожка» вдоль белой линии живота

	3	Широкая полоса вдоль белой линии живота
	4	«Мужской» треугольник (ромб)
Плечи Бедра	1	Редкие волосы, покрывающие не более 25% поверхности
	2	Обширное, но не полное покрытие волосами
	3	Сплошное покрытие из редких волосков
	4	Густое сплошное покрытие

Интерпретация результатов: норма – до 7 баллов; пограничное оволосение – 8-14 баллов; гирсутизм – свыше 14 баллов.

Продукция и секреция кожного сала также увеличиваются под действием андрогенов и угнетаются эстрогенами; действие ПГ варьирует. Как андрогены, так и эстрогены напрямую стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток в сальных железах. Недавние эксперименты с культурами человеческих себоцитов показали, что эффект андрогенов зависит от локализации сальных желез в различных участках кожи, проявляясь прежде всего в андроген-зависимых зонах.

Фибробласты кожи секретируют гиалуроновую кислоту и коллаген. Как андрогены, так и эстрогены стимулируют синтез и созревание коллагена, но их влияние на химический состав собственно кожи может отличаться. Например, эстрогены подавляют синтез дерматансульфата, тогда как андрогены не влияют на метаболизм гликозаминогликанов в коже. Таким образом, с одной стороны, неоспоримо влияние половых гормонов на функции различных компонентов кожи, а с другой - доказано, что клетки кожи сами принимают активное участие в метаболизме половых стероидов.

Из других симптомов поражения кожи и ее придатков следует указать на появление андрогензависимой алопеции. Андрогенетическая алопеция составляет 95% всех типов облысения у женщин и развивается в большинстве случаев к 30 годам. Было установлено, что андрогенетическая алопеция развивается только в том случае, если имеются:

- генетически детерминированное повышение чувствительности клеток волосяных фолликулов к андрогенным гормонам;
- *даже минимальное количество андрогенов в периферической крови.*

Развитие этого типа облысения обусловлено аутосомно-доминантным геном с вариабельной пенетрантностью и экспрессивностью. Некоторые исследователи предполагают также полигенное наследование. Действие гена реализуется лишь под влиянием андрогенных гормонов, но, что очень важно, повышение их концентрации в крови при этом абсолютно необязательно.

Патогенез этого состояния можно схематично представить следующими этапами.

- Под действием фермента 5 α -редуктазы, обнаруженного в клетках волосяной луковицы и волосяного сосочка, Т трансформируется в более активный андроген - 5 α -ДГТ.
- 5 α -ДГТ проникает в клетку и образует «активированный комплекс» с цитоплазматическим белком.

- Комплекс 5 α -ДГТ и цитоплазматического белка после взаимодействия с ядерным акцептором переходит в клеточное ядро, где после ряда биохимических реакций нарушается синтез протеинов.

- Размер волосяных фолликулов уменьшается, и жесткие волосы постепенно трансформируются в пушковые (характерный признак андрогенетической алопеции).

Вместе с тем в волосяных фолликулах, кроме фермента 5 α -редуктазы, также обнаружили ароматазу, трансформирующую Т в эстрадиол, а ДГТ - в эстрон. Образующиеся эстрогены модулируют, по мнению ряда авторов, действие андрогенов, поэтому у женщин, у которых концентрация ароматазы обычно выше, чем у мужчин, развивается андрогенетическая алопеция по женскому типу.

По данным литературы, у женщин с генетически детерминированной повышенной чувствительностью волосяных фолликулов к андрогенам на фоне нормальной концентрации последних в крови алопеция не развивается; при слабо выраженной ГА отмечается андрогенетическая алопеция по женскому типу; при значительной ГА развивается андрогенетическая алопеция по мужскому типу.

По мнению некоторых авторов, андроген-зависимая алопеция, по-видимому, генетически детерминирована, поскольку даже у женщин с выраженным облысением обнаружить избыточную продукцию андрогенов чаще всего не удается. Андрогенетическая алопеция у женщин в сочетании с гирсутизмом, но без признаков нарушения менструального цикла может быть следствием периферического андрогенизма, а не ГА.

Андрогенетическая алопеция протекает с характерной клинической картиной. Пациентки отмечают выпадение волос, которое происходит циклами, чередуясь с периодами ремиссии. В ряде случаев это может сопровождаться ощущением болезненности, парестезиями в области волосистой части головы. Как было сказано выше, андрогенетическая алопеция характеризуется постепенным уменьшением размеров волосяных фолликулов, что соответственно сопровождается уменьшением диаметра волосяного стержня. Кроме того, одновременно происходят изменения в процессе синтеза меланина, и отрастающие истонченные волосы становятся менее пигментированными. Снижение продолжительности фазы анагена проявляется в укорочении длины волосяного стержня.

Согласно общепринятой классификации, различают андрогенетическую алопецию по мужскому типу I-V степени и по женскому типу I-III степени.

Алопеция по мужскому типу:

- I степень - поредение волос треугольной формы в височных областях;
- II степень - поредение волос в области лба и затылка;
- III степень - диффузное поредение волос в центрально-теменной области;
- IV степень - волосы остаются лишь на маленьком участке между лобной и центрально-теменной областью;

- V степень - полное облысение в центрально-теменной области, возможно постепенное развитие тотальной алопеции, но у женщин этого, как правило, не наблюдается.

Женский тип андрогенетической алопеции характеризуется наличием очага поредения волос в центрально-теменной области, который имеет овальные очертания. Важным признаком является отсутствие облысения на висках и на лбу:

- I степень - алопеция слабо выражена;
- II степень - умеренно выраженная алопеция;
- III степень - сильно выраженная алопеция.

Считают, что у женщин развитие II степени алопеции указывает на развитие ГА, обычно вследствие изменений в яичниках; III степень наблюдается, как правило, в преили постменопаузе, а в более раннем возрасте - при патологии как яичников, так и надпочечников.

В связи с тем что характер облысения при женском типе андрогенетической алопеции неспецифичен, в отличие от такового при алопеции по мужскому типу, его следует дифференцировать от облысения, развивающегося при заболеваниях щитовидной железы, трихотилломании, сифилисе, нарушениях функций печени, на фоне приема ряда лекарственных препаратов и т.д.

В отечественной литературе, а нередко и в зарубежной, термины «андрогенетическая алопеция» и «андрогенная алопеция» используют как синонимы. Однако большинство зарубежных трихологов различают эти понятия.

Так, андрогенетическая алопеция развивается у женщин без генетической предрасположенности на фоне значительного повышения содержания андрогенов в периферической крови.

При андрогенной алопеции имеет место совершенно другой механизм действия на волосяные фолликулы, а именно резкое укорочение фазы анагена цикла развития волосяного фолликула, что приводит к развитию телогенового выпадения волос, которое носит диффузный характер с вовлечением в патологический процесс всей волосистой части головы.

Это очень важно, так как в данном случае необходимо дальнейшее обследование пациенток для выяснения природы ГА: в первую очередь следует исключать синтезирующие гормоны опухоли половых желез или надпочечников.

Кроме того, ГА может быть при адипозогенитальном синдроме, гиперплазии коры надпочечников, поликистозе яичников, а также развиваться на фоне приема некоторых лекарственных препаратов: Т и его эфиров, анаболических стероидов, резерпина, циметидина, эстрогенов, нейролептиков, глюкокортикоидов, кетоконазола, кортикотропина (АКТГ) и др.

Себорея характеризуется нарушением функции сальных желез, количественным и качественным изменением кожного сала, что значительно всего проявляется на коже лба, в области носогубных складок,

волосистой части головы, в верхней части груди и спины. Известно, что себорея и акне - заболевания, характерные для периода полового созревания. В 85% случаев признаки заболевания проявляются от 12 до 25 лет и достигают пика к 13-16 годам. У большинства подростков к 18-20 годам происходит обратное развитие угревой сыпи. Однако у 20% подростков инволюция акне происходит медленнее.

В возрасте 25-35 лет акне встречается у 11% женщин, в возрасте 40 лет - лишь у 5%. В последнее время увеличивается число женщин, у которых акне развивается в возрасте 25 лет и старше. По данным выборочных медицинских осмотров пациенток в возрастной группе от 12 до 30 лет, акне занимает первое место среди заболеваний кожи и косметических недостатков.

Акне может протекать годами и приводить к формированию косметических дефектов в виде стойких рубцов и пигментаций, толерантных к большинству методов лечения. Косметические проблемы в значительной мере усугубляют социально-психологические и профессиональные проблемы пациенток. Акне часто вызывают эмоциональные нарушения, беспокойство, депрессию, социальную дезадаптацию, межличностные и производственные трудности. По данным некоторых авторов, доля неработающих выше среди людей с акне (64% женщин).

Среди различных клинических разновидностей акне наиболее часто встречаются вульгарные угри (*acne vulgaris*). Факторы, приводящие к развитию этого дерматоза, разнообразны:

- нарушение качества и количества кожного сала;
- патологическая кератинизация фолликулярного канала;
- изменения гормонального статуса (ГА);
- интенсивная колонизация *Propionibacterium acnes* сальных желез;
- развитие воспалительной реакции в перифолликулярных зонах;
- генетическая предрасположенность.

Иногда течение акне могут ухудшать другие экзо- и эндогенные факторы:

- погрешности в питании (например, преобладание углеводов в пище);
- профессиональные вредности;
- тропический климат;
- стрессы;
- различные сопутствующие заболевания;
- частое ультрафиолетовое облучение;
- неумеренное использование косметических средств.

Однако основной роли в патогенезе акне они не играют.

Неясность патогенеза и связанная с этим недостаточная эффективность традиционных методов лечения угрей обуславливают актуальность дальнейшего изучения угревой болезни.

Угревая сыпь в лютеиновой фазе менструального цикла - одно из проявлений предменструального синдрома (ПМС). Возможно, причина этого заключается в изменении соотношения ПГ и свободных фракций андрогенов в лютеиновой фазе цикла. Известно, что ГА - основная причина развития

акне вследствие гиперреактивности сальных желез. Поэтому акне в 85% случаев встречается у пациентов в пубертатном периоде, когда активируется гормональная функция половых желез. Обострение заболевания, усиление сальности кожи, появление свежих угрей часто происходят за 7-10 дней до начала менструации.

Нарушение гормонального равновесия у пациенток с акне можно образно выразить следующим отношением:

[андрогены + гестагены (ПГ)]/эстрогены.

При этом всякое уменьшение знаменателя или увеличение числителя предполагает клиническое проявление акне. ПГ оказывает на сальные железы влияние, аналогичное действию андрогенов. Это вполне согласуется с фактом увеличения салоотделения у женщин во вторую половину менструального цикла, предменструальных обострений угревой сыпи и возникновения угрей после введения ПГ.

Наиболее значим из андрогенов, по мнению большинства исследователей, Т. Он активно влияет на метаболические процессы в сальной железе. ДГТ - активная форма андрогенов - усиливает пролиферативную активность сальных желез и липогенез. Циркулирующий в крови Т захватывается сальной железой и под действием 5 α -редуктазы превращается в 5 α -ДГТ. Последний стимулирует образование дезоксирибонуклеиновых кислот и последующую гиперплазию сальной железы.

Сама сальная железа моделирует андрогенную реакцию, вследствие которой выделение сала может быть различным у лиц с одинаковым содержанием циркулирующего Т. Гиперплазия сальных желез, обуславливающая гиперсекрецию кожного сала и гиперкератоз, особенно выраженный в участках волосяных фолликулов, - основные изменения, происходящие в коже и ее придатках при увеличении количества андрогенов в организме.

В повышении индивидуальной чувствительности АРЦ кожи большую роль играет фермент 5 α -редуктаза. Эту чувствительность определяют присутствующие в клетках сальных желез ферменты: 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа и 5 β -редуктаза. Первые два фермента метаболизируют ДГЭА и λ 4-А в Т. Свободный Т переводит в ДГТ 5 α -редуктазу. ДГТ служит непосредственным гормональным стимулятором синтеза кожного сала. В одном из исследований обнаружено, что у пациентов с себореей повышенное содержание ДГТ в коже. Исходя из этого, по мнению авторов, повышенная чувствительность органов-мишеней к андрогенам может проявляться в усилении метаболизма Т в ДГТ в клетках-мишенях кожи у пациентов с акне с увеличением содержания ДГТ в пораженной угрями коже при нормальном содержании циркулирующего Т.

Некоторые авторы считают, что стресс (например, эмоциональное напряжение, недосыпание) может приводить к временному повышению продукции кожного сала и усилению угревой сыпи вследствие преходящего усиления продукции гормонов коры надпочечников через систему гипофиз-надпочечники. У пациенток с себореей было отмечено изменение

содержания тропных гормонов (фоллитропина, лютропина, соматотропина) передней доли гипофиза, выразившееся в достоверном снижении их содержания в крови на фоне повышения концентрации Т. При изучении функции надпочечников у женщин с угревой сыпью не установлено корреляции между тяжестью угревой сыпи, концентрацией андрогенов в плазме и реакцией андрогенов плазмы в ответ на введение АКТГ.

Полагают, что секреция андрогенов надпочечниками в большинстве случаев слегка повышена у пациентов с угревой сыпью и вряд ли это может быть единственной причиной угревой сыпи хотя бы потому, что у многих лиц как с угревой болезнью, так и здоровых, концентрация андрогенов в плазме одинакова. Повышенная чувствительность сальных желез к андрогенам или повышенный местный метаболизм андрогенов до сильно действующих метаболитов можно рассматривать как альтернативные или сопутствующие механизмы патогенеза угревой сыпи.

Другой аспект проблемы акне - генетическая предрасположенность к этому заболеванию. По данным литературы, вероятность развития акне у подростков в случае наличия угревой сыпи у обоих родителей составляет 50-60%. По данным К.Н. Суворовой (2006), генетические факторы служат пусковым моментом в развитии акне. Разная экспрессивность и аллельные вариации генов, детерминирующих развитие и функциональную способность сальных желез, ферментов и гормонов, в немалой степени определяют тяжесть клинических проявлений. Кроме того, можно встретить сообщения о ядерном R-факторе, определяющем генетическую предрасположенность. Этими фактами, вероятно, можно объяснить развитие быстро проходящих физиологических акне у одних пациентов и тяжелых форм - у других.

Классификация акне. В настоящее время нет общепринятой классификации, а имеющиеся построены на основании клинической картины с учетом экзоили эндогенных факторов либо оценке степени тяжести.

По клинической картине различают:

- комедональные акне;
- папулопустулезные акне;
- конглобатные акне.

Общие принципы лечения.

Многообразие патогенетических факторов, приводящих к развитию ГА, диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению этого состояния.

Лечение заболеваний, сопровождающихся симптомами андрогенизации у женщин, безусловно, определяется видом патологии, локализацией процесса, степенью тяжести, возрастом и должно быть комплексным, охватывать все звенья и проявления.

Лечение пациенток с ГА направлено на подавление:

- продукции андрогенов;
- связывания андрогенов со своими рецепторами;
- активности фермента 5 α -редуктазы. Выделяют следующие методы лечения ГА:

- консервативный (эстроген-гестагенные препараты, антиандрогены, гестагены, кломифен, агонисты дофамина);
- хирургический (лапароскопическая резекция или электрокаутеризация яичников);
- сочетание консервативных и хирургических методов лечения при неэффективности применения только одного из них.

При обнаружении опухолей надпочечников или яичников как источника повышенного образования андрогенов применяют хирургическое лечение.

Во всех остальных случаях, в том числе при синдроме ГА у подростков, для устранения симптомов андрогенизации применяют препараты, получившие название «антиандрогены» благодаря способности ограничивать синтез активных андрогенов и их эффекты в органах-мишенях.

Антиандрогены.

Антиандрогены - препараты, избирательно подавляющие избыточную секрецию андрогенов яичниками и надпочечниками.

Классически антиандрогены - это вещества, которые вступают в конкурентный антагонизм с андрогенами за связывание с АРц. Идеальный антиандроген обладает высокой специфичностью и сродством к рецепторам андрогенов, не проявляя андрогенной активности.

Классификация антиандрогенов:

- ингибиторы андрогенов (кортикостероиды, КОК);
- простые («чистые») или нестероидные антиандрогены (финастерид, флутамид);
- антиандрогены-прогестины (хлормадинон, ципротерон);
- другие (спиронолактон, циметидин, кетоконазол). Препараты выбора в настоящее время - «чистые» антиандрогены и КОК.

Для блокады периферического действия андрогенов при отсутствии гормональных нарушений могут быть использованы нестероидные, «чистые» антиандрогены - препараты, основной механизм действия которых заключается в блокаде периферических АРц и препятствии действию андрогенов. К этой группе препаратов относят флутамид, бикалутамид - нестероидные антиандрогены, лишенные антигонадотропной, прогестагенной, эстрогенной и глюкокортикоидной активности. Их называют «чистыми» антиандрогенами, поскольку они преимущественно оказывают воздействие на уровне АРц, однако есть данные о снижении на их фоне синтеза андрогенов или/и усилении метаболизма андрогенов. Первоначально препараты использовали для лечения рака простаты у мужчин, а позже - для лечения ГА у женщин. Механизм действия основан в основном на блокаде АРц и незначительном подавлении синтеза Т.

Назначают эти препараты по 250-500 мг в сутки в течение 6 мес и более. Уже через 3 мес отмечают выраженный клинический эффект без изменения концентрации андрогенов в крови. Поскольку эти препараты не обладают контрацептивным эффектом, их можно сочетать с оральными контрацептивами. В ряде исследований продемонстрировано положительное

влияние этих препаратов на липидный профиль у женщин с СПКЯ (уменьшение содержания общего холестерина и триглицеридов), что представляет значительный интерес, учитывая тот факт, что у большей части пациенток с СПКЯ отмечают выраженные метаболические нарушения.

По мнению других исследователей, обладая рядом преимуществ по сравнению с другими антиандрогенами, флутамид оказывает выраженное гепатотоксическое действие (обычно в дозе >500 мг).

Применение малых доз препарата (250 мг/сут) улучшает его переносимость, однако все же его необходимо назначать с особой осторожностью и под постоянным контролем активности трансаминаз в сыворотке крови. Некоторые исследователи при лечении женщин флутамидом в дозе 500 мг в день отмечали исчезновение акне через 2 мес от начала лечения.

Другие лекарственные средства, основной эффект которых направлен на уменьшение активности 5 α -редуктазы и соответственно продукции андрогенов, взаимодействующих с рецепторами, - спиронолактон и финастерид.

Финастерид в строгом смысле слова не относят к числу антиандрогенов, так как он не взаимодействует с АРц. Это специфический ингибитор фермента 5 α -редуктазы (под влиянием которого происходит образование ДГТ). Впервые препарат был предложен для лечения гиперпластических процессов простаты и облысения по мужскому типу. Для лечения идиопатического гирсутизма у женщин препарат применяют в дозе 5 мг/сут. В этой дозе препарат не оказывает влияния на содержание ЛГ, Т, А и ПССГ, однако значительно снижает концентрацию ДГТ независимо от причины ГА, активно ингибируя 5 α -редуктазу 2-го типа, хотя обладает способностью инактивировать и изоформу фермента 1-го типа. Пациенты обычно хорошо переносят лечение финастеридом. Жалобы на головную боль, снижение либидо и боли в желудке отмечаются редко, так же как и сдвиги метаболических параметров. Несмотря на это в России флутамид и финастерид для лечения ГА применяют редко.

Спиронолактон (верошпирон) - антагонист альдостерона, применяется в качестве диуретика при лечении легкой гипертензии, обладает антиандрогенными свойствами, блокируя периферические рецепторы. Также препарат обладает рядом других свойств:

- подавляет синтез андрогенов в надпочечниках и яичниках, снижая активность СYP450 C17;
- подавляет активность 5 α -редуктазы;
- повышает метаболический клиренс Т в печени;
- повышает периферическую конверсию Т в эстрогены;
- способствует снижению массы тела.

Применение спиронолактона позволяет значительно снизить выделение кожного сала и существенно уменьшить число элементов акне. Положительный эффект от лечения, однако, не коррелирует с изменениями содержания андрогенов в сыворотке. Спиронолактон можно с успехом применять в комбинации с оральными контрацептивами или другими

средствами для лечения рефрактерных акне, которые могут быть обусловлены гормональными причинами.

Спиронолактон назначают по 100-200 мг/сут в течение 3 мес, затем дозу снижают до 100 мг/сут. При длительном приеме препарата в дозе 100 мг/сут отмечают уменьшение гирсутизма. Продолжительность лечения от 6 до 24 мес и более.

Кетоконазол широко применяют как противогрибковое средство, однако он обладает способностью снижать продукцию андрогенов благодаря подавлению активности таких ферментов, как 17 α -гидроксилаза, 17-, 20-десмолазы и 11-гидроксилаза. На фоне применения препарата отмечают снижение содержания Т, А, ДГТ и ДГЭА-С и одновременно повышение концентрации 17 α -ОП. Обычно для лечения проявлений ГА у женщин препарат используют в дозе 300 мг/сут в течение 2-3 мес. Нередки случаи отказа от дальнейшего лечения вследствие плохой переносимости препарата. Один из побочных эффектов кетоконазола - ингибирование ферментов микросомальной системы P450 и, как следствие, подавление синтеза надпочечниковых стероидов. Это, в свою очередь, приводит к снижению содержания сывороточного Т.

Негормональные препараты, оказывающие антиандрогенное действие, целесообразно применять в сочетании с КОК для усиления эффекта и надежной контрацепции (для исключения возможного тератогенного влияния). Кроме того, комбинированное применение антиандрогенов и КОК потенцирует снижение секреции андрогенов.

Комбинированные оральные контрацептивы.

Как известно, все КОК содержат этинилэстрадиол (ЕЕ) и гестагенный компонент. По количеству ЕЕ различают КОК:

- высокодозированные (50 мкг/сут);
- низкодозированные (30-35 мкг/сут);
- микродозированные (15-20 мкг/сут).

Синтетические гестагены (прогестагены, прогестины), входящие в состав КОК, относят к производным нескольких соединений. Производные Т (19-норстероиды):

- содержащие этинильную группу (первое, второе, третье поколения);
- не содержащие этинильную группу (диеногест);
- 17 α -ОП (ЦПА и др.);
- спиронолактон (дроспиренон).

В зависимости от дозы эстрогена и вида прогестагена КОК могут обладать различным действием:

- эстрогенным;
- гестагенным;
- андрогенным;

- анаболическим.

Следующие эффекты относят к механизмам остаточной андрогенной активности гестагенов.

- Стимуляция АРц из-за структурного сходства с ДГТ.
- Вытеснение Т из связи с ПССГ, так как синтетические гестагены обладают большим сродством к этому транспортному белку, нежели Т, что приводит к повышению содержания свободной фракции последнего.
- Угнетение синтеза ПССГ в печени, что также приводит к повышению содержания свободного Т.

Идеальный антиандроген должен обладать высокой специфичностью и сродством к АРц, но лишен андрогенной активности. Таким образом предотвращается связывание и последующее действие андрогена. Именно поэтому современные исследования сосредоточены на разработке более избирательно действующих гестагенов с полезными (прогестероноподобными свойствами), которые реже вызывают или не вызывают нежелательные андрогенные и минералокортикоидные эффекты. Этим требованиям вполне отвечают препараты: ЦПА+ЕЕ (Диане-35), диеногест+ЕЕ (Жанин), хлормадиона ацетат+ЕЕ (Белара), диеногест+эстрадиола валерат (Клайра) и дроспиренон+ЕЕ (Ярина, Джес).

Наиболее обосновано назначение эстрогенов тем пациенткам, у которых лабораторными методами установлено нарушение нормального соотношения между андрогенами и эстрогенами. Были проведены фундаментальные исследования, посвященные лечению некоторых клинических проявлений ГА, а именно акне антиандрогенами.

Одним из первых антиандрогенов был ципротерона ацетат (ЦПА) - производное гидроксипрогестерона. Уникальность этого соединения заключается в том, что он одновременно обладает антиандрогенной и гестагенной активностью, т.е. его можно использовать как для лечения ГА, так и в качестве компонента КОК, что немаловажно. ЦПА конкурентно связывается с АРц и блокирует их на уровне внутриклеточных механизмов. Кроме того, он подавляет циклическую секрецию гонадотропинов и половых стероидных гормонов, тормозит овуляцию и пролиферацию эндометрия, а также потенцирует действие ЕЕ, направленное на стимуляцию синтеза ПССГ печенью, в результате чего снижается свободная фракция андрогенов сыворотки; тормозит секрецию ЛГ гипофизом и снижает выработку Т надпочечниками.

Как показали исследования, применение препарата приводит к снижению содержания Т, но не оказывает существенного влияния на продукцию андрогенов надпочечниками, а также позитивно влияет на нарушенную секрецию гонадотропных гормонов, снижая продукцию ЛГ и нормализуя соотношение ЛГ/ФСГ. Самое важное свойство ЦПА - прямое

антиандрогенное действие за счет блокады периферических АРц и препятствия связыванию с ними ДГТ. В органах-мишенях ЦПА подавляет активность 5 α -редуктазы I типа (блокируя образование ДГТ из Т), уменьшая тем самым кожные проявления ГА: акне, гирсутизм.

Центральное и периферическое действие препарата позволяет применять его при состояниях как относительной, так и абсолютной ГА. В одной из работ авторы сообщили о нормализации состояния кожи у 90% пациенток с акне на фоне 9 циклов приема КОК, содержащих ЦПА.

Проведенное в ходе исследования сравнение антиандрогенных эффектов КОК, содержащих ЦПА, диеногест и дроспиренон (ДРСП), позволили авторам прийти к некоторым выводам.

Пациенткам с акне 2-й степени тяжести целесообразно назначать КОК, содержащие диеногест, а при 3-й степени - КОК, содержащие ципротерон.

Женщинам, отмечающим обострение акне во второй фазе менструального цикла, лечение целесообразно начинать с КОК, содержащих дроспиренон. Видимого улучшения состояния кожи (регресс акне на 50%) следует ожидать через 3-4 мес лечения.

Прием КОК, содержащих дроспиренон, не оказывает влияния на прибавку массы тела, а напротив, способствует выведению жидкости из организма и, как следствие, снижению массы тела.

Лечение КОК нормализует менструальный цикл и не вызывает дисплазии эпителия влагалищной части шейки матки.

При хорошей переносимости курс лечения КОК составляет минимум 6 мес, а в отдельных случаях 9 мес и более для профилактики рецидивов.

По данным одного из исследований, ЦПА обладает некоторой глюкокортикоидной активностью, подавляет секрецию гипофизом ЛГ и АКТГ, уменьшая секрецию андрогенов не только яичниками, но и надпочечниками, что позволяет широко использовать КОК, содержащие ЦПА, совместно с глюкокортикоидами в комплексном лечении ГА надпочечникового генеза. Однако, по мнению других авторов, КОК, содержащие ЦПА, обладают слабой глюкокортикоидной активностью, поэтому для лечения надпочечниковой ГА их применяют редко.

Многочисленные публикации зарубежных и отечественных ученых свидетельствуют о том, что КОК, содержащий ЦПА, - препарат выбора в ситуациях, когда отсутствует надпочечниковая и опухолевая причина ГА. Однако даже при этих патологических состояниях препарат можно применять как дополнительное средство лечения.

В результате применения КОК с антиандрогенной активностью удается добиться уменьшения андроген-зависимых проявлений: акне, себореи, гирсутизма, алопеции. Однако, по мнению ряда авторов, несмотря на высокую эффективность антиандрогенного лечения, положительный результат его часто оказывается временным. Это, вероятно, связано с тем, что в основе большинства нарушений лежат генетически детерминированные ферментопатии. Поэтому лечение ГА в настоящее время носит во многом симптоматический характер, и проблема требует дальнейшего изучения.

В 2004 г. в Германии проведено неконтролируемое открытое многоцентровое исследование применения препарата ЕЕ+ЦПА (диане-35). В исследовании участвовала 1161 женщина. Более половины из них (613) вошли в возрастную группу от 20 до 30 лет. Критериями включения в группу обследования были признаки андрогенизации различной степени выраженности. Максимальная продолжительность обследования составляла 36 циклов. Подавляющее большинство пациенток отметили четкое уменьшение акне на фоне лечения в течение первых 3-4 циклов. Число женщин, у которых незначительно выраженные акне полностью исчезли в течение 3 циклов, составило 162 (26%), соответствующее число при тяжелом поражении - 21 (5%). Для слабо выраженной и резко выраженной себореи соответствующие показатели - 211 (37%) и 23 (12%). Влияние применения этинилэстрадиола+ципротерона (диане-35) на гирсутизм отмечали несколько позже, чем на акне и себорею. Признаки гирсутизма исчезли на протяжении третьего цикла лечения только у 17 из 248 женщин с незначительными признаками гирсутизма на лице. Однако из 20 женщин с выраженными признаками гирсутизма на лице у 10 была достигнута полная ремиссия и у 9 - улучшение к 24-му циклу. Очень хороший контроль цикла, показанный во всех предыдущих испытаниях ЕЕ+ЦПА (Диане-35), был подтвержден настоящим исследованием. Препарат оказывал регуляторный эффект на величину кровопотери при менструации и продолжительность цикла у женщин с нерегулярными циклами в анамнезе. Массу тела, измеренную через определенные периоды времени, сравнивали с исходным значением. Колебания массы тела до +2 кг оценивали как ее изменения в пределах физиологических колебаний. С учетом этого стандарта масса тела оставалась стабильной при приеме ЕЕ+ЦПА (Диане-35) у 90,1% женщин после 3-го цикла, у 86,6% - после 6-го, у 81,0% - после 12-го, у 76,2% - после 24-го, и у 81,8% - после 36-го цикла. Данное исследование подтвердило ранее полученные данные, что ЕЕ+ЦПА (Диане-35) обладает относительно быстрым лечебным эффектом. Причина этого, вероятно, в умеренном угнетении эндогенной продукции 17-эстрадиола в первые 3 мес приема препарата. Это, вероятно, приводит к более благоприятной концентрации эстрогенов в плазме крови и, следовательно, к более быстрому ответу на лечение.

КОК широко применяют для лечения гирсутизма, а это наиболее трудная задача. Механизм действия КОК основан на подавлении синтеза ЛГ, а также повышении продукции ПССГ, что приводит к снижению концентрации свободных андрогенов. Лечение гирсутизма предусматривает блокирование действия андрогенов различными путями:

- торможение синтеза андрогенов в эндокринных железах;
- увеличение концентрации ПССГ и снижение вследствие этого содержания биологически активных андрогенов;
- торможение синтеза ДГТ в тканях-мишенях за счет угнетения активности фермента 5 α -редуктазы;
- блокада АРц на уровне волосяного фолликула.

Непременное условие лечения гирсутизма у женщин с ожирением - нормализация массы тела. Показана четкая положительная корреляция между содержанием андрогенов и ИМТ. Так, на фоне применения ЕЕ+ЦПА (Диане-35) средний показатель гирсутного числа через 6 мес лечения снижается примерно на 30%, через 12 мес - на 40%.

Применение ЕЕ+ЦПА (Диане-35) при тяжелой степени гирсутизма, не обусловленной опухолевым процессом яичников и надпочечников, сочетают с препаратами ЦПА (Андрокур и Андрокурфорте), обладающими более выраженным антиандрогенным действием. На фоне применения этих препаратов наблюдают выраженный регресс гирсутизма (в 75% случаев), акне исчезают у 90% женщин, происходит достоверное снижение содержания Т в крови. Сходные данные об эффективности высоких доз ЦПА при лечении гирсутизма были получены в другом исследовании. По-видимому, разрешающая доза ципротерона, блокирующая АРц, - 10 мг.

ЕЕ+ЦПА (диане-35♠) находит также применение в комплексном лечении СПКЯ. Благодаря выраженным гестагенному и антиандрогенному эффектам его применение, помимо регуляции менструального цикла, устраняет хроническую эстрогенную стимуляцию, приводит к снижению содержания ЛГ, уменьшению симптомов андрогенизации, способствует уменьшению размера яичников и повышает эффект стимуляторов овуляции при их последующем применении. Оценка ультразвуковой картины яичников у пациенток с СПКЯ показала, что на фоне применения ЕЕ+ЦПА (диане-35♠) исчезают признаки поликистоза через 6 мес лечения, а размер яичников возвращается к нормальному через 9-12 мес.

После прекращения лечения КОК возможно возобновление симптомов ГА. В одном из исследований отмечен рецидив акне у 4% пациенток в первый цикл отмены и у 30% - спустя 3 мес. Через 6 мес после отмены КОК, гормональный профиль возвращается к исходному, вновь могут появляться акне и гирсутизм, но морфология яичников при этом не ухудшается.

В конце 90-х годов XX века был синтезирован гестаген дроспиренон (ДРСП), производное спиронолактона. Спинонолактон (верошпирон♣) - препарат с антиминералокортикоидным действием, оказывающий также антиандрогенное действие за счет блокады периферических АРц (способность дроспиренона блокировать АРц несколько ниже, чем у ципротерона). За рубежом спиронолактон зарегистрирован в качестве антиандрогенного препарата при его применении в суточной дозе 200 мг у женщин старше 30 лет. Однако применение спиронолактона может вызвать нарушения менструального цикла, поэтому при акне его необходимо назначать в комбинации с КОК.

Применение КОК, содержащих ЕЕ+ДРСП (Ярина, Джес) позволяет достичь контрацептивного и противоугревого эффекта и избежать развития побочных явлений, которые наблюдаются при применении препаратов спиронолактона. Противоугревая активность ЕЕ+ДРСП (Ярина, Джес) обусловлена его прямым (блокада ДРСП АРц) и непрямым (антигонадотропная активность,

стимуляция ЕЕ и ДРСРП синтеза ПССГ печенью, отсутствие вытеснения Т из связи с ПССГ (так как *ДРСРП переносится кровью в связанном с альбуминами виде*)) антиандрогенным действием, а также подавляющим действием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (блокада ДРСРП альдостероновых рецепторов). Последнее свойство ЕЕ+ДРСРП (Ярина, Джес) очень важно, особенно у женщин, отмечающих обострение акне во второй половине цикла (обострение акне за счет перифолликулярного отека) и увеличение массы тела за счет задержки жидкости.

Кроме того, показаниями к применению препарата служат проявления ПМС, циклически возникающие психологические, поведенческие и физиологические симптомы, связанные также с задержкой натрия и воды в организме. Задержка натрия и воды во второй половине цикла обусловлена активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы эстрадиолом, ПГ, а также ЕЕ, входящим в состав КОК.

Применение КОК, содержащих ЕЕ+ДРСРП (Ярина, Джес) продемонстрировало очень хороший контроль менструального цикла, низкую частоту побочных эффектов, положительное влияние на кожу и волосы при себорее, эффективность при расстройствах предменструального и менструального периодов, а также отсутствие негативного влияния на массу тела и АД.

Помимо известных КОК с антиандрогенным эффектом, перспективным представляется эстроген-гестагенный препарат, содержащий 30 мкг ЕЕ и 2 мг хлормадинона ацетата (Белара). В отличие от натурального ПГ, выраженный прогестагенный и антиэстрогенный эффект хлормадинона ацетата (ХМА) сочетается с антиандрогенной активностью без антиминералокортикоидного действия. Антиандрогенные свойства ХМА реализуются путем конкурентного связывания с андрогенами за связывание с рецепторами в клетках-мишенях, в том числе в тканях волосяных фолликулов и сальных желез кожи, что приводит к снижению выраженности себореи, акне, алопеции, гирсутизма и других проявлений вирилизации. Кроме этого, ХМА снижает синтез А и дигидро-эпиандростерона сульфата в яичниках и надпочечниках, уменьшая тем самым уровень циркуляции в крови этих наиболее активных фракций андрогенов.

Сочетание ХМА с ЕЕ в препарате приводит к активации продукции печенью белков (глобулинов), связывающих половые стероиды, и повышению их уровня в плазме крови, что приводит к снижению абсолютного содержания, циркулирующего свободного биологически активного Т крови в 2-3 раза в течение 6 мес приема. Помимо антиандрогенного эффекта, ХМА-содержащий КОК обладает высокоэффективным контрацептивным действием у женщин фертильного возраста, стабилизирует менструальный цикл, хорошо переносится и не вызывает отрицательных влияний на обмен веществ и массу тела.

Следует также остановиться на современном КОК, созданном на основе эстрадиола валерата, являющимся эстрогеном, аналогичным вырабатываемому в организме женщины (Клайра). В проведенном

отечественном исследовании изучалась эффективность данного препарата в лечении пациенток с СПКЯ. Несмотря на положительное влияние данного препарата на клинические проявления ГА, он не зарегистрирован в качестве препарата для лечения андроген-зависимой дерматопатии и с успехом применяется с целью терапии обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии. Возможно, это связано с недостаточным количеством исследований по изучению влияния данного препарата на клинические проявления ГА.

Таким образом, как относительная, так и абсолютная ГА у женщин может служить поводом для назначения КОК с антиандрогенной активностью, однако только правильная постановка диагноза, определение по возможности источника ГА, индивидуальный подход к лечению, учет противопоказаний к каждому его виду, пересмотр схемы лечения в зависимости от клинического эффекта служат залогом успешного лечения в целом, в том числе и с использованием антиандрогенов.

Литература:

1. Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины / Доброхотова Ю. Э. [и др.]. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 144 с. - ISBN 978-5-9704-3211-2.
2. Эндокринная регуляция. Биохимические и физиологические аспекты: учебное пособие. Смирнов А.Н. / Под ред. В.А. Ткачука. 2009. - 368 с. - ISBN 978-5-9704-1012-7.
3. Репродуктивная эндокринология / А. В. Древаль. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 240 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-4993-6.
4. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И.Б. Манухин [и др.]. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 304 с. : ил. - (Серия "Библиотека врача-специалиста"). - ISBN 978-5-9704-4077-3.
5. Российские клинические рекомендации. Эндокринология / под ред. И.И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 592 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-4603-4.
6. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 1112 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-3682-0.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО.

Рецензия профессора, ДМН кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО Осетровой Натальи Борисовны на реферат ординатора первого года обучения специальности «Эндокринология» Ачигеевой Марии Владимировны по теме:

«Дерматологические проблемы, связанные с гиперандрогенией у женщин»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности «Эндокринология»:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	
2. Наличие орфографических ошибок	
3. Соответствие текста реферата его теме	
4. Владение терминологией	
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	
6. Логичность доказательной базы	
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	
8. Круг использования известных научных источников	
9. Умение сделать общий вывод	

Итоговая оценка:положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата:

Подпись рецензента:

Подпись ординатора: