

Роль андрогенов в женском организме необычайно разнопланова — эти гормоны выполняют в общей сложности более 200 функций. Вот почему, сталкиваясь с необходимостью устранить нежелательные последствия гиперпродукции этих стероидов, в обязательном порядке следует самым тщательным образом взвесить все «за» и «против» назначения того или иного средства. В противном случае высока вероятность столкнуться с недостатком андрогенов и связанными с ним неблагоприятными клиническими проявлениями — эмоциональной лабильностью (вплоть до депрессивных расстройств) и сексуальными дисфункциями.

Настоящая клиническая лекция посвящена синдрому гиперандрогенизма\* в гинекологии и предлагает практикующему врачу наиболее современные, эффективные и безопасные пути коррекции нежелательных проявлений избыточной продукции андрогенов.

**Н**е преследуя цели углубляться в дебри тонких механизмов продукции гормонов, важно отметить, что представление об азах стероидогенеза, безусловно, позволит каждому специалисту выбрать оптимальную тактику лечения в той или иной клинической ситуации. Именно поэтому для практикующего врача важно понимание основ стероидогенеза и взаимосвязи всех трёх групп половых стероидов: прогестерона, эстрогенов и, конечно же, андрогенов.

## Просто о сложном: стероидогенез

Андрогены как представители класса стероидных гормонов — по сути не что иное, как сигнальные молекулы, часть древнейшего механизма гуморальной регуляции разнообразных процессов в многоклеточном организме, который не способен существовать без межклеточной коммуникации.

Абсолютно все гормоны указанного класса происходят от всем известного **холестерина**. 20% последнего поступает с пищей, а 80% синтезирует сам организм — в клетках печени, почек, кишечника, надпочечников, половых желёз. Эти клетки либо синтезируют холестерин *de novo* из ацетилкоэнзима А, либо извлекают его из циркулирующих в крови липопротеинов низкой и очень низкой плотности (холестерин липофилен, и его пребывание в свободном виде в плазме крови невозможно, поэтому ему нужны транспортёры в виде ЛПНП и ЛПНОП). Один из значимых «запасников» холестерина — цитоплазматические клеточные мембраны и жировые включения в цитоплазме клеток.

Важный клинический вывод: на конечное количество холестерина, предшественника любого из стероидных гормонов (в том числе и андрогенов), самым

\* Комментарий SP: если при словообразовании корень (мотивирующая основа) представлен существительным («androgen»), то для обозначения патологического состояния следует использовать суффикс «-ismus», а не «-ia». Таким образом, правомочными можно считать термины «гиперандрогенизм», если речь идёт о высокой концентрации андрогенов в плазме крови, и «гиперандрогенизм» или «вирилизм», когда необходимо обозначить суммарное избыточное действие этих гормонов на органы и ткани-мишени в женском организме<sup>12</sup>.

непосредственным образом влияют особенности как собственно **диеты**, так и **липидного профиля крови**.

Превращение холестерина в стероидные гормоны происходит в основном в **яичниках и надпочечниках**, а также в периферических тканях (преимущественно в **жировой** и мышечной). Кроме того, дополнительно синтез происходит в клетках головного мозга, печени и кожи<sup>3,4</sup>. Этот процесс **полностью зависит от работы** нескольких групп ферментов, локализованных в митохондриях и гладком эндоплазматическом ретикулуме: системы **цитохрома P450, гидроксистероиддегидрогеназ (ГСД) и редуктаз** (см. инфографику).

Для клинической практики это означает, что воздействовать на стероидогенез можно путём влияния на указанные ферменты (в отличие от гормонов пептидных, которые кодируются определёнными генами и в образовании которых ферменты не участвуют). Блокируя ферменты, фармакологические агенты могут разрывать цепочку превращений и блокировать синтез стероидных веществ с нежелательной биологической активностью.

Таблица 1. Факторы, влияющие на секрецию ГСПС

Фактор	Действие
Эстрогены	↑
Андрогены	↓
Тиреоидные гормоны	Избыток — ↑, недостаток — ↓
Глюкокортикоиды	↓
Соматотропный гормон	↓
Ожирение	↓
Гиперинсулинемия	↓
Гиперпролактинемия	↓

## Трудности транспортировки

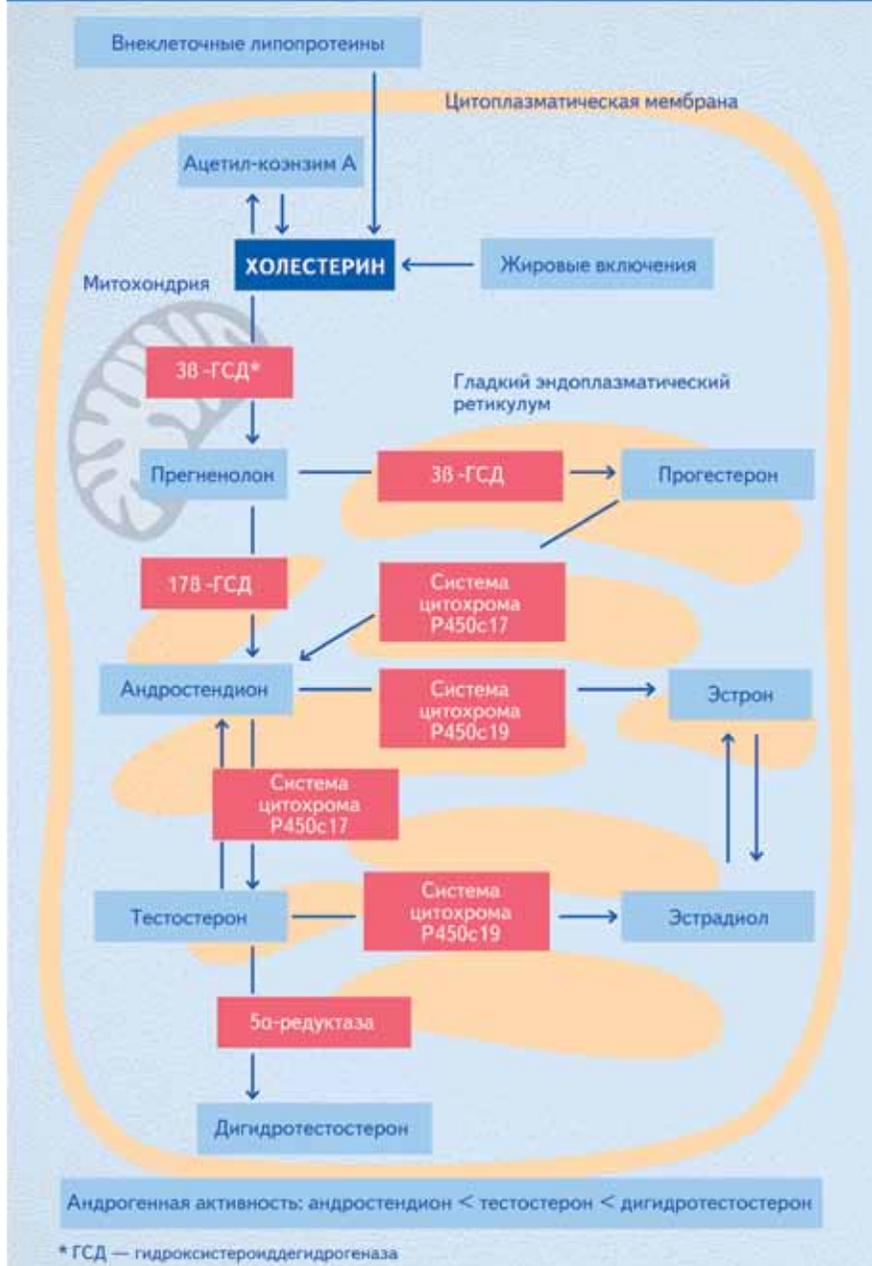
В организме человека не существуют депо стероидных гормонов, поскольку они мгновенно покидают клетку, где были синтезированы. Происходит это потому, что данные вещества жирорастворимы (неполярны), а значит, легко проходят через билипидную плазматическую мембрану. Из-за упомянутой гидрофобности большая часть (до 99%) стероидов, по аналогии с холестерином, находится в комплексе со специфичными транспортными белками. Ведущая роль в образовании комплексов с андрогенами принадлежит **глобулину, связывающему половые стероиды (ГСПС)**, — он связывает и, следовательно, инактивирует приблизительно 78–80% этих гормонов. Альбумины «прикрывают» ещё 19–20% циркулирующих в крови андрогенов. Именно поэтому **лишь небольшая часть стероидных гормонов, порядка 1–3%, свободно циркулирует в крови и проявляет свою биологическую активность**.

Обычно у женщин концентрация ГСПС в 2 раза выше, чем у мужчин, поскольку **его синтез стимулируют эстрогены**. Кроме того, изменению уровня этого транспортного белка в крови способствуют и другие факторы (табл. 1).

## Различия в андрогенной силе

Андрогены по-разному проявляют свою **тропность к рецепторам**. Она максимально выражена у дигидротестостерона, несколько ниже у тестостерона и минимальна у андростендиона. Таким образом, максимальным андрогенным действием в организме обладает именно дигидротестостерон.

## Внутриклеточный стероидогенез: они все — родственники



Андрогены осуществляют свои эффекты преимущественно через классический ядерный рецептор, меняющий транскрипцию генов. Кроме того, андрогены, как и другие стероидные гормоны, оказывают быстрые негеномные эффекты в результате взаимодействия с рецепторами поверхностными, локализованными в плазматической мембране. Таким образом, ещё один механизм воздействия на андрогензависимые процессы в организме — **модификация чувствительности стероидных рецепторов**.

В женском организме наиболее важен из андрогенов **гегидроэпиандростерон (ДГЭА)**, поскольку при некоторых патологических состояниях его в значительных количествах секретируют яичники (в физиологических же условиях основным его источником служат надпочечники).

Производство половых стероидов в гонадах (но не в надпочечниках!) регулирует **лютеинизирующий гормон (ЛГ)**, способный значительно увеличивать биосинтез и секрецию суммарных андрогенов, но не влияющий, однако, на их соотношение.

## Клинические мишени и результат воздействия

До сих пор окончательно не решён вопрос о том, можно ли только на основании присутствия рецептора андрогенов в ткани идентифицировать её как андрогенчувствительную. В целом эти рецепторы можно обнаружить во многих тканях и органах, даже в тех, за которыми пока не закреплён статус мишени. Таким образом, мишенью для андрогенов служат практически все ткани и системы. Однако **с клинической точки зрения** в первую очередь важны половые органы, головной мозг, кожа и её придатки (волосы и сальные фолликулы) и почки. Не менее клинически значимы мишени — различные ткани: жировая, костная, мышечная и хрящевая (в том числе формирующая хрящи гортани).

В общем, периферическое действие андрогенов весьма разнопланово. В организме они играют роль **белковых анаболиков** (стимулируют синтез белка), оказывают нефротропные, миотропные и гепатотропные эффекты. Именно по этой причине мужчины, как правило,

### Сам себе режиссёр

Ранее считали, что стероиды оказывают свойственный им эффект исключительно по механизму эндокринного действия, т.е. только на удалении от целевой клетки. В настоящее время известно, что эти гормоны могут влиять в том числе на функцию соседней клетки — **паракринный механизм** — и даже на клетки, их продуцирующие, — **аутокринный механизм**. С этой точки зрения интересно, что главными локусами образования дигидротестостерона и эстрадиола выступают сами ткани-мишени андрогенов.

Это значит, что, например, жировая ткань — одновременно и место синтеза предшественника стероидного гормона (холестерина), и плацдарм для метаболизма холестерина в собственно стероид, который может как поступить с током крови к другим органам-мишеням, так и оказать локальное воздействие здесь же, прямо в области синтеза.

[ Низкий уровень тестостерона, вероятно, можно считать предиктором различных сексуальных дисфункций. ]

крупнее женщин и более мускулисты (размеры и функциональная устойчивость печени [!] и почек у них тоже превышают таковые у женщин).

Кроме того, половые стероиды усиливают **гемопоз** и модулируют функцию **свёртывающей системы крови**: снижение уровня тестостерона запускает продукцию активатора плазминогена I типа, подавляя фибринолиз.

С другой стороны, **недостаток андрогенов** ведёт к быстрой потере плотности костной ткани. Любопытен механизм этого влияния: он предположительно опосредован одновременным падением уровня эстрадиола, субстратом для синтеза которого выступает как раз тестостерон. Дополнительным подтверждением этого механизма служит тот факт, что мужчин с мутацией фермента, необходимого для превращения тестостерона в эстрадиол, характеризует очень **низкая масса костной ткани**, несмотря на нормальные концентрации тестостерона.

Половые стероиды также влияют (по механизму отрицательной обратной связи) на гипоталамус и лимбическую систему, ответственную за **активную сопротивляемость внешним обстоятельствам (агрессивность)** и **половое поведение**.

Чрезвычайно важно, что тестостерон оказывает выраженное **психотропное действие**: отмечена сильная связь содержания этого гормона в плазме крови с **настроением, работоспособностью**, чувством **самоудовлетворённости**, а также с **сексуальным интересом** и частотой половых актов<sup>5-7</sup>. Снижение либидо у женщин после двухсторонней овариоэктомии тесно коррелирует с двукратным снижением уровня тестостерона и андростендиона<sup>8</sup>, а между тем тестостерон категорически необходим для продукции **эстрадиола в головном мозге** (и осуществления его центрального эффекта), поскольку с током крови этот гормон сюда не может быть доставлен<sup>7</sup>. Таким образом, низкий уровень тестостерона, вероятно, можно считать предиктором различных сексуальных дисфункций<sup>9,10</sup>.

Во многих локализованных в **коже** структурах поступающий с кровью тестостерон восстанавливается до **дигидротестостерона**. Параллельно андростендион и тестостерон трансформируются в коже в эстрон и эстрадиол, стимулируя рост количества рецепторов андрогенов и эстрогенов<sup>3,4</sup>.

## Андрогены: итоговые функции

Суммируем — андрогены выполняют следующие функции.

- В любом возрасте стимулируют кожные единицы «волосной фолликул — сальная железа».
- В пубертате инициируют **пубархе** и **аксиллархе** (рост стержневых волос на лобке и в подмышечных зонах), регулируют линейный **рост трубчатых костей, формируют фигуру**, в том числе распределяя жировую клетчатку.
- Проявляют анаболические свойства, обеспечивая костное **ремоделирование, рост мышечной массы** (так называемые миоанаболические влияния, в том числе в сердечно-сосудистой системе), активацию **эритропоза** и изменение гемокoaгуляционных свойств крови.

- Служат сырьевым субстратом-прогормоном для **последующей ароматизации в эстрогены**.
- В организме здоровой женщины формируют и поддерживают **сексуальность**, в том числе либидо, а также поведенческие реакции.

## Синдром гиперандрогенизма

Синдром гиперандрогенизма — патологический симптомокомплекс, обусловленный избыточным действием андрогенов на органы и ткани-мишени у женщин. Для него прежде всего характерна **усиленная продукция андрогенов в яичниках, надпочечниках и периферических тканях**. В этом случае уместно говорить об **абсолютном гиперандрогенизме**.

Помимо этого могут иметь место нарушения чувствительности и/или количества рецепторов к андрогенам, а также процесса связывания стероидов с транспортными белками (и тогда в плазме крови растёт концентрация свободных и биологически активных гормонов) — в этой ситуации гиперандрогенизм будет **относительным**.

Чрезвычайно важно, что абсолютный гиперандрогенизм может иметь **опухолевое происхождение**. В этом случае начало заболевания приходится, как правило, на ранний подростковый или репродуктивный возраст и редко — на постменопаузальный. Абсолютный гиперандрогенизм **неопухолевого**, т.е. функционального, генеза может быть яичникового (например, синдром поликистозных яичников), надпочечникового (врождённая дисфункция коры надпочечников, ВДКН\*) или смешанного происхождения.

## Клинические проявления

Независимо от причины гиперандрогенизма в конечном итоге сбой биосинтеза, транспорта и метаболизма андрогенов обуславливает большое многообразие клинических проявлений, характеризующих гиперпродукцию андрогенов. С клинической точки зрения андрогенные влияния у женщин можно разделить на три группы.

■ **I. Гиперандрогенная дерматопатия:** изменения возникают со стороны кожи и её придатков — развиваются жирная себорея, акне, гирсутизм, андрогенная алопеция.

**Сальные железы** к повышенной активности андрогенов чувствительны в наибольшей степени. Помимо эстетически неприятного «жирного» блеска кожи избыточная секреция кожного сала (себума) чревата закупоркой как сального, так и волосяного фолликулов. В сочетании с избыточной кератинизацией это заканчивается формированием **пробки-комедона**, её колонизацией *Propionibacterium acnes*, воспалением и в конечном итоге развитием **акне** («угря»). Описанные условия также благоприятны для активации жизнедеятельности условно-патогенных грибов рода *Pityrosporum ovale* и *Malassezia furfur*, что приводит к изменениям цикла развития эпидермальных

\* ВДКН — аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее на фоне дефицита фермента 21-гидроксилазы (принадлежит семейству цитохрома P450), вследствие чего нарушается продукция кортизола и по принципу обратной связи возникает гиперсекреция АКТГ, стимулирующего синтез предшественников кортизола и андрогенов.

клеток и слушиванию большого количества жирных белесовато-жёлтых чешуек, так называемой «перхоти».

Избыточное действие андрогенных гормонов изменяет естественный цикл **волосяных фолликулов**, сокращая фазу покоя и удлиняя фазу их роста: пушковые волосы превращаются в жёсткие, длинные и ярко пигментированные терминальные. При этом в процесс вовлекаются главным образом **гормонозависимые** волосяные фолликулы, расположенные на лобке и внутренней поверхности бёдер, в подмышечных впадинах, на животе, груди и лице.

Избыточное влияние андрогенов на волосяные фолликулы **височных и затылочной областей** несколько обратное: укорочение фазы покоя сопровождается удлинением фазы инволюции, что обуславливает постепенное исчезновение волос вплоть до образования залысин. Таким образом, формируется **андрогензависимая алопеция**, обеспечивающая 95% всех типов облысения у женщин. Зачастую выпадение волос сочетается с повышением продукции кожного сала, что для самих женщин может становиться настоящей трагедией.

Для определения избыточного роста волос используют следующие термины.

- **Гипертрихоз** — повышенный рост пушковых волос повсеместно, особенно на руках и ногах. Это состояние не ассоциировано с избытком андрогенов.

- **Гирсутизм** — чрезмерный рост стержневых волос по мужскому типу в андрогензависимых зонах — наиболее значимый симптом гиперандрогенизма.

Чрезвычайно важно, что **в ряде случаев описанные изменения могут быть единственным клиническим проявлением гиперандрогенизма**. Объясняет такую избирательность существование двух изоформ фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, пере-

водящей тестостерон в биологически активный дигидротестостерон. В коже за метаболизм стероидов ответственна 5 $\alpha$ -редуктаза I типа, а в лимбической системе и половых органах — тот же фермент II типа. При высокой **активности 5 $\alpha$ -редуктазы I типа** у женщин наблюдаются выраженные признаки гиперандрогенной дерматопатии **в отсутствие** других проявлений гиперандрогении.

Тем не менее клиницистам не следует относиться к изолированной андрогензависимой дерматопатии как к безобидному состоянию. Косметические дефекты при её наличии — причина глубоких пси-

[ **Существуют ситуации, когда проявления со стороны кожи и волос — единственный признак гиперандрогенизма. ]**

хологических переживаний, зачастую значимо снижающих качество жизни молодых женщин в эмоциональном и социальном аспектах; кроме того, заметно возрастает риск тревоги, депрессии, а также занижения самооценки<sup>11–13</sup>. Кожные симптомы гиперандрогенизма нельзя считать всего лишь «досадными» проявлениями, — по данным исследователей США, заболевание характерно для 25% взрослого женского населения<sup>14</sup>, что влияет на качество жизни практически на популяционном уровне.

- **II. Дисформирование вторичных половых признаков:** вирилизация наружных половых органов (клиторомегалия), атрофия молочных желёз, изменение хрящей гортани (ларингомегалия с характерным огрублением голоса — барифонией). Указанные проявления типичны для абсолютного гиперандрогенизма, характеризующегося значительным ростом уровня андрогенов в крови.

**III. Влияние на третичные половые признаки** — развитие андрогенного морфотипа с маскулинизацией скелета и абдоминальным ожирением. Это также характерный симптом существенного повышения концентрации активных андрогенов в крови.

Для практикующего гинеколога очень значимо, что выраженный гиперандрогенизм создаёт условия для грубых сдвигов в женской репродуктивной функции: невынашивания беременности, ановуляции и эндокринного бесплодия, нарушений менструального цикла (олиго-, опсо-, аменореи), мено- и метроррагии.

## Диагностические ориентиры

В процессе диагностики необходимо:

- 1) определить степень гиперандрогенизма;
- 2) обнаружить источник гиперпродукции андрогенов (следует исключить либо подтвердить опухолевую причину этого клинического состояния);
- 3) оценить выраженность влияния гиперандрогенизма на репродуктивную функцию.

**Анамнез.** Поскольку избыток андрогенов предопределяет развитие инсулинорезистентности и/или гиперинсулинемии, а также ожирения, у женщин с гиперандрогенизмом обязательны диагностика и коррекция метаболических нарушений, таких как нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа. Не менее важна оценка наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе дислипидемии, атеросклероза, артериальной гипертензии.

Чтобы в целом определить направление диагностического поиска, необходимо собрать детальный анамнез с целью выяснить следующие обстоятельства.

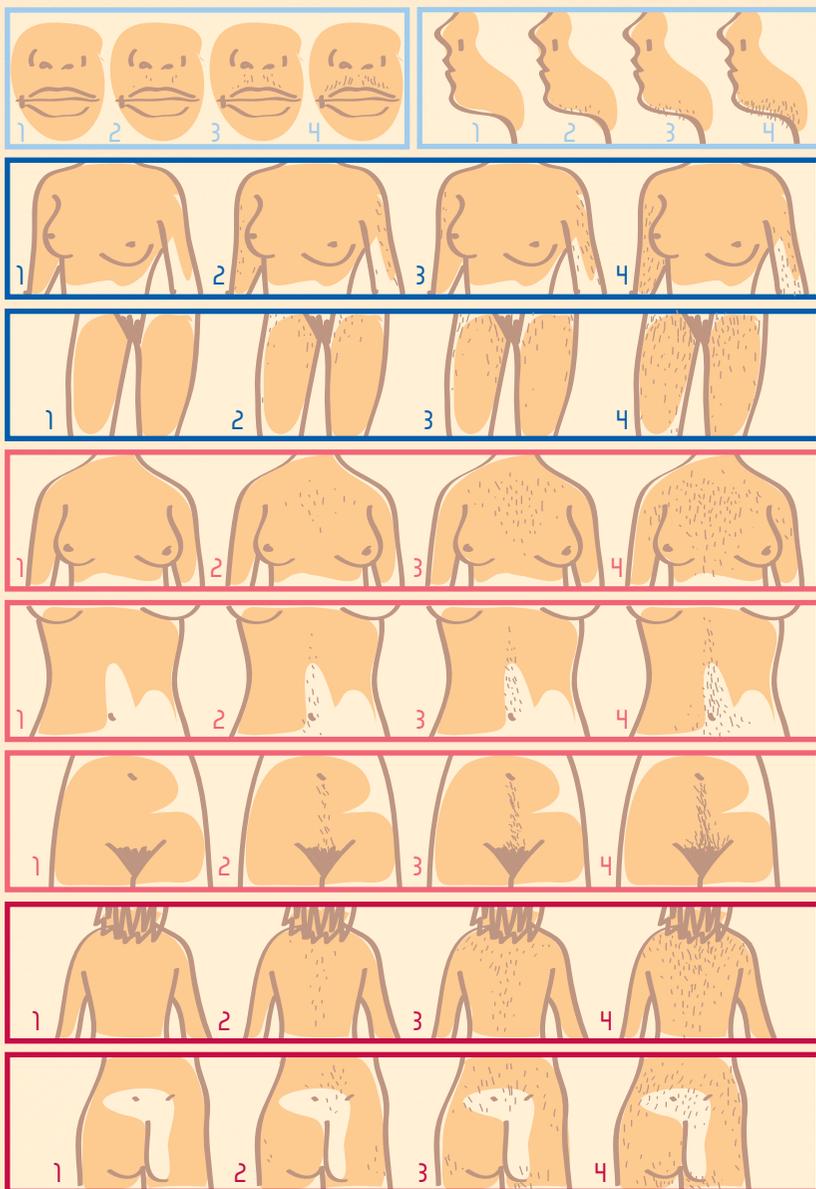
- Наличие наследственной отягощённости.
- Особенности менструального цикла: возраст наступления менархе, регулярность и длительность менструаций в настоящее время.
- Детали репродуктивного анамнеза.
- Изменения в эмоциональной сфере: снижение настроения, агрессивность.
- Возраст появления дерматопатии — акне, себореи, гирсутизма, alopecii.

## Шкала ложной мужественности

Шкала Ферримана—Голлвея (Ferriman—Gallwey hirsutism score) создана для количественной оценки выраженности гирсутизма (рис. 2). Методика достаточно проста. Первоначально определяют выраженность роста волос на таких участках, как верхняя губа, подбородок, грудь, верхняя и нижняя части спины и живота, плечи, предплечья, бёдра и голени. В целом оценивают рост волос по четырёхбалльной шкале на девяти участках тела.

Максимально возможное количество баллов 36. Если сумма превышает показатель, равный 8, можно с уверенностью говорить о гирсутизме. Сама методика полезна не только для диагностики, но и для контроля эффективности лечения синдрома гиперандрогенизма.

Рис. 2. Оволосение по шкале Ферримана—Голлвея: балльная оценка



**Общий осмотр, физикальное и инструментальное обследование.** При осмотре обращают особое внимание на особенности:

- показатели роста, массы тела, ИМТ, окружность талии и бёдер;
- тембр голоса;
- наличие ворсинчато-бородавчатых разрастаний, гиперпигментации кожи подмышечных впадин и других крупных складок (чёрный акантоз или *acanthosis nigricans*);
- выраженность и локализацию гирсутизма по шкале Ферримана—Голлвея (см. выше);
- проявления дерматопатии;
- строение наружных половых органов;
- наличие галактореи;
- объёмные образования в брюшной полости.

**[ У женщин с гиперандрогенизмом обязательны диагностика и коррекция метаболических нарушений (например, нарушение толерантности к глюкозе. )**

Для опухолей как надпочечников, так и яичников характерны быстрое начало и бурная прогрессия симптомов гиперпродукции андрогенов. Однако топическая диагностика опухолевого гиперандрогенизма бывает затруднительной; для этих целей применяют УЗИ органов малого таза и компьютерную или магнитно-резонансную томографию надпочечников.

**Лабораторная диагностика.** Наличие умеренного или выраженного гирсутизма, а также стремительно прогрессирующий гирсутизм или гирсутизм в сочетании с нарушением менструального цикла, центральным ожирением, гиперпигментацией кожи, клитороме-

галией — показания для **лабораторной оценки** уровня андрогенов в плазме крови.

Определение андрогенемии целесообразно выполнять на 3-й день менструального цикла, объяснив пациентке необходимость сдать кровь натощак, утром, исключив за 2—3 дня до процедуры половые контакты, интенсивные физические нагрузки, тепловые воздействия (сауну, баню), а за 1 ч — курение. Следует иметь в виду, что в отсутствие гиперандрогенемии развитие алопеции у женщин может быть обусловлено генетической предрасположенностью, дефицитом массы тела, анемией, нарушением функций щитовидной железы, а также применением некоторых лекарственных препаратов.

Измерению подлежат уровни следующих гормонов.

- **Тестостерон общий и свободный.** При синдроме гиперандрогенизма и нормальном показателе уровня общего тестостерона следует определить тестостерон свободный. Зачастую для ожирения характерны его высокие показатели за счёт уменьшения ГСПС, нередко на фоне гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.
- **ДГЭА-сульфат.** В качестве маркера гиперпродукции андрогенов надпочечниками в настоящее время определяют ДГЭА-сульфат в крови, а не 17-кетостероиды в моче, поскольку повышение ДГЭА-сульфата свидетельствует о надпочечниковом генезе синдрома гиперандрогенизма. При значительном увеличении уровня этого стероида следует исключить опухоль надпочечника.
- **17-ОН-прогестерон.** Анализ необходим для диагностики адrenaлового гиперандрогенизма вследствие дефицита 21-гидроксилазы (поздняя или неклассическая форма ВДКН).

Уровень выше 8 нг/мл подтверждает диагноз. Если показатель находится в диапазоне от 2 до 8 нг/мл, для исключения ВДКН необходимо провести нагрузочный тест с АКТГ — многократное повышение 17-ОН-прогестерона с одновременным умеренным ростом уровня тестостерона и ДГЭА-сульфата свидетельствует в пользу ВДКН.

Увеличение уровня тестостерона в 5–10 раз (выше 12 нмоль/л) при нормальном уровне ДГЭА-сульфата и 17-ОН-прогестерона характерно для овариальных опухолей, а обратное соотношение типично для опухолей надпочечников.

- **Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).**
- **ЛГ.** Предположить яичниковый генез гиперандрогенизма в ряде случаев можно по отклонённому от нормального соотношению ЛГ/ФСГ. Для опухолевого генеза гиперандрогенизма характерно снижение уровня гонадотропных гормонов.
- **Пролактин.**

Определение уровня этого гормона позволяет проводить дифференциальную диагностику гиперандрогенизма яичникового происхождения с новообразованиями гипофиза.

## Современные терапевтические стратегии

Лечебную тактику выбирают в зависимости от причины (источника) повышенной секреции андрогенов; при этом их концентрации контролируют каждые 3–4 мес в течение года. Эффект от проводимого лечения можно оценивать не ранее чем через 6 мес от его начала. Основные принципы медикаментозной терапии следующие<sup>15</sup>.

**1. Подавление синтеза андрогенов в надпочечниках.** Такая тактика действенна в случае ВДКН, поскольку основана на применении глюкокортикоидов, ингибирующих АКТГ-зависимую гиперпродукцию андрогенов надпочечниками и одновременно замещающих дефицит стероидов, секреция которых снижена в результате аномального функционирования 21-гидроксилазы. Препаратом выбора в данном случае считают гидрокортизон; его начальная доза при ежедневном приёме *per os* составляет 30–36 мг/м<sup>2</sup>, поддерживающая — 20–25 мг/м<sup>2</sup> в день (пожизненно).

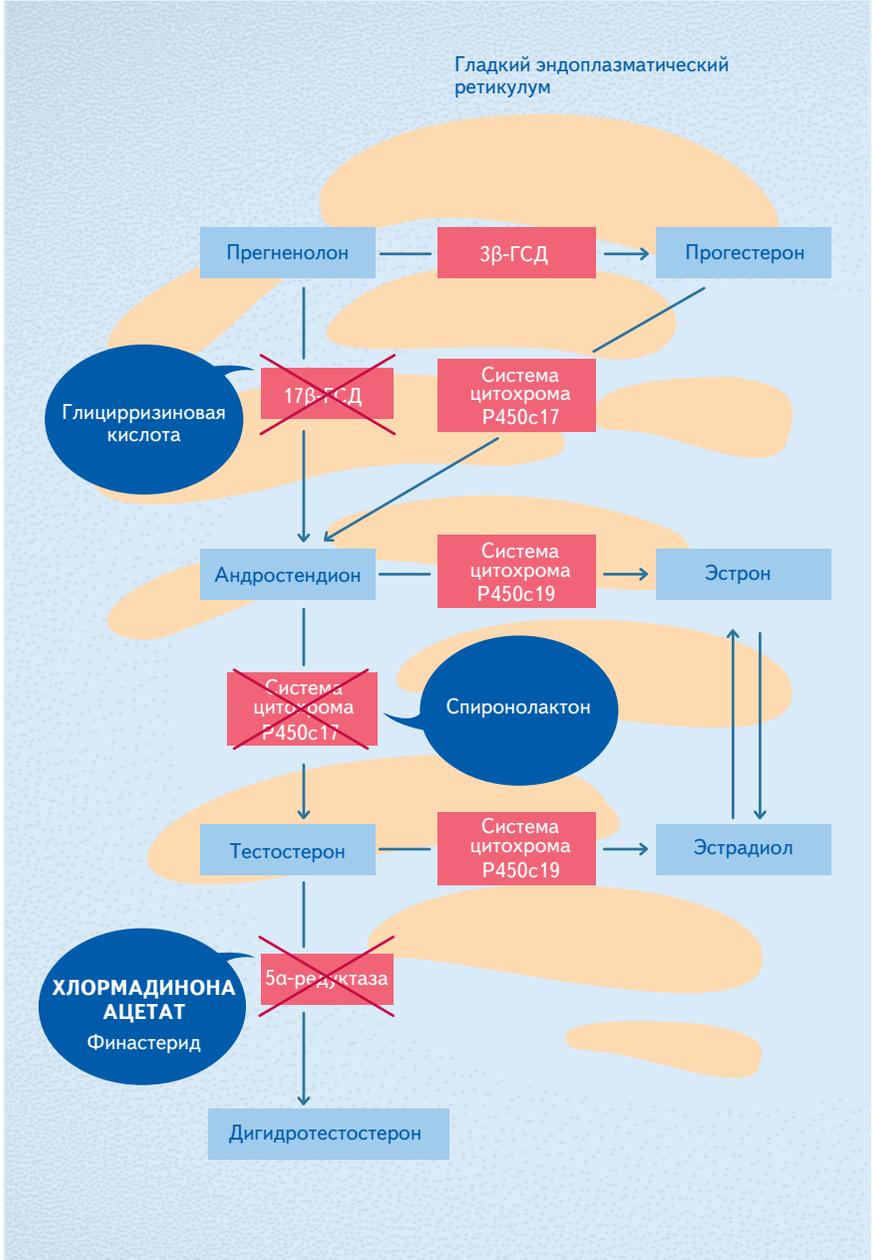
**2. Блокада периферических влияний андрогенов на уровне волосяного и сального фолликулов** (см. инфографику). Это один из наиболее эффективных методов лечения андрогензависимых дермопатий, поскольку патогенетические факторы, участвующие в возникновении угревой сыпи, представляют собой конкретные цели для лечения. Указанный подход предполагает использование следующих препаратов.

[ Лечебную тактику выбирают в зависимости от причины (источника) повышенной секреции андрогенов; при этом их концентрации целесообразно контролировать каждые 3–4 мес в течение года. Полученный эффект от проводимого лечения можно оценивать не ранее чем через 6 мес от его начала. ]

- **Ципротерона ацетат.** Будучи производным 17-ОН-прогестерона, т.е. прогестагеном, препарат обладает антигонадотропным действием, снижает ЛГ-индуцированный синтез андрогенов в яичниках и блокирует рецепторы андрогенов. Для достижения эффекта необходим ежедневный приём 50 мг с 5-го по 15-й день менструального цикла.
- **Спиронолактон.** Это средство из группы антагонистов альдостерона; оно также обладает антиандрогенным действием, блокирует периферические рецепторы к тестостерону и дигидротестостерону, снижает активность цитохрома P450 (см. инфографику), уменьшая продукцию андрогенов в яичниках и надпочечниках. Эффективен при приёме 100 мг в день.
- **Флутамид.** Это нестероидный блокатор рецепторов андрогенов, активный метаболит которого — гидроксифлутамид — связывает цитоплазматические и ядерные рецепторы андрогенов. Действенная средняя доза составляет 250 мг в сутки. По некоторым данным, препарат может неблагоприятно влиять на функцию печени (гепатотоксичен), поэтому данный метод до сих пор не получил широкого распространения<sup>16,17</sup>.
- **Финастерид.** Этот препарат ингибирует фермент 5 $\alpha$ -редуктазу, подавляет периферическое действие андрогенов посредством блокады превращений тестостерона в дигидротестостерон. Средняя назначаемая доза составляет 5 мг в день. Финастерид рекомендован женщинам с идиопатическими формами гирсутизма, угревой сыпью.
- **Глицирризиновая кислота.** Это биологически активное действующее вещество из корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*). Глицирризиновая кислота снижает сывороточные концентрации тестостерона и ДГЭА-сульфата, предположительно за счёт угнетения гидроксистероиддегидрогеназ. Безопасная с точки зрения токсичности суточная доза составляет 0,015–0,229 мг/кг<sup>18,19</sup>.
- **3. Ингибирование синтеза андрогенов в яичниках.** Осуществить эту стратегию возможно, подавив гипофизарную секрецию гонадотропинов, в том числе ЛГ. На это способны препараты двух групп.
- **Агонисты GnRH.** Они обладают сильным антигонадотропным действием, полностью блокируя функцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, в том числе и ЛГ-зависимый гонадный стероидогенез. Средства этой группы целесообразно использовать у пациенток при стромальном гипертекозе тяжёлого течения, сопутствующих гинекологических заболеваниях, таких как миома матки, эндометриоз (в том числе аденомиоз), гиперплазия эндометрия, и/или при недостаточной эффективности альтернативных методов лечения. Отрицательными побочными эффектами этого подхода следует назвать сопровождающие его очень неприятные для женщины симптомы псевдоменопаузы. Наилучшим образом зарекомендовавшие себя представители группы — лейпрорелина ацетат, гозерелина ацетат и трипторелин, каждый из которых следует вводить 1 раз в мес подкожно на 2–4-й день после менструации. Курс терапии не должен превышать 6 мес.

[ Комбинированные гормональные средства могут подавить ЛГ-зависимый синтез андрогенов в яичниках и заблокировать периферическое действие этих стероидов на уровне волосяного фолликула. ]

# Антиандрогенная терапия: точки приложения — ферменты



[ Хлормадинона ацетат не может быть преобразован 5 $\alpha$ -редуктазой, препятствует метаболизму тестостерона в дигидротестостерон, осуществляемому I изоформой этого фермента, реализуя избирательность антиандрогенного действия в коже и её придатках. ]

- **Комбинированные эстроген-гестагенные средства.** Для достижения клинического эффекта необходим приём таких препаратов в течение минимум 6 мес; при этом режим дозирования (21/7 или 24+4) не имеет принципиального значения.

## Возможности комбинированных гормональных контрацептивов

Очевидно, что комбинированные гормональные средства, гестагенный компонент которых обладает антиандрогенным действием (табл. 2), могут подавить ЛГ-зависимый синтез андрогенов в яичниках и одновременно блокировать периферическое действие этих стероидов на уровне волосяного фолликула (прямой лечебный эффект). Есть и ещё одно практическое преимущество — надёжная контрацепция, безусловно необходимая при лечении большинством из вышеперечисленных препаратов. Важно, что применение таких средств оправдано с экономической стороны. Одно из наиболее удачных решений для терапии первой линии при гиперандрогенной дерматопатии в отсутствие признаков тяжёлой андрогенизации на сегодняшний день — препараты с **хлормадинона ацетатом (ХМА)**.

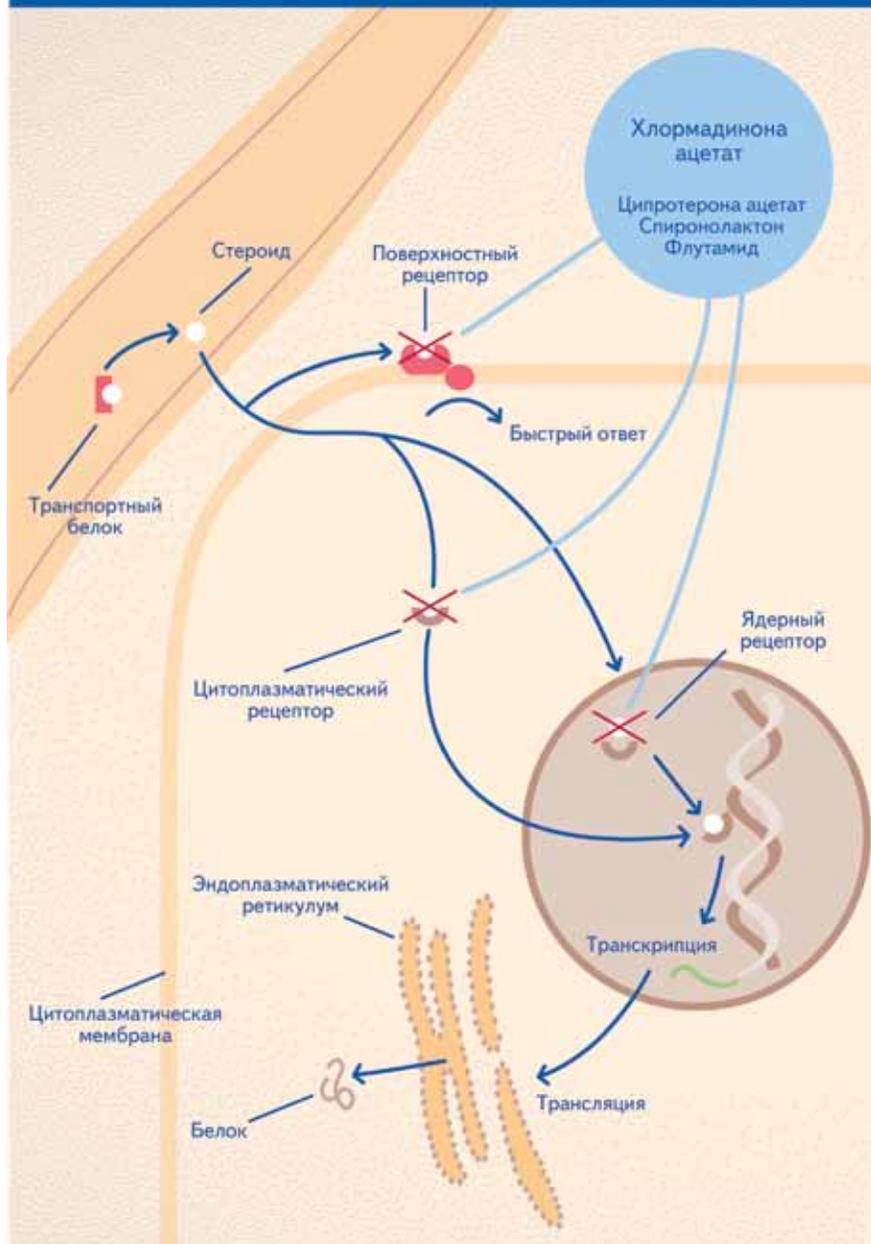
Впервые ХМА синтезировали в 1961 году<sup>20</sup>. В настоящее время с целью всесторонне изучить свойства этого гестагена выполнены **более 1700 (!) работ**, в которые были включены в общей сложности **более 1 млн пациентов**: в составе комбинированного эстроген-гестагенного средства (30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата; режим 21/7\*) его назначают в 40 странах мира.

Молекула ХМА по своей структуре сходна с натуральным прогестероном, однако **на треть более тропна** к соответствующим рецепторам. Такое отличие обусловлено дополнительными ацетатной группой и атомом хлора. Сила антиандрогенного влияния ХМА близка к таковой у **ципротерона ацетата**, эталона антиандрогенных влияний, по мнению экспертов. В эксперименте *in vitro* было установлено, что оба прогестагена, назначаемые с контрацептивной целью, в равной степени проявляют антиандрогенную активность<sup>21</sup>; различия становятся заметными лишь в диапазоне высоких доз, когда ХМА начинает уступать ципротерону.

В отличие от производных нортестостерона, ХМА не только не может быть преобразован 5 $\alpha$ -редуктазой<sup>22</sup>, но и препятствует метаболизму тестостерона в дигидротестостерон, осуществляемому I изоформой этого фермента<sup>23</sup>. Это обстоятельство позволяет реализовать **избирательность антиандрогенного действия в коже и её придатках**.

\* В России, как и во всём мире, препарат зарегистрирован под торговым наименованием «Белара».

## Антиандрогенная терапия: точки приложения — рецепторы



Именно поэтому ХМА одновременно препятствует синтезу наиболее биологически активной формы стероидных гормонов в **проблемных зонах** как на ферментативном, так и **на центральном** уровне путём подавления активности гипофизарно-яичниковой системы (ингибируя ЛГ-зависимый синтез андрогенов в яичниках). Дополнительные эффекты ХМА обусловлены блокадой андрогеновых рецепторов в клетках-мишенях (ХМА связывается с ними конкурентно, не «допуская» к ним эндогенные андрогены) и подавлением экспрессии тех же рецепторов (их количество становится меньше). Хлормадинона ацетат подавляет экспрессию андрогеновых рецепторов, уменьшая их количество.

Таблица 2. Антиандрогенная активность современных прогестагенов

Группа	Прогестаген	Антиандрогенная активность
Прогестерон	Дидрогестерон	—
	Прогестерон	—
Производные 17-гидроксипрогестерона (прегнаны)	<b>Хлормадинона ацетат</b>	<b>+</b>
	<b>Ципротерона ацетат</b>	<b>+</b>
	17-гидроксипрогестерона гептаноат	—
	17-гидроксипрогестерона капроат	—
	Медрогестон	—
	Медроксипрогестерона ацетат	—
Производные 19-норпрогестерона (непрегнаны)	Демегестон	—
	Несторон	—
	Номегестрола ацетат	—
	Промегестон	—
	Тримегестон	—
Производные 19-нортестостерона	<b>Диеногест</b>	<b>+</b>
	Линэстренол	—
	Норгестриенон	—
	Норэтистерон	—
	Норэтистерона ацетат	—
	Этинодиола диацетат	—
	Гестоден	—
	Дезогестрел	—
	Левоноргестрел	—
	Норгестимат	—
	Норгестрел	—
Спиrolактоны	<b>Дроспиренон</b>	<b>+</b>
	<b>Спиринолактон</b>	<b>+</b>

Чрезвычайно важен тот факт, что ХМА не взаимодействует с ГСПС (в том числе не препятствует реализации стимулирующего эффекта эстрогенов на продукцию печени самого транспортного белка), не вытесняет из связи с ним тестостерон и тем самым не изменяет содержание свободной фракции этого андрогена в системном кровотоке. Это значит, что на концентрацию ГСПС при приёме указанной комбинации влияет только этинилэстрадиол, увеличивая его синтез, но не настолько, как это сделал бы препарат с иным гестагенным компонентом.

Благодаря своим липофильным свойствам ХМА хорошо проникает и отчасти депонируется в жировой ткани. По этой причине он длительно сохраняется в организме: период полувыведения составляет 36–39 ч, или около 1,5 сут. Таким образом, к началу следующего цикла (в конце 7-дневного перерыва после 21 дня приёма контрацептива) остаётся невыведенной около четверти последней дозы этого гестагена, что свидетельствует о минимальной остаточной антиандрогенной активности вещества.

В целом препараты с ХМА показывают следующие клинические результаты.

**1. Полностью снимают или значительно облегчают кожные проявления гиперандрогенизма.**

В крупнейшее постмаркетинговое исследование, данные для которого предоставили около 1600 гинекологов Германии, вошли 11 638 пациенток, не удовлетворённых приёмом других гормональных контрацептивов по поводу акне/себореи и поэтому перешедших на ХМА-содержащий препарат. Уже через четыре цикла приёма симптомы полностью исчезли у 46% женщин, а ещё 37% отметили значительное улучшение. Таким образом, при яв-

лениях гиперандрогенной дермопатии, резистентной к другим гормональным контрацептивам, абсолютное большинство (83%) смогли получить удовлетворительный эффект только после перехода на ХМА-содержащий контрацептив<sup>24</sup>.

Недавнее проспективное наблюдательное испытание на базе 303 немецких клиник (отчёт опубликован в 2010 году) завершилось со следующими результатами: из 915 женщин с акне умеренной и тяжёлой степени через шесть циклов применения 93% отметили положительную динамику в течении болезни<sup>25</sup>.

**[ Уже через четыре цикла приёма симптомы дермопатии полностью исчезли у 46% женщин, а ещё 37% отметили значительное улучшение. ]**

**2. Не снижают сексуальную активность.**

Механизм этого явления, вероятнее всего, следующий. Установлено, что широко известный (хотя и нечастый, регистрируемый у 6–10% потребительниц) неблагоприятный эффект снижения либидо на фоне приёма комбинированных эстроген-гестагенных средств обусловлен уже упомянутым снижением уровня свободного тестостерона в плазме крови из-за этинилэстрадиол-индуцированного роста уровня ГСПС<sup>26</sup>. Таким образом, отсутствие влияния ХМА на содержание в крови ГСПС, вполне вероятно, обуславливает достаточный уровень свободного тестостерона для синтеза необходимых для формирования сексуального влечения эстрогенов в головном мозге. В подтверждение этой гипотезы в ряде испытаний было доказано, что описы-

[ Комбинированные средства с ХМА доказанно сокращают выраженность депрессии или, напротив, тревожности, а также эмоциональную лабильность. Его переносимость большинство женщин оценивают как «хорошую» и «очень хорошую». ]

ваемое сочетание «этинилэстрадиол—ХМА» сопровождается снижением либидо гораздо реже (не более чем у 0,1—0,19% пользовательниц), чем при приёме других эстроген-гестагенных средств для предохранения от нежеланной беременности<sup>27–29</sup>.

### 3. Улучшают психоэмоциональное состояние.

Комбинированные средства с ХМА доказанно сокращают выраженность депрессии или, напротив, тревожности, а также эмоциональную лабильность<sup>30</sup>. Фармакодинамическое объяснение этому получено после изучения роли аллопрегнанолон и β-эндорфина в поведенческих реакциях на крысиной модели. Снижение уровня аллопрегнанолон в лобных долях и гиппокампе было связано с повышением тревожности и депрессивных поведенческих расстройств у крыс<sup>31</sup>. β-Эндорфин, в свою очередь, оказывает противовоспалительное, обезболивающее и антистрессовое действие<sup>32–34</sup>. Что же касается ХМА, обнаружено, что он способен повышать содержание аллопрегнанолон в гиппокампе и не препятствует эстроген-индуцированному росту β-эндорфинов в гипофизе<sup>35</sup>.

Важно отметить, что в том числе ввиду отсутствия у ХМА минералокортикоидной и глюкокортикоидной активности его переносимость большинство женщин оценивают как «хорошую» и «очень хорошую»<sup>24</sup>.

**Безопасность применения.** Неоспоримое преимущество ХМА-содержащих эстроген-гестагенных средств — их нейтральное воздействие (даже при длительном применении) на свёртывающую систему крови при одновременной способности оказывать антиагрегационное действие, что позволяет считать их препаратами выбора у пациенток с синдромом поликистозных яичников, метаболическим синдромом и системными заболеваниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией<sup>27</sup>.

В двух масштабных многоцентровых обсервационных исследованиях идентичного дизайна, объединивших 24 400 женщин (155 260 циклов), была определена частота тромбозов глубоких вен, ассоциированных с приёмом обсуждаемой комбинации, — она составила 16 на 100 000 женщино-лет (между тем во время беременности этот показатель равен 60, а вне гестации и приёма эстроген-гестагенных препаратов — 5–10)<sup>29,36</sup>.

Кроме того, применение такого средства не сопровождается существенными колебаниями массы тела, поскольку оно не оказывает влияния на углеводный и липидный обмены. Данное свойство подтверждено отсутствием изменений толерантности к глюкозе, уровня тощаковой инсулинемии, периферической инсулинорезистентности и патологической дислипидемии у пациенток через год регулярно приёма препарата. Благодаря описанным особенностям ХМА его применение в составе комбинированных гормональных средств безопасно у женщин, имеющих предрасположенность к развитию инсулинорезистентности и усугубленную на этом фоне изменений в яичниках.



Триумфальное шествие эпохи лечебной контрацепции напрямую коснулось и такого непростого синдрома, как гиперандрогенизм. Достижения современной фармакологии позволили создать средства для действенного, патогенетически обоснованного и максимально бережного подхода к лечению наиболее распространенного клинического состояния, обусловленного избытком андрогенных влияний в организме, — андрогензависимой дерматии. Надеемся, что настоящая клиническая лекция станет надёжным подспорьем в практике каждого думающего акушера-гинеколога.

В общем же применительно к теме гиперандрогенизма чрезвычайно значима простая мысль, непосредственно вытекающая из общей идеологии **клинического мышления**: антиандрогенные средства в целом, в том числе и в составе контрацептивов, **уместны в том случае, когда действительно есть избыточные андрогенные влияния**. А в остальных клинических ситуациях важно понимать, что андрогены — нормальная составляющая женской физиологии, без которой женщина не сможет чувствовать себя полноценной и сексуальной. **SP**

# Литература

1. Чернявский М.Н. Латинский язык и основы медицинской терминологии. Изд. 3-е, испр. и доп. М.: ЗАО «ШИКО», 2007. 448 с.
2. Покровский В.И. Энциклопедический словарь медицинских терминов. М.: Медицина, 2001. 960 с.
3. Физиология эндокринной системы / пер. с англ.; под ред. Дж. Гриффина, С. Охеда. М.: Бином, 2010. 496 с.
4. Физиология человека: в 3 т. Изд. 3-е / пер. с англ.; под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М.: Мир, 2005. 784 с.
5. Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal // *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 186. №3. P. 411–427. [PMID: 16135662.]
6. Kushnir M.M. et al. Performance characteristics of a novel tandem mass spectrometry assay for serum testosterone // *Clin. Chem.* 2006. Vol. 52. №1. P. 120–128. [PMID: 16299050.]
7. Davis S.R. et al. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women // *JAMA.* 2005. Vol. 294. №1. P. 91–96. [PMID: 15998895.]
8. Miller K.K. et al. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. №5. P. 1683–1690. [PMID: 16478814.]
9. Alarslan D. et al. Androgens and sexual dysfunction in naturally and surgically menopausal women: Sexual dysfunction: menopause-androgens // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2011. Vol. 37. №8. P. 1027–1034. [PMID: 21481089.]
10. Krapf J.M., Simon J.A. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women // *Maturitas.* 2009. Vol. 63. №3. P. 213–219. [PMID: 19487090.]
11. Magin P. et al. Psychological sequelae of acne vulgaris: results of a qualitative study // *Can Fam Physician.* 2006. Vol. 52. P. 978–979. [PMID: 17273501 PMID: PMC1781509.]
12. Purvis D. et al. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students // *J. Paediatr Child Health.* 2006. Vol. 42. №12. P. 793–796. [PMID: 17096715.]
13. Dalgard F. et al. Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: results from a population survey // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008. Vol. 59. №5. P. 746–751. [PMID: 19119094.]
14. Collier C.N. et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008. Vol. 58. №1. P. 56–59. [PMID: 17945383.]
15. Loriaux D.L. An approach to the patient with hirsutism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. №9. P. 2957–2968. [PMID: 22962669.]
16. Osculati A., Castiglioni C. Fatal liver complications with flutamide // *Lancet.* 2006. Vol. 367. №9517. P. 1140–1141. [PMID: 16616550.]
17. Brahm J. et al. Acute and fulminant hepatitis induced by flutamide: case series report and review of the literature // *Ann Hepatol.* 2011. Vol. 10. №1. P. 93–98. [PMID: 21301018.]
18. Isbrucker R.A., Burdock G.A. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2006. Vol. 46. №3. P. 167–192. [PMID: 16884839.]
19. Shin S. et al. Licorice extract does not impair the male reproductive function of rats // *Exp. Anim.* 2008. Vol. 57. №1. P. 11–17. [PMID: 18256514.]
20. Jackson M.C.N. Oral contraception in practice // *Reproduction.* 1963. Vol. 6. №1. P. 153–173.
21. Térouanne B. et al. Evidence that chlormadinone acetate exhibits antiandrogenic activity in androgen-dependent cell line // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002. Vol. 198. №1-2. P. 143–147. [PMID: 12573824.]
22. Schneider J., Kneip C., Jahnle U. Comparative effects of chlormadinone acetate and its 3 $\alpha$ - and 3 $\beta$ -hydroxy metabolites on progesterone, androgen and glucocorticoid receptors // *Pharmacology.* 2009. Vol. 84. №2. P. 74–81. [PMID: 19590256.]
23. Bouchard P. Chlormadinone acetate (CMA) in oral contraception—a new opportunity // *Eur. J. Contracept Reprod Health Care.* 2005. Vol. 10 Suppl. 1. P. 7–11. [PMID: 16356876.]
24. Schramm G., Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study // *Contraception.* 2007. Vol. 76. №2. P. 84–90. [PMID: 17656175.]
25. Heskamp M.-L.S., Schramm G.A.K. Efficacy of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate/ethinylestradiol: physical and emotional benefits // *Contraception.* 2010. Vol. 81. №1. P. 49–56. [PMID: 20004273.]
26. Warnock J.K. et al. Comparison of androgens in women with hypoactive sexual desire disorder: those on combined oral contraceptives (COCs) vs. those not on COCs // *J. Sex Med.* 2006. Vol. 3. №5. P. 878–882. [PMID: 16942531.]
27. Zahradnik H.P., Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles)—an open-label, prospective, noncontrolled, officebased Phase III study // *Contraception.* 2008. Vol. 77. №5. P. 337–343. [PMID: 18402849.]
28. Spona J. et al. Contraceptive efficacy and safety of a low-dose oral contraceptive (0.03 mg ethinyl oestradiol and 2 mg chlormadinone acetate) Belara, over three medication cycles // *Eur. J. Contracept Reprod. Health Care.* 2008. Vol. 13. №1. P. 39–48. [PMID: 17886154.]
29. Schramm G., Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties // *Contraception.* 2003. Vol. 67. №4. P. 305–312. [PMID: 12684153.]
30. Huber J.C., Heskamp M.-L.S., Schramm G.A.K. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies // *Clin. Drug Investig.* 2008. Vol. 28. №12. P. 783–791. [PMID: 18991472.]
31. Frye C.A., Wolf A.A. Changes in progesterone metabolites in the hippocampus can modulate open field and forced swim test behavior of proestrous rats // *Horm. Behav.* 2002. Vol. 41. №3. P. 306–315. [PMID: 11971664.]
32. Bodnar R.J., Klein G.E. Endogenous opiates and behavior: 2005 // *Peptides.* 2006. Vol. 27. №12. P. 3391–3478. [PMID: 16973239.]
33. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response // *Annu. Rev. Physiol.* 2005. Vol. 67. P. 259–284. [PMID: 15709959.]
34. Ribeiro S.C. et al. Interface of physical and emotional stress regulation through the endogenous opioid system and muopioid receptors // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005. Vol. 29. №8. P. 1264–1280. [PMID: 16256255.]
35. Pluchino N. et al. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content // *Contraception.* 2009. Vol. 80. №1. P. 53–62. [PMID: 19501216.]
36. Schramm G., Steffens D. Contraceptive Efficacy and Tolerability of Chlormadinone Acetate 2 mg / Ethinylestradiol 0.03 mg (Belara)\*: Results of a Post-Marketing Surveillance Study // *Clinical Drug Investigation.* 2002. Vol. 22. №4. P. 221–231.