

# Основные принципы диагностики и лечения заболеваний в составе синдрома гиперандрогении

И. В. Кузнецова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Заболевания (состояния), связанные с избыточной продукцией андрогенов в женском организме или повышением чувствительности к ним гормонозависимых органов, объединяются понятием «синдром гиперандрогении» (СГА). Варианты СГА распределяются от изолированных поражений кожи и ее производных до системных заболеваний, сопровождающихся высоким риском нарушений менструального цикла, бесплодия, метаболических расстройств, сердечно-сосудистой патологии, канцерогенеза. Ведением больных с гиперандрогенизмом занимаются гинекологи, эндокринологи, дерматологи, терапевты общей практики, но в реальной жизни взаимодействие между представителями отдельных медицинских специальностей, к сожалению, наблюдается редко. В результате лечение пациентов с гиперандрогенизмом грешит полипрагматизацией, неправомерными назначениями и игнорированием текущих потребностей женщин. Ситуация усугубляется тем, что лекарственных средств, аннотированных для терапии внешних проявлений гиперандрогенизма, практически нет, а число препаратов, способных оказать многоплановое действие, невелико. Одной из стратегий, позволяющих уменьшить лекарственную нагрузку и решить сразу несколько задач по компенсации андрогензависимых дерматопатий и сохранению здоровья у пациенток с гиперандрогенизмом, является назначение комбинированной гормональной контрацепции. Определяющими факторами выбора гормонального контрацептива для женщин с гиперандрогенизмом должны быть наличие антиандрогенного эффекта прогестина в составе лекарственного средства и безопасность длительного применения препарата.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гиперандрогенизм, синдром поликистозных яичников, гирсутизм, акне, алопеция, комбинированные оральные контрацептивы, антиандрогенные прогестины, хлормадинаона ацетат.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Basic principles of diagnosis and treatment of diseases as part of hyperandrogenic syndrome

I. V. Kuznetsova

National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

## SUMMARY

Diseases (conditions) associated with excess production of androgens in the female body or an increase in the sensitivity of hormone-dependent organs to them are united by the concept of 'hyperandrogenic syndrome'. Its variants range from isolated skin lesions and its derivatives to systemic diseases accompanied by a high risk of menstrual irregularities, infertility, metabolic disorders, cardiovascular pathology, and carcinogenesis. The management of patients with hyperandrogenism is carried out by gynecologists, endocrinologists, dermatologists, general practitioners, but in real life, interaction between representatives of certain medical specialties, unfortunately, is rarely observed. As a result, the treatment of patients with hyperandrogenism is suffering from polypharmacy, inappropriate prescribing and ignoring the current needs of women. The situation is aggravated by the fact that there are practically no drugs annotated for the treatment of external manifestations of hyperandrogenism, and the number of drugs that can have a multifaceted effect is small. One of the strategies that can reduce the drug load and solve several problems at once to compensate for androgen-dependent dermopathies and maintain health in patients with hyperandrogenism is the appointment of combined hormonal contraception. The determining factors in the choice of a hormonal contraceptive for women with hyperandrogenism should be the presence of the antiandrogenic effect of the progestin in the composition of the drug and the safety of long-term use of the drug.

**KEY WORDS:** hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome, hirsutism, acne, alopecia, combined oral contraceptives, antiandrogenic progestins, chlormadinone acetate.

**CONFLICT OF INTEREST.** The author declares no conflict of interest.

Термин «гиперандрогенизм» подразумевает наличие избыточного синтеза и (или) действия андрогенов в женском организме, а заболевания, связанные с гиперандрогенизмом, объединяются в синдром гиперандрогении (СГА). Актуальность гиперандрогенизма обусловлена рядом социальных и медицинских факторов: высокая распространенность (свыше 10% в женской популяции), значимое негативное влияние на качество жизни, связь с репродуктивными нарушениями и возможное сосуществование или риск развития коморбидной патологии (ожирение, сахарный диабет [СД] 2 типа, атеросклероз и др.) [1].

В структуре СГА 90% занимают синдром поликистозных яичников (СПКЯ), идиопатический гиперандрогенизм (гирсутизм), неклассические формы врожденной

дисфункции коры надпочечников (НДКН), синдромы инсулинорезистентности и андроген-продуцирующие опухоли. Среди указанных заболеваний бесспорным лидером (примерно 72%) является СПКЯ – эндокринопатия, для которой характерны гиперандрогения, нарушения менструального цикла и морфофункциональные изменения яичников [2–4]. Обусловленная дефицитом 21-гидроксилазы, НДКН занимает не более 8,0%, в зависимости от этнической принадлежности (в среднем 4,2%), а андрогенсекретирующие опухоли (чаще злокачественные) – 0,2% в структуре СГА [5–7]. Также, в зависимости от этнической принадлежности и географической области, 5–17% женщин имеют идиопатический гирсутизм или гиперандрогенизм [5]. Приблизительно в 3% случаев

гиперандрогенизм связан с синдромами инсулинорезистентности [5]. Остальные 10% приходится на гиперандрогению в результате классических форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), дисфункции щитовидной железы, гиперпролактинемии, акромегалии и синдрома Кушинга [6].

Подозрение на избыток андрогенов в женском организме возникает при симптомах андрогензависимых дерматитов (гирсутизм, акне, себорея, алопеция) и признаков вирилизации (гипертрофия клитора, двойственное строение половых органов, барифония, маскулинизация фигуры). Значимость каждого из описанных проявлений отличается, например вирильные симптомы характерны для раннего, часто внутриутробного, или позднего, но крайне выраженного, андрогенного избытка. В клинической практике гинекологи обычно сталкиваются с гирсутизмом и андрогензависимыми заболеваниями кожи, причиной которых является воздействие избыточного количества синтезируемых яичниками (надпочечниками) андрогенов на волосяные луковицы и сальные железы или повышенная чувствительность к андрогенам волосяных фолликулов и сальных желез кожи [8]. В свою очередь, чувствительность кожи к андрогенам определяется активностью фермента 5 $\alpha$ -редуктазы первого типа, конвертирующей тестостерон в дигидротестостерон (ДГТ), а также плотностью рецепторов ДГТ в ядрах клеток, то есть, по сути, представляет собой вариант локального гиперандрогенизма.

Главным из андрогензависимых кожных симптомов является гирсутизм – избыточный рост терминальных (стержневых) волос соответственно мужскому фенотипу у женщин, всегда отражающий избыточную продукцию андрогенов системного или местного характера [9]. В отличие от гирсутизма, угревая сыпь – самое частое воспалительное заболевание кожи с распространенностью в общей популяции 3,9% [10], себорея и андрогенетическая алопеция далеко не всегда обусловлены гиперандрогенизмом и, более того, могут иметь причины, вообще не связанные с эндокринными заболеваниями [8, 10, 11].

Вне зависимости от происхождения, внешние признаки избытка андрогенов существенно нарушают качество жизни и часто сопровождаются эмоциональными и поведенческими расстройствами [12, 13]. Нарушения менструального цикла, метаболические расстройства, бесплодие, сопутствующие гиперандрогенизму, еще больше отягощают ситуацию [13, 14]. Опрос больных СПКЯ показал, что большинство женщин толерантно относятся к отклонениям в регулярности менструального цикла, тогда как внешние проявления избытка андрогенов ассоциированы с тревогой и депрессией, причем акне в меньшей степени влияет на формирование тревоги, чем гирсутизм [15]. Поскольку у большинства пациенток с СГА манифестация гиперандрогенизма происходит в пубертатном возрасте и носит прогрессирующий характер, психологические проблемы пациенток могут перерасти в хроническое депрессивное состояние, тяжесть которого прямо зависит от выраженности и длительности андрогензависимых симптомов [15].

Несмотря на то что нарушения менструального цикла и расстройства метаболизма меньше влияют на качество

жизни пациенток, они требуют обязательной коррекции с целью уменьшения риска для здоровья в долгосрочной перспективе и сохранения (восстановления) фертильности [16]. Поэтому ведение пациенток с гиперандрогенизмом всегда включает себя оценку и контроль менструального цикла, а также нарушений углеводного и жирового обмена.

Клинический паттерн заболеваний, входящих в СГА, различается, что обуславливает необходимость тщательного сбора анамнеза. Например, для андроген-продуцирующих опухолей характерно неожиданное появление и резкое прогрессирование гирсутизма с присоединением аменореи и вирильных симптомов. Опухоли надпочечников при этом часто обладают смешанной секрецией андрогенов и глюкокортикоидов, поэтому в их клинической картине могут наблюдаться признаки синдрома Кушинга. ВДКН связана с внутриутробной вирилизацией и двойственным строением половых органов, а при НДКН можно обнаружить такие анамнестические находки, как ускоренный рост в детстве и преждевременное пубархе [7]. Правда, на этом особенности течения НДКН заканчиваются, и в остальном заболевание клинически крайне похоже на СПКЯ.

Ведущей диагностической задачей в алгоритме уточнения причин гиперандрогенизма является оценка гормонального профиля. К сожалению, лабораторная диагностика показателей гормонов далека от совершенства [17], поэтому интерпретация полученных результатов проводится строго в контексте клинических данных и показания к каждому тесту должны быть четко определены. Главным из них считается гирсутизм [18]. Нецелесообразно подвергать исследованию женщин с угревой сыпью, алопецией или себореей при наличии регулярных менструаций, но сочетание любого из андрогензависимых кожных признаков с олигоменореей, аменореей или сочетание олигоменореи, аменореи с эхографическими признаками поликистозных яичников является поводом для оценки уровней андрогенов.

Клинические рекомендации Endocrine Society [18] указывают на необходимость определения общего тестостерона у всех женщин с гирсутизмом; определение 17-оксипрогестерона (17-ОНП) у всех женщин с повышенным тестостероном, а также у женщин, имеющих высокий риск НДКН, например в этнических популяциях евреев, славян, южных европейцев, мексиканцев [6, 19]. Определение концентрации 17-ОНП необходимо для диагностики НДКН [7]. Базальный уровень 17-ОНП, равный или выше 2 нг/мл (6 нмоль/л), используется как пороговый для проведения пробы с адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Диагноз НДКН считается установленным, если базальная или стимулированная введением АКТГ концентрация 17-ОНП равна или превышает 10 нг/мл (30 нмоль/л). Пациенткам с НДКН следует предлагать молекулярное генетическое исследование на ген *CYP21A2*, ответственный за активность 21-гидроксилазы, поскольку у их потомства может быть повышен риск классической ВДКН [7, 18].

Для оценки гиперандрогенизма важно определение не только источника избыточной продукции андрогенов, но и их биологической активности, которую можно подсчитать по индексу свободных андрогенов (ИСА), принимая во внимание концентрацию в крови глобулина,

связывающего половые гормоны (ГСПГ). Доступны, хотя и не слишком надежны, методы определения в плазме крови содержания свободного тестостерона. Пороговых значений для диагностики гиперандрогенемии не существует. В некоторых исследованиях предлагается считать таковыми уровень тестостерона более 3,0 нмоль/л, уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), – менее 30 нмоль/л, индекс свободных андрогенов – выше 5%, уровень свободного тестостерона – выше 32 пмоль/л [19], но эти параметры не являются общепризнанными.

При сопоставлении клинической и гормональной картин необходимо принимать во внимание, что волосные фолликулы и кожа в большей степени являются точкой приложения ДГТ, чем тестостерона. Тестостерон – прогормон для ДГТ, который образуется внутриклеточно и представляет собой мощный фактор роста волос на теле и развития акне [20]. Исследование уровней ДГТ может быть полезно в определении идиопатического гиперандрогенизма или гирсутизма. Спектр гормональных исследований, в зависимости от клинической ситуации, может быть расширен за счет включения дигидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), андростендиона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина [21]. Максимально широкий охват тестирования уровней андрогенов выполняется при подозрении на андроген-продуцирующую опухоль [18]. Концентрации пролактина и гонадотропинов исследуются при наличии нерегулярного цикла. Содержание в крови других гормонов гипофиза, кортизола, тироксина и пр. необходимо определять только при наличии симптомов соответствующих эндокринопатий (синдром Кушинга, акромегалия, дисфункция щитовидной железы) [6, 18].

Интерпретация полученных результатов проводится в клиническом контексте. СГА может быть установлен только по факту клинического гиперандрогенизма при условии, что концентрации тестостерона и (или) ДГЭАС находятся в верхней половине диапазона референсных значений [21]. Гиперандрогенемия, при наличии нарушений менструального цикла, также позволяет установить СГА даже без кожных проявлений избытка андрогенов.

В процессе поиска причин гиперандрогенизма последовательно рассматриваются все редкие компоненты СГА, то есть все заболевания, кроме СПКЯ, и применяется дополнительная инструментально-лабораторная диагностика. УЗИ яичников, компьютерная томография надпочечников релевантны при предположении опухолевой причины андрогенного избытка; гормональные пробы с дексаметазоном, АКТГ проводятся для уточнения роли надпочечников в формировании гиперандрогенизма; магнитно-резонансная томография области турецкого седла необходима при подозрении на аденому гипофиза [6, 18, 21]. При исключении иных причин диагноз СПКЯ выставляется женщинам с сочетанием двух из трех кластеров: клинический (биохимический) гиперандрогенизм, ановуляторная дисфункция яичников, поликистозная овариальная морфология [4].

Больные СПКЯ подвергаются дополнительному обследованию, направленному на уточнение расстройств метаболизма и вероятности развития сердечно-сосудистых

заболеваний. Помимо того, что ожирение, сопутствующее СПКЯ, негативно влияет на качество жизни [22], избыток висцерального жира ассоциирован с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и, соответственно, кардиометаболическим риском. Желательно уточнять состояние углеводного обмена у больных СПКЯ с избыточным весом, семейной историей СД 2 типа, личной историей гестационного сахарного диабета (ГСД), а также в возрасте старше 40 лет [1–4]. Оценка инсулинорезистентности обычно выполняется в исследовательских целях. Рекомендуется обследование на предмет выявления дислипидемий и раннего прогрессирования атеросклероза.

Лечение СГА представлено мероприятиями этиологического, патогенетического и симптоматического характера. Этиотропное лечение подразумевает ликвидацию источника избыточной продукции андрогенов и, возможно, в небольшом числе случаев, прежде всего при наличии гормонально-активных опухолей. Подавление синтеза андрогенов относится к патогенетическим средствам лечения. В этом ряду следует рассматривать и опосредованное снижение андрогенного биосинтеза при проведении заместительной терапии глюкокортикоидами, которая обязательна у пациентов с ВДКН и может быть полезна при НДКН в случаях ускоренного роста или опережении костного возраста в детстве. У взрослых женщин НДКН подлежит терапии глюкокортикоидами только при возникновении проблем с наступлением или вынашиванием беременности. Контроль менструального цикла, избыточного роста волос и других кожных симптомов следует осуществлять с помощью патогенетической терапии комбинированными оральными контрацептивами (КОК) и (или) антиандрогенами [7]. Местные косметологические процедуры относятся к симптоматической терапии и нацелены на кожные проявления андрогенного избытка.

Лечение заболеваний в рамках СГА не эквивалентно лечению гиперандрогенизма. Поскольку ни хирургия при андроген-продуцирующих опухолях, ни глюкокортикоиды при ВДКН не могут решить задачи избавления от андрогензависимой дерматопии, терапия клинического гиперандрогенизма состоит либо в андрогенной супрессии с помощью комбинированных оральных контрацептивов (КОК), либо в блокаде андрогенов рецепторов с помощью их ингибиторов или препаратов, подавляющих синтез 5 $\alpha$ -редуктазы [21]. Антиандрогенные интервенции дополняются местными косметологическими процедурами и средствами терапии, направленными на сопутствующие патогенетические механизмы. При гирсутизме широко применяется эпиляция [18], при акне – топическая противовоспалительная терапия и системные антибиотики [10], при алопеции – миноксидил и местные процедуры, улучшающие регенерацию [11].

Для коррекции андрогензависимой дерматопии используются препараты, ингибирующие активность 5 $\alpha$ -редуктазы в коже – финастерид, блокирующие рецепторы андрогенов неселективно – спиронолактон, и селективно – флутамид. Финастерид в суточной дозе 2,5–7,5 мг приводит к редукции гирсутизма на 30–60% с одновременным истончением стержневых волос и эффективен в лечении



алопеции [23]. Флутамид может использоваться как монотерапия в суточной дозе 250–750 мг, в комплексе с КОК дозировку можно снижать до 125 мг в сутки без потери эффективности [24]. Недостатком флутамида является его дозозависимая гепатотоксичность [25, 26], с целью своевременного предотвращения которой в процессе наблюдения пациенток рекомендуется регулярное определение уровней печеночных трансаминаз в крови [27].

Связь метаболических и эндокринных расстройств стала основой для назначения инсулиносенситайзеров женщинам с СГА. В этой группе препаратов наибольшей популярностью пользуется метформин, который не вызывает гипогликемию у лиц с нормальными уровнями глюкозы крови. В результате увеличения чувствительности периферических тканей к инсулину на фоне применения метформина снижается секреция инсулина и, вторично, андрогенов. Сведения относительно эффективности препарата среди пациенток с гиперандрогенизмом противоречивы, однако недавний метаанализ [28] показал, что у больных СПКЯ с избыточным весом применение метформина сопоставимо по результату терапии гирсутизма с действием КОК. Кроме того, метформин способствует восстановлению нормальных овуляторных циклов у пациенток с гиперандрогенизмом, контролю и небольшому снижению веса [29], что положительно сказывается на общей субъективной оценке терапии. Более выраженного эффекта метформина можно добиться при его назначении вместе с флутамидом [30] или КОК [28]. Метформин не имеет аннотированного показания к лечению гиперандрогенизма, поэтому целесообразно рекомендовать его прием как средство коррекции и профилактики нарушений углеводного обмена больным с подтвержденной инсулинорезистентностью.

Следует отметить, что средства первой линии терапии гиперандрогенизма – КОК – также не имеют в инструкции к применению показания «гиперандрогенизм». Тем не менее их использование off label для лечения гирсутизма и угревой сыпи поддерживается действующими клиническими рекомендациями. Пациенткам, имеющим нормальное гирсутное число, но предъявляющим жалобы на избыточный рост волос, не контролируемый сбриванием или выщипыванием, можно рекомендовать КОК при условии, что женщины сексуально активны и не планируют беременность [18]. У пациенток с клиническим гирсутизмом применение КОК рекомендовано вне зависимости от потребности в контрацепции, и только в качестве альтернативного способа лечения при наличии противопоказаний к использованию КОК предлагаются антиандрогены. Комбинированная терапия КОК с антиандрогенами рекомендуется при недостаточном эффекте КОК после 6 месяцев лечения [18].

В систематическом обзоре 2015 года суммированы результаты исследований эффективности различных средств терапии гирсутизма [31]. Анализ данных показал, что применение КОК снижало уровень избыточного роста волос по шкале Ферримана – Галвея, а добавление ципротерона ацетата (ЦПА) от 20 до 100 мг к ЦПА-содержащему КОК (ЦПА-КОК) улучшало результат терапии. Флутамид в суточной дозе 250–500 мг, спиронолактон в суточной дозе

100 мг, финастерид в суточной дозе 5,0–7,5 мг превосходили плацебо и были эквивалентно эффективны в лечении гирсутизма, хотя при использовании финастерида результаты были непостоянными. Метформин не продемонстрировал преимуществ по сравнению с плацебо и уступал флутамиду при прямом сравнении.

Главенствующее положение КОК среди способов коррекции клинического гиперандрогенизма обусловлено их комплексным воздействием на женский организм, включая возможность контроля нерегулярного менструального цикла – наиболее часто сопутствующего гиперандрогенизму нарушения репродуктивной системы [32, 33]. Это особенно актуально в терапии СПКЯ, патофизиология которого включает два механизма – гиперандрогенемию и ановуляцию, сопряженную с риском кровотечений, гиперплазии и рака эндометрия.

Антиандрогенные эффекты КОК опосредованы ингибирующим действием прогестинов на секрецию ЛГ, а также свойством увеличивать продукцию ГСПГ, что значительно сокращает долю свободного тестостерона в крови и снижает его биологическое действие. Часто этого вполне достаточно для клинического уменьшения выраженности симптомов гиперандрогении [33]. Но степень результативности приема КОК зависит от фармакологических свойств входящего в препарат прогестина. Производные 19-нортеостерона (левоноргестрел, гестоден, дезогестрел и др.) близки по структуре к самому тестостерону и обладают остаточной андрогенной активностью [34]. Прогестины других групп – ципротерона ацетат (ЦПА), хлормадинона ацетат (ХМА) и дроспиренон (ДРСП) структурно не связаны с тестостероном, обладают свойством конкурентного ингибирования рецепторов андрогенов и выступают как антагонисты мужских половых гормонов.

Экспериментальные модели демонстрировали наибольшую антиандрогенную активность ЦПА, однако клинические исследования не обнаружили его преимуществ перед другими прогестинами в составе КОК [35, 36], поэтому выбор между комбинациями этинилэстрадиола с ЦПА, ДРСП и ХМА осуществляется по критериям переносимости метода и его безопасности. Из трех упомянутых вариантов наиболее привлекательным выглядит низкодозированный оральный контрацептив, содержащий ХМА (ХМА-КОК), давно известный в Европе и России как Белара®. ХМА является производным 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона и, будучи близким по структуре к эндогенному прогестерону, обладает высокой аффинностью к его рецепторам, не связывается с рецепторами минералокортикоидов и характеризуется низкой тропностью к глюкокортикоидным рецепторам. Антиандрогенная активность ХМА обусловлена конкурентным связыванием и снижением активности андрогеновых рецепторов, ингибированием 5 $\alpha$ -редуктазы, отсутствием подавляющего действия на синтез ГСПГ в печени и вытеснения из связи с белком-переносчиком тестостерона. Указанные фармакологические свойства обуславливают высокую эффективность ХМА-КОК при использовании у женщин с андрогензависимыми дермопатиями [37].

Итоговый результат по влиянию на гормональный профиль крови у женщин, использующих ХМА-КОК [38],

выражается в достоверном снижении уровней гонадотропинов и ДГЕА-С ( $p < 0,0001$ ), пролактина ( $p = 0,0400$ ), тестостерона ( $p = 0,0020$ ) при сохранении прежних значений секреции эстрадиола, тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина. Таким образом, наряду со снижением биосинтеза тестостерона в яичниках, на фоне приема ХМА-КОК уменьшается надпочечниковая секреция андрогенов и улучшается профиль секреции гормонов гипофиза, включая пролактин, в отсутствие влияния на секрецию ТТГ и синтез тиреоидных гормонов [38].

Доза ХМА, содержащаяся в КОК «Белара®», обладает клинической антиандрогенной эффективностью, сопоставимой с ЦПА и ДРСП [38, 39], хотя в некоторых работах было показано преимущество ХМА-КОК перед ДРСП-КОК по контролю акне [40]. На 6-й месяц приема КОК редукция элементов угревой сыпи в слепом РКИ, включившем 180 женщин, была достоверно выше в группе ХМА-КОК (72,2 %) по сравнению с группой ДРСП-КОК (64,5 %;  $p = 0,0090$ ). Мнение исследователей об эффективности терапии склонялось в сторону ХМА-КОК: результат оценили как отличный 75,3 % врачей против 49,4 % – для ДРСП-КОК. Отличную оценку эффекта ХМА-КОК получил у 66,3 % женщин, ДРСП-КОК – у 48,3 % [40].

Кроме кожных проявлений гиперандрогенизма, важным аспектом применения КОК при СГА является контроль менструального цикла, профилактика гиперплазии эндометрия или ее рецидивов у больных СПКЯ, лечение дисменореи. Применение ХМА-КОК сопровождалось купированием симптомов дисменореи после первого месяца приема у 47,2 % женщин по сравнению с 27,3 % женщин, принимавших низкодозированный ДРСП-КОК [40]. После 6 месяцев терапии дисменорея полностью купировалась у 95,5 % пациенток, получавших ХМА-КОК, и 85,4 % женщин, принимавших ДРСП-КОК. Этот эффект объясняют особым фармакологическим действием ХМА, связанным с метаболизмом арахидоновой кислоты в эндометрии. Связываясь с глюкокортикоидными рецепторами, прогестин ингибирует фосфолипазу А2 дополнительно к свойственному всем прогестинам подавлению активности циклооксигеназы и тем самым в большей степени редуцирует синтез простагландинов. Способность ХМА-КОК одновременно снижать болевые и гиперандрогенные симптомы дает возможность предпочтительного назначения препарата Белара® женщинам, предъявляющим комплексные жалобы.

Особое внимание должно быть уделено выбору терапии гиперандрогенизма у пациенток с сопутствующими нарушениями метаболизма, характерными для синдромов инсулинорезистентности, часто наблюдаемыми при СПКЯ и возможными при других заболеваниях в рамках СГА. Наибольшее число исследований в этом направлении проведено среди больных СПКЯ, которые представляют, ввиду высокой распространенности СПКЯ, обширную группу лиц, сочетающую репродуктивные нарушения с метаболическими аномалиями, а также рисками кардиоваскулярной патологии и венозной тромбоэмболии [41–46].

Перед назначением КОК больным СПКЯ необходимо исключить артериальную гипертензию и другие ассоциированные с сердечно-сосудистым риском состояния,

ограничивающие область применения гормональных контрацептивов. Ожирение не является противопоказанием к применению КОК у данной категории пациенток, но требует обязательной терапии. Снижение веса достигается с помощью модификации образа жизни, возможно также добавление метформина с целью коррекции метаболических расстройств и дополнительного воздействия на гиперандрогенизм [22, 29]. Стратегия использования КОК на фоне модификации образа жизни, направленной на снижение веса, дает хороший результат по улучшению не только физического состояния пациенток, но и их ментального здоровья, избавляя от депрессии, тревоги и повышая в целом качество жизни [47].

Исследования эффектов в отношении метаболических и гормональных параметров показали сходные результаты при использовании ХМА-КОК и ДРСП-КОК у больных СПКЯ [38]. При незначительном повышении уровней глюкозы у пациенток, применявших ХМА-КОК, достоверно снижался уровень инсулина ( $p < 0,0001$ ) и происходила редукция исходно повышенного индекса НОМА-IR ( $p < 0,0001$ ). Клинически важным у данного контингента женщин следует также считать достоверное снижение систолического артериального давления от 128,42 до 119,2 мм рт. ст. ( $p = 0,0300$ ).

При сопоставимости клинических эффектов ДРСП-КОК и ХМА-КОК при СПКЯ контрацептив, содержащий хлормадион, имеет преимущество для данной категории больных. СПКЯ ассоциирован с риском венозной тромбоэмболии [2], и это надо учитывать, назначая КОК, которые, как известно, отличаются по тромботическому риску в зависимости от прогестина в их составе [48]. Тромботический потенциал ХМА-КОК сопоставим с таковым у препаратов, содержащих левоноргестрел, то есть существенно ниже, чем у других антиандрогенных прогестинов. Это обстоятельство определяет выбор КОК Белара® при синдроме гиперандрогении.

## Заключение

Синдром гиперандрогении представляет собой разнородную группу заболеваний, объединенных избытком продукции и (или) действия андрогенов. Характер основного заболевания при этом только отчасти определяет тактику ведения больных, которая в первую очередь преследует цель улучшения качества жизни и профилактики осложнений, ассоциированных с гиперандрогенизмом. Показанием к обследованию для подтверждения или исключения гиперандрогенизма служат симптомы вирильного синдрома, гирсутизм и другие андрогензависимые дермопатии в сопровождении нарушений менструального цикла. Коррекция андрогензависимых дермопатий предполагает прежде всего назначение КОК с возможным добавлением антиандрогенов при недостаточном эффекте (M. S. Mimoto, 2018). КОК Белара® является препаратом выбора при большинстве гиперандрогенных заболеваний, но может также рекомендоваться здоровым женщинам, желающим улучшить состояние кожи и волос, уменьшить избыточное оволосение на теле и заинтересованным в надежной, безопасной контрацепции.

## Список литературы / References

- Churchill SJ, Wang ET, Pisarska MD. Metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2015; 67 (6): 545–555. PMID: 26372304.
- Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018; 132 (2): 321–336. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002698.
- Escobar-Morreale H.F. Polycystic ovary syndrome: treatment strategies and management. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9 (17): 2995–3008.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018; 110 (3): 364–379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004.
- Unluhizarci K, Kaltsas G, Kelestimur F. Non polycystic ovary syndrome-related endocrine disorders associated with hirsutism. *Eur J Clin Invest*. 2012; 42 (1): 86–94. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02550.x.
- Rachon D. Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012; 120 (4): 205–9. DOI: 10.1055/s-0031-1299765.
- Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*. 2017; 23 (5): 580–599. DOI: 10.1093/humupd/dmx014.
- Laue M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr*. 2017 Oct; 6 (4): 300–312. DOI: 10.21037/tp.2017.09.08. PMID: 29184811; PMCID: PMC5682371.
- Matheson E, Bain J. Hirsutism in Women. *Am Fam Physician*. 2019; 100 (3): 168–175. PMID: 31361105.
- Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schäfer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90880 workers. *Br J Dermatol*. 2011; 165 (4): 865–873. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10436.x.
- Starace M, Orlando G, Alessandrini A, Piraccini BM. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2020; 21 (1): 69–84. DOI: 10.1007/s40257-019-00479-x.
- Saei Ghare Naz M, Ramezani Tehrani F, Behrooz Lak T, Mohammadzadeh F, Nasiri M, Khosli Badr F, Ozgöl G. Quality of Life and Emotional States of Depression, Anxiety and Stress in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Psychol Res Behav Manag*. 2020; 13: 203–209. DOI: 10.2147/PRBM.S241192.
- Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, Legro RS, Huddleston HG; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. Association among depression, symptom experience, and quality of life in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219 (3): 279.e1–279.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.06.017.
- Naumova I, Castelo-Branco C, Kasterina I, Casals G. Quality of Life in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Comparative Study. *Reprod Sci*. 2021; 28 (7): 1901–1909. DOI: 10.1007/s43032-020-00394-1.
- Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017; 32 (5): 1075–1091. DOI: 10.1093/humrep/dex044.
- Bozdag G, Murmusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016; 31 (12): 2841–2855. DOI: 10.1093/humrep/dew218.
- Hillebrand JJ, Wickenhagen WV, Heijboer AC. Improving Science by Overcoming Laboratory Pitfalls with Hormone Measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106 (4): e1504–e1512. DOI: 10.1210/clinem/dgaa923.
- Mimoto MS, Oyler JL, Davis AM. Evaluation, and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women. *JAMA*. 2018; 319 (15): 1613–1614. DOI: 10.1001/jama.2018.2611.
- Al Kindi MK, Al Essry FS, Al Essry FS, Mula-Abed WA. Validity of serum testosterone, free androgen index, and calculated free testosterone in women with suspected hyperandrogenism. *Oman Med J*. 2012; 27 (6): 471–474. DOI: 10.5001/omj.2012.112.
- Bienefeld A, Azarchi S, Lo Sico M, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80 (6): 1497–1506. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.062.
- Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016; 37: 98–118. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003.
- Panico A, Messina G, Lupoli GA, Lupoli R, Cacciapuoti M, Moscatelli F, et al. Quality of life in overweight (obese) and normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Patient Prefer Adherence*. 2017; 11: 423–429. DOI: 10.2147/PPA.S119180.
- Iamsumang W, Leerunyakul K, Suchonwanit P. Finasteride and Its Potential for the Treatment of Female Pattern Hair Loss: Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*. 2020; 14: 951–959. DOI: 10.2147/DDDT.S240615.
- Boztosun A, Açmaz G, Öztürk A, Müders II. Clinical efficacy of low dose flutamide plus Diane-35 in the treatment of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol*. 2013; 84 (4): 258–262. DOI: 10.17772/gp/1573.
- Gao X, Xie C, Wang Y, Yao T, Sun D, et al. The antiandrogen flutamide is a novel aryl hydrocarbon receptor ligand that disrupts bile acid homeostasis in mice through induction of Abcc4. *Biochem Pharmacol*. 2016; 119: 93–104. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.08.021.
- Brahm J, Brahm M, Segovia R, Latorre R, Zapata R, Ponichajk J, et al. Acute and fulminant hepatitis induced by flutamide: case series report and review of the literature. *Ann Hepatol*. 2011; 10 (1): 93–98.
- Generali JA, Coda DJ. Flutamide: hirsutism in women. *Hosp Pharm*. 2014; 49 (6): 517–520. DOI: 10.1310/hpj4906-517.
- Fraison E, Kostova E, Moran LJ, Bilal S, Ee CC, Venetis C, Costello MF. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 8 (8): CD005552. DOI: 10.1002/14651858.CD005552.pub3.
- Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 11 (11): CD003053. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
- Ibáñez L, Díaz M, Sebastiani G, Sánchez-Infantes D, Salvador C, Lopez-Bermejo A, de Zegher F. Treatment of androgen excess in adolescent girls: ethinylestradiol-cyproteroneacetate versus low-dose pioglitazone-flutamide-metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (11): 3361–3366. DOI: 10.1210/jc.2011-1671.
- van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015 (4): CD010334. DOI: 10.1002/14651858.CD010334.pub2.
- Балан В. Е., Зайдиева Я. З., Тихомирова Е. В. Эффективное лечение кожных и метаболических проявлений гиперандрогении – комплексное улучшение качества жизни. *Медицинский совет*. 2019; 7: 45–50.
- Balan V.E., Zaydieva Ya.Z., Tikhomirova E.V. Effective treatment of skin and metabolic manifestations of hyperandrogenism – a comprehensive improvement in the quality of life. *Medical Advice*. 2019; 7: 45–50.
- de Medeiros SF. Risks, benefits size and clinical implications of combined oral contraceptive use in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017; 15 (1): 93. DOI: 10.1186/s12958-017-0313-y.
- Bozdag G, Yildiz BO. Combined oral contraceptives in polycystic ovary syndrome – indications and cautions. *Front Horm Res*. 2013; 40: 115–127. DOI: 10.1159/000341823.
- Hohl A, Ronsoni MF, Oliveira MD. Hirsutism: diagnosis and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58 (2): 97–107. DOI: 10.1590/0004-2730000002923.
- Barriouneva P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N, et al. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103 (4): 1258–1264. DOI: 10.1210/jc.2017-02052.
- de Melo AS, Dos Reis RM, Ferriani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept*. 2017; 8: 13–23. DOI: 10.2147/OAJC.S85543.
- Podfigurna A, Meczekalski B, Petraglia F, Luisi S. Clinical, hormonal and metabolic parameters in women with PCOS with different combined oral contraceptives (containing chlormadinone acetate versus drospirenone). *J Endocrinol Invest*. 2020; 43 (4): 483–492. DOI: 10.1007/s40618-019-01133-3.
- Kerscher M, Reuther T, Krueger N, Buntrock H. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27 (5): 601–608. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04497.x.
- Jaisamram U, Santibenchakul S. A comparison of combined oral contraceptives containing chlormadinone acetate versus drospirenone for the treatment of acne and dysmenorrhea: a randomized trial. *Contracept Reprod Med*. 2018; 3: 5. DOI: 10.1186/s40834-018-0058-9.
- McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016; 375 (1): 54–64. DOI: 10.1056/NEJMcpr1514916.
- Yanes Cardozo LL, Romero DG, Reckelhoff JF. Cardiometabolic Features of Polycystic Ovary Syndrome: Role of Androgens. *Physiology (Bethesda)*. 2017; 32 (5): 357–366. DOI: 10.1152/physiol.00030.2016.
- Cai WY, Gao JS, Luo X, Ma HL, Ge H, Liu N, et al. Effects of metabolic abnormalities, hyperandrogenemia and clomiphene on liver function parameters among Chinese women with polycystic ovary syndrome: results from a randomized controlled trial. *J Endocrinol Invest*. 2019; 42 (5): 549–555. DOI: 10.1007/s40618-018-0953-6.
- Mu L, Li R, Lai Y, Zhao Y, Qiao J. Adipose insulin resistance is associated with cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2019; 42 (5): 541–548. DOI: 10.1007/s40618-018-0949-2.
- Zhang L, Fang X, Li L, Liu R, Zhang C, Liu H, et al. The association between circulating irisin levels and different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41 (12): 1401–1407. DOI: 10.1007/s40618-018-0902-4.
- Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract*. 2016 Dec 5; 2: 14. DOI: 10.1186/s40738-016-0029-2. PMID: 28620541; PMCID: PMC5424400.
- Dokras A, Sarwer DB, Allison KC, Milman L, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, et al. Weight Loss and Lowering Androgens Predict Improvements in Health-Related Quality of Life in Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101 (8): 2966–2974. DOI: 10.1210/jc.2016-1896.
- Helvaci N, Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol*. 2014; 39 (3): 175–187. PMID: 25003228.

Статья поступила / Received 08.09.21  
Получена после рецензирования / Revised 14.09.21  
Принята в печать / Accepted 15.09.21

## Сведения об авторе

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф., советник директора.  
ORCID: 0000-0001-5541-3767

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Для переписки: E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

## About author

Kuznetsova Irina V., DM Sci, professor, director's advisor.  
ORCID: 0000-0001-5541-3767

National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
n.a. academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И. В. Основные принципы диагностики и лечения заболеваний в составе синдрома гиперандрогении. *Медицинский алфавит*. 2021; (26): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-26-8-13>

For citation: Kuznetsova I. V. Basic principles of diagnosis and treatment of diseases as part of hyperandrogenic syndrome. *Medical alphabet*. 2021; (26): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-26-8-13>