

И.В. КУЗНЕЦОВА, д.м.н., профессор, П.А. НАБИЕВА, Т.И. РОМАНЦОВА, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Т.С. КУЗЬМИНА, к.м.н., многопрофильный медицинский центр «GMS Clinic», Москва

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕНЗАВИСИМЫХ ДЕРМОПАТИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Гиперандрогенное состояние вследствие серьезных эндокринных и метаболических нарушений предопределяет поражения кожи и ухудшение качества жизни. Целью настоящего исследования явились оценка характеристик андрогензависимой дермопатии у больных с различным клиническим статусом и определение эффективности лечебных вмешательств. В исследование были включены 82 пациентки с АДП, которым было проведено комплексное обследование при участии дерматолога. Обследование включало общий, гинекологический осмотр, осмотр дерматолога с использованием УЗИ и определением микротопографии кожи; определение в крови содержания пептидных и стероидных гормонов; биохимический анализ крови с определением показателей углеводного и жирового обмена. Лечение назначалось дифференцированно с учетом полученных при обследовании данных: больным с нарушениями менструального цикла назначались КОК, содержащие дроспиренон (все женщины нуждались в контрацепции); при наличии избыточной массы тела или ожирения эта терапия дополнялась метформин; пациентки с регулярным овуляторным циклом получали флутамид. Проведенное лечение продемонстрировало высокую эффективность в отношении андрогензависимых дермопатий и безопасность с позиций метаболизма.

## Ключевые слова:

гирсутизм, угревая сыпь  
андрогенная алопеция  
синдром поликистозных яичников  
ожирение, дислипидемия  
комбинированные оральные контрацептивы  
дроспиренон, метформин, флутамид

Группа симптомов андрогензависимой дермопатии (АДП), таких как гирсутизм, акне, жирная себорея и алопеция, развивается вследствие генерализованного или локального воздействия избытка андрогенов на волосяные луковицы, сальные железы и другие компоненты кожи. Избыток андрогенов развивается вследствие повышенной чувствительности соответствующих стероидных рецепторов к андрогенам (относительный гиперандрогенизм) или измененного метаболизма стероидных гормонов и усиленного синтеза андрогенов (абсолютный гиперандрогенизм) [1, 2].

Наиболее важным дерматологическим маркером гиперандрогенизма служит гирсутизм [3], поскольку другие проявления АДП (угревая сыпь, жирная себорея и алопеция) не всегда связаны с андрогенным избытком. Дерматологические проявления закономерно вызывают у пациенток неудовлетворенность внешним видом, снижают качество жизни, а также нередко сопровождаются нарушениями пищевого поведения [4, 5], психоэмоциональными расстройствами тревожного и депрессивного характера [6]. Ситуацию еще более осложняют наруше-

ния менструального цикла, бесплодие, также характерные для гиперандрогенизма [6, 7].

Для коррекции андрогенного биосинтеза в яичниках и надпочечниках применяют комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [8, 9], глюкокортикоиды [10, 11], агонисты гонадолиберина и антиандрогенных лекарственных средств, структурно не связанных с половыми стероидами [10, 12, 13]. Наиболее приемлемым методом у пациенток репродуктивного возраста является назначение КОК, однако соотношение пользы и риска использования этого класса лекарственных средств по непротивопоказанным показаниям остается предметом дискуссий. Отсутствие единого подхода к трактовке состояния кожи и лечебной стратегии АДП определило цель настоящего исследования: оценку характеристик андрогензависимой дермопатии у больных с различным клиническим статусом и определение эффективности лечебных вмешательств.

**Наиболее важным дерматологическим маркером гиперандрогенизма служит гирсутизм, поскольку другие проявления АДП (угревая сыпь, жирная себорея и алопеция) не всегда связаны с андрогенным избытком**

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено обследование 82 женщин с АДП в возрасте от 18 до 34 лет (средний возраст составил  $23,9 \pm 2,7$  года).

Критериями включения в исследование были возраст 18–35 лет; наличие АДП в виде акне и/или гирсутизма и/или андрогенной алопеции; отсутствие гормональной терапии, по меньшей мере в течение 3 мес. до момента обращения; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие таких заболеваний, как врожденная дисфункция коры надпочечников, кортикотропинома, андрогенпродуцирующие опухоли яичников, надпочечников и другие заболевания, представляющие органический субстрат секреции андрогенов; применение терапии, влияющей на обмен веществ, эндокринные параметры или кожные андрогензависимые симптомы в течение 6 предшествующих месяцев; планирование беременности.

На первом этапе было проведено обследование женщин с АДП, по результатам которого пациентки были распределены на 3 группы. В I группу вошли пациентки с АДП и нарушением менструального цикла ( $n = 29$ , средний возраст  $23,7 \pm 1$  год); II группу составили больные с АДП, нарушением менструального цикла и избыточной массой тела ( $n = 26$ , средний возраст  $22,8 \pm 0,8$  года); III группа состояла из женщин с АДП без нарушения менструального цикла ( $n = 27$ , средний возраст  $23 \pm 0,9$  года).

На этапе обследования использовался клинико-анамнестический метод, при осмотре регистрировали наличие и степень тяжести форм АДП. Оценка степени тяжести угревой сыпи проводилась согласно рекомендациям Американской академии дерматологии. Оценка степени тяжести гирсутизма производилась по шкале Ферримана – Галлвея с подсчетом баллов («гирсутное число»). Оценка антропометрических показателей включала рост, вес, подсчет индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ).

Оценка ультразвуковой картины кожи лица проводилась с использованием аппарата Dermascan C Ver.3 (Дания). Исследование микро топографии кожи челюстно-лицевой области проводилось с применением аппарата Visioscan VC 98 (Courage + Khazaka electronic, Германия). Программное обеспечение SELS (Surface evaluation of the living skin – Оценка поверхности живой кожи) подсчитывало и оценивало полученные характеристики микро топографии кожи. Оценка состояния эпидермального барьера кожи челюстно-лицевой области включала измерение влажности кожи методом корнеометрии, трансэпидермальной потери влаги, жирности кожи с помощью определения содержания кожного сала, pH с помощью прикладывания к коже на короткое время специального стеклянного электрода.

Исследование гормональных показателей включало определение уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, прогестерона, тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С) иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Алкор-Био» (Россия), уровней андростендиона, свободного тестостерона, дигидротестостерона, 17-оксипрогестерона (17-ОНП), инсулина имму-

ноферментным методом с использованием наборов фирмы DRG-Diagnostics (Германия). Забор крови производился на 3-й день спонтанного или индуцированного дигидрогестероном менструального кровотечения. С целью оценки углеводного и жирового обмена проводили биохимическое исследование крови с определением уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой (ХС ЛПОНП) плотности, триглицеридов, а также уровней глюкозы натощак и в условиях перорального глюкозотолерантного теста.

**Для коррекции андрогенного биосинтеза в яичниках и надпочечниках применяют комбинированные оральные контрацептивы, глюкокортикоиды, агонисты гонадолиберина и антиандрогенных лекарственных средств, структурно не связанных с половыми стероидами**

На втором этапе исследования мы оценивали эффективность лечебного вмешательства, выбор которого осуществлялся в зависимости от принадлежности пациентки к одной из трех групп, выделенных на первом этапе исследования. Пациентки I группы получали комбинированный оральные контрацептив, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в режиме 24 + 4 (КОК-ДРСП, «Джес»), пациентки II группы – КОК-ДРСП и метформин в суточной дозе 1 500 мг; пациентки III группы – флутамид (суточная доза 250 мг). Одновременно у больных с акне или алопецией проводилась дополнительная топическая терапия.

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась через 3 и 6 мес. от начала лечения. В контрольные посещения у больных оценивали динамику АДП, определяли уровни гормонов и показатели углеводного и жирового обмена.

В работе применялись статистические методы обработки данных (SPSS 16.0). Сравнение зависимых групп по количественным переменным выполнено с помощью среднего арифметического значения ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $\delta$ ), при параметрическом распределении данных с использованием t-критерия Стьюдента. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню количественно измеренного признака использовали U-критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ с помощью коэффициента Пирсона применяли для количественной оценки взаимосвязи двух наборов данных, представленных в безразмерном виде. Межгрупповые различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате оценки характеристик менструальной и репродуктивной функции, а также антропометрических параметров, позволяющих судить о наличии нарушений метаболизма, было выделено три группы пациенток.

У большинства женщин (55 (61,7%) наблюдений), помимо симптомов андрогензависимых поражений кожи, были выявлены нарушения ритма менструаций. В свою очередь, среди этих пациенток у 26 (31,7%) больных клинических проявлений метаболических расстройств зафиксировано не было, и они составили I группу. У 29 (35,4%) при нарушенном менструальном цикле был обнаружен избыточный вес или ожирение, эти пациентки составили II группу. Примерно у трети, т. е. у 27 (32,9%) женщин, АДП существовала изолированно, без нарушений менструальной функции, и эти больные вошли в III группу исследования.

Нарушения менструального цикла в I и II группах были представлены следующими вариантами: олигоменорея – 25 (86,2%) наблюдений в I группе, 21 (80,7%) во II группе; аменорея – 1 (3,45%) в I группе; метроррагия – 3 (10,35%) в I группе, 5 (17,3%) во II группе. Структура нарушений менструального цикла не зависела от наличия или отсутствия избыточного веса у обследованных пациенток. В III группе характеристики менструального цикла соответствовали норме.

Согласно шкале Ферримана – Галлвея гирсутизм был установлен у 63 (76,8%) пациенток, в I группе – 21 (80,8%), в 2 – 22 (75,9%), в 3 – 20 (74,1%). Распространенность гирсутизма в группах достоверно не различалась, выраженность симптома была ниже у женщин с регулярным менструальным циклом. Гирсутизм по шкале Ферримана – Галлвея не был подтвержден у 9 больных, но среди них фокальный гирсутизм был обнаружен у 2, рост волос на неучтенных областях – у 4, недостаточно высокое для диагноза гирсутное число у женщин монголоидной расы – у 3 пациенток.

При проведении дерматологического обследования кожи лица у всех 82 (100%) пациенток была обнаружена повышенная жирность кожи на лбу, носу и подбородке: среднее значение составило  $200 \pm 27,9$  в I группе,  $207 \pm 36,3$  во II группе,  $197 \pm 23,5$  в III группе, без достоверных отличий. На щеках у всех женщин регистрировалась нормальная жирность кожи. Определение кислотной реакции кожи лица показало, что pH у всех пациенток был сдвинут в щелочную сторону. Наименьшее смеще-

ние  $7,8 \pm 0,9$  было отмечено у пациенток III группы, в I группе показатель повышался до  $8,4 \pm 0,84$  и достигал  $9,5 \pm 1,74$  во II группе (межгрупповые различия недостоверны). Увлажненность кожи была снижена во всех зонах, при этом наиболее низкой она оказалась на коже щек и составила в среднем  $67,7 \pm 1,7$  в I группе,  $55,6 \pm 1,5$  во II группе,  $59,6 \pm 2,2$  в III группе (межгрупповые различия между I и II, I и III, II и III группами достоверны при  $p < 0,05$ ).

**Наиболее приемлемым методом у пациенток репродуктивного возраста является назначение КОК, однако соотношение пользы и риска при использовании этого класса лекарственных средств по неконтрацептивным показаниям остается предметом дискуссий**

Таким образом, общее состояние кожи лица по показателям pH, жирности и увлажненности оказалось худшим у пациенток с нарушениями менструальной функции и метаболическими расстройствами. Детальная характеристика состояния отдельных участков кожи на лице продемонстрировала, что область щек отличалась от других областей отсутствием избыточного образования жира при сниженной увлажненности.

Элементы угревой сыпи от единичных до множественных скоплений на лице и верхней части спины были выявлены у 81 (98,8%) пациентки. Локализация элементов акне на различных областях кожи лица отличалась. Наибольшее присутствие папулезных и пастулезных угревых высыпаний регистрировалось на коже щек – 49 (60,4%), в три раза реже – на коже височных зон – 16 (19,8%), в шесть раз реже – на коже лба – 8 (9,9%) и подбородка – 8 (9,9%) женщин. Таким образом, элементы акне вульгарис наблюдались преимущественно на коже щек, т. е. в местах с нормальной жирностью кожи, но самой низкой увлажненностью.

Структура тяжести угревой сыпи в исследуемых группах больных существенно не различалась, но выраженность гирсутизма оказалась достоверно выше у женщин с нарушенным менструальным циклом, что демонстрирует более значимую связь этого симптома с нарушениями менструального цикла по сравнению с угревой сыпью. Андрогенная алопеция наблюдалась достоверно чаще у больных, имевших метаболические нарушения.

Исследование уровней пептидных и стероидных гормонов не выявило отклонений от нормальных показателей у женщин III группы (табл. 1).

По сравнению с III группой исследования пациенты I группы имели достоверно более высокий уровень ЛГ, андростендиона, 17-ОНР, тестосте-

**Таблица 1. Результаты оценки уровней гормонов в исследуемых группах**

Показатель	Норма	I группа	II группа	III группа
ЛГ	1,9–12,5 мМЕ/мл	$15,4 \pm 3,2^{*1}$	$16,7 \pm 2,3^{*1}$	$7,8 \pm 0,3$
ФСГ	2,5–10,2 мМЕ/мл	$5,5 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,8$	$5,9 \pm 1,3$
Пролактин	59–619 мМЕ/мл	$256 \pm 13,1$	$194 \pm 11,0^{*2}$	$223 \pm 9,5$
ТТГ	0,4–4,0 мМЕ/мл	$2,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,15^{*1}$	$2,4 \pm 0,2$
Эстрадиол	121–719 пмоль/л	$126,9 \pm 25,5^{*3}$	$227,1 \pm 22,1$	$247,8 \pm 19,8$
Андростендион	1–11,5 нмоль/л	$14,2 \pm 1,6^{*1}$	$15,4 \pm 2,7^{*1}$	$8,7 \pm 0,8$
17-ОН прогестерон	0,2–1,1 нг/мл	$1,2 \pm 0,7^{*1}$	$1,8 \pm 0,5^{*1}$	$0,8 \pm 0,4$
Тестостерон	0,5–2,6 нмоль/л	$2,8 \pm 0,4^{*1}$	$3,1 \pm 0,5^{*1}$	$2,0 \pm 0,3$
ДЭА-С	0,4–3,9 мкг/мл	$3,55 \pm 0,2^{*3}$	$4,5 \pm 0,4^{*2}$	$3,12 \pm 0,15^{*4}$
ГСПГ	18–114 нмоль/л	$44,0 \pm 5,3^{*1}$	$32,0 \pm 6,2^{*1}$	$76,0 \pm 7,3$
Кортизол	119–618 нмоль/л	$487,5 \pm 35,9$	$580,0 \pm 52,8^{*2}$	$463,2 \pm 41,7$

\* Различия достоверны при  $p < 0,05$ . <sup>1</sup> По сравнению с III группой. <sup>2</sup> По сравнению с I и III группами. <sup>3</sup> По сравнению со II и III группами. <sup>4</sup> По сравнению с I и II группами.

рона и ДЭА-С, достоверно более низкий уровень эстрадиола, что подтверждает наличие гиперандрогенемии у больных с нарушениями менструальной функции и АДП по сравнению с женщинами, не имеющими нарушений менструальной функции. Уровень 17-ОНР был умеренно повышен (но не превышал 2 нг/мл) у 3 (11,5%) пациенток I группы. Уровень ЛГ был выше 10 мМЕ/мл у 19 (73,1%) пациенток, у 19 (73,1%) уровень тестостерона незначительно превышал норму, а уровень андростендиона был повышен у 23 (88,5%) больных. Кроме того, у 20 (76,9%) женщин уровень ГСПГ находился в нижнем диапазоне нормы.

Пациенты II группы по сравнению с больными III группы также характеризовались избытком андрогенов (повышенные уровни ЛГ, андростендиона, 17-ОНР, тестостерона, ДЭА-С, но уровень эстрадиола у них был сравним с показателем пациенток III группы, по-видимому, благодаря избытку жировой ткани). Концентрация ЛГ в ранней фолликулярной фазе превышала 10 мМЕ/мл у 22 (75,9%) больных II группы, что сопровождалось увеличением индекса ЛГ/ФСГ более 2,5. У 8 (27,6%) пациенток уровень 17-ОНР был выше лабораторной нормы, но не выходил за пороговую величину 2,0 нг/мл, превышение которой может быть связано с ВДКН. У 2 (6,9%) был повышен уровень кортизола. Но главные альтерации стероидного биосинтеза характеризовали андрогенную ветвь. Так, у 23 (79,3%) больных наблюдалась повышенная секреция тестостерона, 26 (89,7%) пациенток – андростендиона. Кроме того, у 24 (82,8%) уровень ГСПГ был ниже значимого предела 26 нмоль/л. Пациентки II группы отличались также достоверно сниженным, по сравнению с больными I и III групп, уровнем пролактина, что отражает, по-видимому, нарушения гипоталамо-гипофизарной регуляции в условиях избыточного количества жировой ткани. Это косвенно подтверждается достоверным повышением секреции кортизола у пациенток II группы по сравнению с женщинами I и III группы. Уровень ДЭА-С в данной группе оказался наиболее высоким (с достоверными отличиями от двух других групп), что свидетельствует об общей активации коры надпочечников у пациенток с ожирением.

**Общее состояние кожи лица по показателям pH, жирности и увлажненности оказалось наихудшим у пациенток с нарушениями менструальной функции и метаболическими расстройствами**

Исследования углеводного и жирового обмена были проведены у всех женщин. Результаты обследования не обнаружили отклонений от нормы у пациенток I и III групп, в отличие от больных II группы. Нарушения углеводного обмена выражались в следующих отклонениях: 18 (62,1%) больных имели повышенный уровень инсулина в крови натощак. Средний показатель содержания инсулина в крови у пациенток II группы был достоверно повышен по сравнению с показателями больных в I и III

**Таблица 2. Результаты проведения глюкозотолерантного теста**

	I группа	II группа	III группа
Глюкоза натощак, нмоль/л	5,02 ± 0,71	5,03 ± 0,68	4,8 ± 0,35
Инсулин натощак, мкЕд/мл	12,5 ± 3,66	23,6 ± 11,6*	11,8 ± 2,47
Глюкоза через 2 ч, нмоль/л	5,58 ± 1,39	6,33 ± 1,25	5,30 ± 0,41
Инсулин через 2 ч, мкЕд/мл	16,7 ± 5,34	55,1 ± 12,9*	14,7 ± 6,86

\* Отличия от показателей в I и III группах достоверны при  $p < 0,01$ .

**Таблица 3. Результаты оценки липидного профиля**

	Норма	I группа	II группа	III группа
ХС ЛПВП	> 0,9 ммоль/л	1,41 ± 0,32	1,18 ± 0,42	1,33 ± 0,24
ХС ЛПНП	1,71–3,5 ммоль/л	2,55 ± 0,66	3,62 ± 0,98*	2,17 ± 0,48
ХС ЛПОНП	0,26–1,04 ммоль/л	0,59 ± 0,10	1,39 ± 0,15	0,4 ± 0,11
Общий холестерин	3,2–5,6 ммоль/л	3,72 ± 1,34	6,15 ± 1,34*	3,65 ± 1,16
Триглицериды	0,41–1,48 ммоль/л	1,37 ± 0,98	1,51 ± 0,16	1,04 ± 0,18

\* Различия между группами достоверны при  $p < 0,05$ .

группах при сопоставимых концентрациях глюкозы (табл. 2).

Пероральный тест со стандартной нагрузкой глюкозой выявил нарушения толерантности к углеводам у 4 (13,9%) пациенток II группы. Уровень глюкозы натощак у этих пациенток составил от 6,0 до 7,5 нмоль/мл при нормальном уровне гликированного гемоглобина, что позволило исключить сахарный диабет. У 12 (41,4%) пациенток через 2 ч после теста с нагрузкой был повышен уровень инсулина.

Результаты оценки липидного профиля также выявили нарушения исключительно у больных II группы в 17 (58,6%) наблюдениях. Все пациентки с измененной липидограммой имели сниженный уровень ХС ЛПВП, у 14 (48,2%) пациенток был повышен уровень ХС ЛПНП, а у 6 (20,7%) отмечалось незначительное увеличение концентрации ХС ЛПОНП. Уровень общего холестерина превышал нормальные значения у 15 (51,7%) пациенток. В группах I и III показатели липидного профиля крови не выходили за пределы референсных значений (табл. 3). Средний показатель уровня ХС ЛПВП был ниже, а показатели ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, общего холестерина и триглицеридов выше у больных II группы, чем аналогичные параметры у пациенток I и III групп, достигая статистической значимости при сравнении уровней общего холестерина и ХС ЛПНП.

Корреляционный анализ между показателями липидного и углеводного обмена, уровнями гормонов и количественными показателями АДП (гирсутное число, степень тяжести акне и пр.) показал наличие следующих связей.

В I группе обнаружена средней силы положительная связь между длительностью межменструального промежутка и уровнями ЛГ, андростендиона, тестостерона ( $r^{xy} = 0,6826$ ,  $p < 0,05$ ). Также была обнаружена положительная связь между степенью тяжести угревой сыпи и перечисленными гормональными показателями ( $r^{xy} = 0,5871$ ,

$p < 0,05$ ). Таким образом, в I группе была установлена зависимость между гормональными нарушениями и клиническими признаками менструальной дисфункции и АДП.

При анализе корреляционных взаимосвязей во II группе была обнаружена средней силы положительная связь между показателями липидного (общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП) и углеводного (глюкоза натощак и через 120 мин после нагрузки) обмена ( $r^{xy} = 0,453$ ,  $p < 0,05$ ). Перечисленные показатели липидного профиля демонстрировали средней силы положительную связь с ИМТ ( $r^{xy} = 0,5261$ ,  $p < 0,05$ ). Повышение индекса НОМА<sub>R</sub> сопровождалось увеличением уровня тестостерона ( $r = 0,390$ ,  $p < 0,05$ ). Корреляции гормональных отклонений и АДП не выявлялось, но определялась средней силы положительная связь между тяжестью угревой сыпи и ИМТ ( $r^{xy} = 0,4441$  при  $p < 0,05$ ). Таким образом, наличие обменных расстройств имело самостоятельное значение в развитии кожных нарушений (угревой сыпи).

**Снижение овариального биосинтеза андрогенов с помощью КОК рекомендуется сексуально активным женщинам, не планирующим беременность**

В III группе мы не обнаружили значимых корреляционных связей между показателями гормонального профиля крови, параметрами углеводного и жирового обмена, а также клиническими данными, включая характеристики АДП.

На втором этапе исследования мы проводили комплексное топическое, осуществляемое дерматологом, и системное лечение женщин с АДП, применяя КОК с дроспиреноном в режиме 24 + 4 (Джес) у женщин с нарушенным менструальным циклом, нуждающихся в контрацепции, в сочетании с метформинном у женщин с избыточным весом, и нестероидный антиандроген флутамид у женщин с изолированной АДП.

Снижение овариального биосинтеза андрогенов с помощью КОК рекомендуется сексуально активным женщинам, не планирующим беременность [14, 15]. У молодых здоровых женщин КОК считаются методом первой линии терапии АДП, но применительно к категории пациентов с обменными нарушениями вопрос безопасности должен обсуждаться дополнительно из-за возможного действия стероидных гормонов на параметры метаболизма [16]. В ряде работ было показано, что использование КОК связано со снижением чувствительности тканей к инсулину, дисфункцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и даже нарушением толерантности к глюкозе, но результаты этих исследований зависели от дозы и типа стероидных компонентов [17], представляя наименее благоприятный вариант в случае применения высокой дозы этинилэстрадиола и прогестина с остаточной андрогенной активностью [18].

Клиническую эффективность терапии мы оценивали по динамике проявлений симптомов АДП. Через 3 мес. лечения имела место клиническая тенденция к уменьше-

**Таблица 4. Динамика гирсутного числа на фоне лечения**

	I группа	II группа	III группа
До лечения	17,5 ± 2,0 балла	16,8 ± 1,8 балла	15,5 ± 3,0 балла
Через 6 мес.	16,4 ± 1,7 балла*	16,0 ± 1,5 балла	14,2 ± 2,1 балла

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходным показателем.

нию гирсутизма, но достоверное изменение гирсутного числа ( $p < 0,05$ ) произошло только через 6 мес. лечения и только в I группе исследования (табл. 4).

Во II и III группах показатель гирсутного числа снизился (более выраженная редукция наблюдалась в III группе), но это снижение не достигло уровня статистической значимости.

Совместно оценивая результаты комплексного лечения акне вульгарис, мы наблюдали положительную динамику во всех группах уже через 3 мес. лечения без статистически значимых различий, хотя во II группе улучшения были клинически менее выраженными, чем в I и III группах.

Через 6 мес. терапии улучшение состояния кожи наблюдалось у 25 (86,2%) больных I группы, 24 (92,3%) – II группы, 23 (85,2%) – III группы. Лечение было неэффективным у 1 (3,4%), 1 (3,8%) и 2 (7,4%) в I, II и III группах соответственно. По не зависящим от проводимой терапии обстоятельствам лечение не закончили 2 (6,9%), 1 (3,8%) и 2 (7,4%) больных I, II и III групп соответственно. При расчете эффективности терапии с исключением выбывших пациентов показатель доли больных, имевших улучшение разной степени выраженности, составил 92,6% в I группе, 96% во II группе и 92% в III группе исследования. Оптимальный результат (полное излечение или значительное улучшение) был достигнут у 65,4% женщин I группы, 48% женщин II группы и 69,6% женщин III группы.

**В ряде работ было показано, что использование КОК связано со снижением чувствительности тканей к инсулину, дисфункцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и даже нарушением толерантности к глюкозе, но результаты этих исследований зависели от дозы и типа стероидных компонентов**

Одновременно мы проводили исследование дерматологических характеристик. В итоге проведенного курса терапии среднее значение жирности кожи снизилось с  $200 \pm 27,9$  до  $88 \pm 11$  в I группе ( $p < 0,001$ ),  $207 \pm 36,3$  до  $86,2 \pm 18,2$  во II группе ( $p < 0,001$ ),  $197 \pm 23,5$  до  $81,2 \pm 8,4$  в III группе ( $p < 0,001$ ), межгрупповые отличия недостоверны. При дерматологическом обследовании также нормализовались влажность и трансэпидермальная потеря влаги, pH кожи. По данным УЗИ кожи выровнялся эпидермис, исчезли воспалительные явления из дермы.

Андрогенная алопеция диагностировалась преимущественно во II группе пациенток, поэтому оценить эффект назначения флутамида по данным наблюдения един-

ственной пациентки III группы не представляется возможным. Сочетанная терапия КОК-ДРСП и метформином вместе с дерматологическими манипуляциями, используемыми в исследовании, не имела существенного успеха в отношении андрогенной алопеции: 9 из 12 больных отметили незначительное улучшение, 3 пациентки никаких положительных изменений не замечали. Однако следует заметить, что ни в одном случае не наблюдалось прогрессии потери волос на голове.

Таким образом, при сопоставимых общих результатах лечения в группах качественный эффект по терапии АДП у женщин с метаболическими нарушениями оказался менее выраженным, чем у женщин с нормальным весом. Полученные данные продемонстрировали высокую эффективность комплексного лечения угревой сыпи, но одновременно показали необходимость поиска дополнительных способов улучшения его результатов для больных с метаболическими расстройствами.

При исследовании гормональных показателей на фоне лечения в III группе изменений по сравнению с исходным статусом обнаружено не было. Результаты исследования гормональных показателей в I и II группах показали ряд изменений. Ранее всего реагировала на терапию секреция ЛГ: уже через 3 цикла приема КОК уровни ЛГ достоверно снизились на 19,5% в I группе и 18% во II группе, а к окончанию лечебного курса редукция достигла 38,3 и 37,7% в I и II группах, составив  $9,5 \pm 1,3$  и  $10,4 \pm 2,2$  нмоль/л соответственно. Базальная секреция ФСГ на фоне лечения существенно не менялась. Через 6 мес. терапии достигло значимого уровня снижение концентрации овариальных андрогенов. Редукция уровня андростендиона в I и II группах составила 37,3 и 40,3% (до уровней  $8,9 \pm 2,0$  и  $9,2 \pm 1,2$  нмоль/л), а тестостерона – 50 и 51,6% (до  $1,4 \pm 0,2$  и  $1,5 \pm 0,3$  нмоль/л) соответственно. Сопоставимость уменьшения секреции ЛГ и андрогенов, а также отсутствие значимого снижения ДЭА-С (в обеих группах наблюдалась тенденция к падению его концентрации, не достигшая достоверного уровня) демонстрирует преимущественное уменьшение ЛГ-зависимого овариального стероидогенеза, что является закономерным ответом на применение КОК. Несколько более выраженное снижение уровней андрогенов во II группе отражает, вероятно, дополнительное нормализующее влияние метформина. Важным следствием применения КОК через 6 мес. терапии был достоверный рост концентрации ГСПГ, более выраженный во II группе (подъем показателя в 3 раза до значения  $96,3 \pm 20,9$  нмоль/л) по сравнению с I группой (рост показателя почти в 2 раза до значения  $82,2 \pm 11,2$  нмоль/л), что, вероятно, обусловлено дополнительной компенсацией инсулинорезистентности при использовании метформина.

Наши результаты сопоставимы с данными, полученными другими авторами [19], и свидетельствуют о значительном клиническом улучшении в отношении как АДП, так и гиперандрогенизма в целом, в большинстве случаев достаточном для достижения поставленных терапевтических целей. Поэтому КОК считаются первой линией тера-

пии гирсутизма и угревой сыпи у женщин с СГА вне зависимости от происхождения АДП [20] и упоминаются среди наиболее эффективных методов лечения акне наряду с топическими ретиноидами и пероральными антибиотиками [21], причем отмечена более высокая эффективность контрацептивов с ДРСП по сравнению с комбинациями «норгестимат + этинилэстрадиол» и «номегестрола ацетат + 17β-эстрадиол» [22].

**Использование метформина одновременно с приемом КОК может оказать дополнительную пользу, нивелируя вероятные негативные эффекты на обмен веществ при наличии ожирения у женщин с АДП и нарушенным менструальным циклом, которым диагноз СПКЯ может быть выставлен клинически**

Данные по эффектам гормональных контрацептивов в отношении массы тела были суммированы в недавней редакции Кокрейновского систематического обзора [23], ни одно из 4 плацебо-контролируемых исследований в котором не выявило разницы по влиянию на вес КОК и плацебо. У большинства больных СПКЯ современные КОК оказывают положительное или нейтральное действие на вес [15]. В нашем исследовании существенного изменения веса у пациенток I группы на фоне лечения не наблюдалось: среднее значение массы тела уменьшилось с  $53,6 \pm 2,6$  до  $52,4 \pm 2,0$  кг, а ИМТ – с  $19,5 \pm 0,9$  до  $19,4 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup> (различия не достоверны). У пациенток II группы вес снизился с  $79,5 \pm 3,6$  до  $71,8 \pm 3,5$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), что составило 9,7% от исходной массы тела.

Во II группе исследования, учитывая наличие у женщин исходных нарушений метаболизма, мы провели оценку лабораторных показателей углеводного и жирового обмена через 3 и 6 мес. от начала терапии. При динамическом наблюдении за параметрами углеводного обмена было отмечено достоверное снижение уровня инсулина натощак до  $14,2 \pm 5,39$  мкЕд/мл, а также уровней глюкозы ( $5,46 \pm 0,37$  нмоль/л) и инсулина ( $28,7 \pm 14,9$  нмоль/л) через 2 ч после стандартной нагрузки уже через 3 мес. терапии. Через 6 мес. терапии показатели оставались на том же уровне ( $11,7 \pm 3,68$  мкЕд/мл,  $5,29 \pm 0,3$  нмоль/мл,  $26,1 \pm 9,91$  мкЕд/мл соответственно).

При оценке показателей липидного спектра крови мы также выявили положительную динамику, которая выражалась в достоверном снижении уровней ХС ЛПНП до  $2,65 \pm 0,45$  ммоль/л, общего холестерина до  $4,78 \pm 0,59$  ммоль/л и триглицеридов до  $0,94 \pm 0,12$  ммоль/л одновременно с повышением уровня ХС ЛПВП до  $1,73 \pm 0,24$  ммоль/л. Изменения были достоверными по сравнению с исходными показателями уже через 3 мес. после начала терапии ( $p < 0,05$ ) и оставались стабильными через 6 мес.

Кокрейновский метаанализ результатов 31 рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) не

подтвердил значительных отличий в метаболизме глюкозы при использовании разных типов комбинированных контрацептивов у женщин без сахарного диабета [16], а долговременные исследования в общей популяции женщин не выявили повышения частоты заболевания в результате приема КОК как у здоровых женщин, так и при

**Применение микродозированного КОК, содержащего дроспиренон, в режиме 24 + 4 (Джес) продемонстрировало высокую эффективность в отношении АДП у женщин с нарушениями менструального цикла, нуждающихся в контрацепции**

наличии факторов риска [24]. В проспективных исследованиях, посвященных оценке эффекта различных типов гормональных контрацептивов на чувствительность тканей к инсулину, были получены результаты, на основе которых можно предположить, что использование гормональных контрацептивов у больных СПКЯ оказывает негативное влияние на толерантность к глюкозе только при наличии ожирения [14]. В этой связи использование метформина одновременно с приемом КОК может оказать дополнительную пользу, нивелируя вероятные негативные эффекты на обмен веществ при наличии ожире-

ния у женщин с АДП и нарушенным менструальным циклом, которым диагноз СПКЯ может быть выставлен клинически.

В III группе исследования мы оценили безопасность терапии, учитывая данные литературы о возможном гепатотоксичном действии больших доз флутамида. Изменений уровней ферментов печени у пациенток III группы через 3 и 6 мес. проведения терапии флутамидом в минимальной терапевтической дозе 250 мг обнаружено не было.

Таким образом, в результате проведенного обследования были установлены как общие тенденции, так и ряд отличий в характеристиках состояния здоровья женщин с АДП в зависимости от наличия нарушений менструального цикла и сопутствующих метаболических расстройств. Реализованный комплексный подход к лечению обследованных пациенток позволил получить положительный результат во всех группах. Применение микродозированного КОК, содержащего дроспиренон, в режиме 24 + 4 (Джес) продемонстрировало высокую эффективность в отношении АДП у женщин с нарушениями менструального цикла, нуждающихся в контрацепции, а также положительное влияние на вес и отсутствие негативных эффектов в отношении метаболизма у женщин с нарушенным циклом и избыточным весом в случае сочетанного приема метформина.



#### ЛИТЕРАТУРА

- Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L et al. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology* 2008; 217(2):169–172.
- Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Drugs* 2006; 66:903–912.
- Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353: 2578–2588.
- Hahn S, Janssen OE, Tan S, Pleger K. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:853–860.
- Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M. Is the association between acne and mental distress influenced by diet? Results from a cross-sectional population study among 3775 late adolescents in Oslo, Norway. *BMC Public Health* 2009; 9: 340.
- Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(11): 723–732.
- Ching HL, Burke V, Stuckey BGA. Quality of Life and Psychological Morbidity in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Body Mass Index, Age and the Provision of Patient Information Are Significant Modifiers. *Clin Endocrinol* 2007; 66(3): 373–379.
- Batukan C, Muderris II, Ozcelik B, Oztruk A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23:38–44.
- Moggetti T, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:221–234.
- Harwood K, Vuguin P, Dumartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res* 2007; 68:209–217.
- Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. *Am J Med* 2007; 120:128–132.
- Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22(2): 261–274.
- Bhathena RK. Therapeutic options in the polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27:123–129.
- Fausser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012; 97(1): 28–38.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4565–4592.
- Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 18(4):CD006133.
- Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial. *Contraception*. 2009; 79:111–116.
- Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27(1):13–24.
- Nader S, Aamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod* 2007; 22(2):317–322.
- Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocr Metab* 2008; 93(4): 1105–1120.
- Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA*. 2004; 292(6):726–735.
- Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 7:CD004425.
- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 29(1):CD003987.
- Skouby SO, Endrikat J, Düsterberg B, et al. A 1-year randomized study to evaluate the effects of a dose reduction in oral contraceptives on lipids and carbohydrate metabolism: 20 microg ethinyl estradiol combined with 100 microg levonorgestrel. *Contraception*. 2005;71:111–117.