

Эффективное лечение кожных и метаболических проявлений гиперандрогении – комплексное улучшение качества жизни

В.Е. БАЛАН¹, Я.З. ЗАЙДИЕВА^{1,2}, Е.В. ТИХОМИРОВА¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»: 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»: 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1, Административный подъезд

Информация об авторах:

Балан Вера Ефимовна – д.м.н., профессор, руководитель поликлинического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», президент Российской ассоциации «Менопауза»;

тел.: +(905) 736-08-00;
e-mail: balanmed@gmail.com

Зайдиева Яна Зайдиевна – руководитель отделения гинекологической эндокринологии, д.м.н., профессор, заслуженный врач Республики Дагестан, ученый секретарь

диссертационного совета при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», член Российской и Европейской ассоциаций гинекологов-эндокринологов, член Европейской и Всемирной ассоциаций по менопаузе,

врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология»; тел.: +7(916) 169-57-93;
e-mail: 7726101@rambler.ru

Тихомирова Елена Владиславовна – к.м.н., научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология»; тел.: +7(925) 820-11-14;
e-mail: heltik03@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Внешние проявления гиперандрогении могут быть важным диагностическим признаком синдрома поликистозных яичников и в большинстве случаев позволяют своевременно поставить этот диагноз. В статье подробно рассмотрена проблема акне не только в подростковом возрасте, но и у взрослых женщин, а также проблема гирсутизма. Показана роль комбинированных оральных контрацептивов (КОК) как эффективной терапии акне и гирсутизма у женщин, а также первой линии терапии синдрома поликистозных яичников согласно международным и национальным клиническим рекомендациям. Приведены данные об эффективности применения КОК, содержащих дроспиренон в качестве гестагенного компонента и левомефолат кальция, с целью восполнения недостаточности фолатов и, соответственно, снижения уровня гомоцистеина, который зачастую повышен у женщин с гиперандрогенией.

Ключевые слова: гиперандрогения, акне, гирсутизм, синдром поликистозных яичников, комбинированные оральные контрацептивы

Для цитирования: 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. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-45-50>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effective treatment of skin and metabolic manifestations of hyperandrogenism: a comprehensive improvement of quality of life

Vera E. BALAN¹, Yana Z. ZAYDIEVA^{1,2}, Elena V. TIKHOMIROVA¹

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology»: 101000, Russia, Moscow, Pokrovka St., 22a

² State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»: 129110, Russia, Moscow, Schepkina St., House 61/2, Bldg. 1, Administrative Entrance

Author credentials:

Balan Vera Efimovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Outpatient Department of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Moscow Regional

Research Institute of Obstetrics and Gynecology», physician of the highest qualification grade in obstetrics and gynecology, President of Russian Menopause Society;

Tel.: +7 (905) 736-08-00;
e-mail: balanmed@gmail.com
Zaydieva Yana Zaydievna – Head of Department of Gynecological Endocrinology,

Dr. of Sci.(Med.), Professor, Honoured Doctor of the Republic of Dagestan, Scientific Secretary of Dissertation Council at State Budgetary Health Care Institution of Moscow Region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology», Professor of Chair of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Healthcare Institution of the

Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute», Member of the Russian and European associations of gynecologists and endocrinologists, member of the European and World Menopause Associations, a physician of the highest qualification grade in obstetrics and gynecology; Tel.: +7(916) 169-57-93; e-mail: 7726101@rambler.ru

Tikhomirova Elena Vladislavovna – Cand. of Sci. (Med.), Researcher of State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology», a physician of the highest qualification grade in obstetrics and gynecology, Tel.: +7(925) 820-11-14; e-mail: heltik03@gmail.com

ABSTRACT

Clinical manifestations of hyperandrogenism can be an important diagnostic symptom of polycystic ovary syndrome, and in most cases allow establishing this diagnosis in a timely manner. The article discusses the problem of acne not only in adolescence, but also in adult women, and the problem of hirsutism in detail. It shows the role of combined oral contraceptives (COCs) as an effective therapy for acne and hirsutism in women, as well as the first-line therapy for polycystic ovary syndrome, according to the international and national clinical guidelines. The data summarize the effectiveness of the use of COCs containing drospirenone as a gestagenic component and levomefolate calcium in order to compensate for folate deficiency and, accordingly, reduce the level of homocysteine, which is often elevated in women with hyperandrogenism.

Keywords: hyperandrogenism, acne, hirsutism, polycystic ovary syndrome, combined oral contraceptives

For citing: Balan V.E., Zaydieva Ya.Z., Tikhomirova E.V. Effective treatment of skin and metabolic manifestations of hyperandrogenism: a comprehensive improvement of quality of life. *Meditinsky Sovet*. 2019; 7: 45-50. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-45-50>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Гиперандрогения у женщин репродуктивного возраста характеризуется многообразием форм, имеющих различный патогенез и клиническую картину. Она является патологическим симптомокомплексом, обусловленным избыточным действием андрогенов на органы и ткани-мишени у женщин. Так как к основным «наружным» симптомам гиперандрогении относят гирсутизм, себорею, акне, а также андрогенную алопецию, пациентки часто обращаются именно к дерматологам для оценки и лечения этих заболеваний. Поэтому данные специалисты играют значимую роль в ранней диагностике и лечении этого синдрома [1].

АКНЕ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

Акне является, пожалуй, самым частым кожным проявлением гиперандрогении. Это заболевание поражает до 85% девочек-подростков, но в большинстве случаев у подростков угревую болезнь следует воспринимать как транзиторное явление [2]. Однако акне может сохраняться и в зрелом возрасте: согласно исследованиям, у женщин от 20 до 29 лет акне встречается в 50,9% случаев, от 40 до 49 лет – в 26,3% случаев [3]. Результаты отдельных клинических исследований, в которых оценивалась корреляция между наличием биохимической гиперандрогении и акне, носили противоречивый характер. Дело в том, что у некоторых пациенток ключевым патогенетическим звеном является повышенная чувствительность к андрогенам на локальном уровне при нормальной их концентрации в плазме крови. Однако в большинстве исследований такая корреляция была обнаружена. Так, Uysal и соавт. показали, что среди 207 женщин в возрасте 18–45 лет, страдающих акне,

72% участниц продемонстрировали наличие клинических и/или биохимических проявлений гиперандрогении [4].

Акне оказывают глубокое негативное влияние на связанное со здоровьем качество жизни [5]. В последнее время все больше внимания уделяется значительным психологическим и социальным проблемам, связанным с акне, включающим снижение самооценки, физической и социальной активности, сужение круга интересов, тревогу, депрессию и др. Распространенность акне растет уже в течение длительного времени, что свидетельствует о неудовлетворенной потребности в комплексном междисциплинарном подходе к решению этой проблемы.

Продукция кожного сала у женщин напрямую зависит от уровня половых гормонов: эстрогены снижают число и величину сальных желез, в то время как андрогены обладают обратным влиянием, стимулируя их секреторную активность. Гормональный дисбаланс, связанный с повышением образования андрогенов и/или с увеличением содержания в кровотоке свободных (биоактивных) форм или с повышением чувствительности к андрогенам сальных желез, крайне негативно отражается на состоянии кожи: она становится жирной и пористой, что способствует появлению акне [6].

Нарушение секреторной функции сальных желез (изменение количественного и качественного состава кожного сала) в результате избыточного образования андрогенов настолько важно в патогенезе акне, что в руководящем документе Глобального альянса по улучшению последствий заболевания у пациентов с акне (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group) от 2009 г. впервые появились рекомендации о необходимости добавления антиандрогенных препаратов к общепринятым средствам уже при умеренной форме заболевания

[7], а в документе от 2016 г. (Guidelines of care for the management of acne vulgaris) конкретно говорится о применении у женщин комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [8].

Главной задачей является незамедлительное и активное лечение акне с целью уменьшения вероятности прогрессирования заболевания и развития рубцов на коже, не менее важным представляется и профилактика возможных психологических проблем, о которых упоминалось выше.

Многочисленный патогенез акне часто требует применения комбинированной терапии, включающей ретиноиды, антисептические средства и антибиотики, воздействующие на три патогенетических фактора (нарушение кератинизации волосяного фолликула и формирование первичного морфологического элемента – микрокомедона, бактериальный фактор и воспаление). Как уже отмечалось, согласно современным рекомендациям антиандрогенные препараты следует добавлять к общепринятым средствам лечения уже при умеренной форме акне [7].

Во всех руководящих документах по лечению акне подчеркивается хронический характер заболевания и меняется взгляд на роль антибиотиков из-за проблем, связанных с резистентностью к ним микробной флоры [8]. Особое внимание уделяется приверженности пациенток лечению из-за стойкого рецидивирующего характера заболевания.

Роль КОК для лечения акне в острый период, а также в качестве поддерживающей терапии у женщин, нуждающихся в контрацепции, трудно переоценить, поскольку, обладая антигонадотропным влиянием, они снижают продукцию андрогенов в яичниках, эстрогенный компонент препарата способствует повышению образования в печени глобулин-связывающего полового стероида (ГСПС), а значит, снижению концентрации биоактивных андрогенов [9]. Важно отметить, что терапия КОК может быть высокоэффективной у женщин с акне, нуждающихся в контрацепции, вне зависимости от уровней андрогенов в сыворотке, которые могут находиться в пределах нормального диапазона.

При выборе подходящего КОК лучше отдать предпочтение препарату с антиандрогенным прогестином, который, в отличие от прогестина с остаточным андрогенным эффектом, не противодействует повышению уровня ГСПС под воздействием этинилэстрадиола (ЭЭ), а значит, такой препарат отличается более выраженным снижением уровня свободного тестостерона. К дополнительным благоприятным эффектам антиандрогенных прогестинов относится их локальное влияние: конкурентная блокада андрогенных рецепторов; ингибирование в коже активности фермента 5 α -редуктазы и преобразование более слабых форм андрогенов в мощный метаболит дигидротестостерон. Во многих клинических исследованиях продемонстрированы преимущества КОК с антиандрогенными прогестинами в отношении акне [10].

Дроспиренон (ДРСП) – производное 17 α -спиронолактона – уникальный представитель прогестинов «четвертого» поколения, характеризующийся метаболитической нейтральностью, высокой селективностью к про-

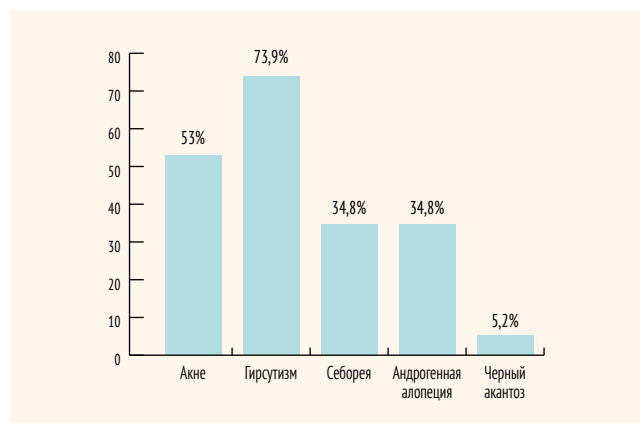
гестероновым рецепторам, не имеющий андрогенного и глюкокортикоидного эффектов, при этом мощность ряда благоприятных эффектов (антиминералокортикоидного и антиандрогенного) у него выше, чем у прогестерона. Антиандрогенные свойства ДРСП определяются не только его непосредственным конкурентным сродством к андрогенным рецепторам, но также опосредованным влиянием, поскольку в отличие от производных 19-норстероидов он не связывается с ГСПС [11].

В США Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) одобрены всего четыре КОК для лечения акне, из которых два – комбинация 20 мкг ЭЭ/3 мг ДРСП (Джес®) и тот же состав с добавлением Метафолина® (левомефолат кальция) (Джес® Плюс) – в нашей стране также имеют показание для лечения акне средней степени тяжести. Метафолин® (левомефолат кальция) – стабильная форма природного фолата, в отличие от фолиевой кислоты не требующая многоступенчатой ферментативной трансформации в желудочно-кишечном тракте для превращения в биологически активную форму. Комбинация 20 мкг ЭЭ/3 мг ДРСП доказала свою эффективность для лечения акне во многих исследованиях [12–14], в том числе с добавлением Метафолина®.

В ряде исследований было обнаружено повышение концентрации гомоцистеина – промежуточного токсического продукта фолатного цикла у пациентов с умеренной/тяжелой формой акне. Так, Jiang и соавт. [15] показали стабильное значимое повышение уровня гомоцистеина у молодых здоровых юношей и девушек от 14 до 27 лет (средний возраст 19 лет) по сравнению со здоровыми участниками, при этом тяжесть заболевания положительно коррелировала с концентрацией гомоцистеина в сыворотке ($p < 0,01$), особенно у девушек. Интересно, что масса тела у испытуемых была нормальной и даже пониженной, что делает маловероятным предположение о том, что повышение уровня гомоцистеина было связано с сопутствующими метаболическими расстройствами. Авторы полагают, что уровень гомоцистеина

● **Рисунок.** Частота встречаемости акне, гирсутизма, себореи, андрогенной алопеции и черного акантоза у пациенток с СПЯ [1]

● **Picture.** Incidence of acne, hirsutism, seborrhea, androgenic alopecia and acanthosis nigricans in patients with PCOS [1]



может быть независимым фактором риска возникновения акне. Эти результаты являются весомым аргументом в пользу применения для лечения акне комбинации 20 мкг ЭЭ/3 мг ДРСП с добавлением левомефолата кальция (Джес® Плюс), поскольку доказано, что фолаты способствуют снижению уровня гомоцистеина [16]. Кроме того, было выявлено, что пациенты с акне имеют более высокие уровни инсулиноподобного фактора роста-I (ИПФР-I), способствующего прогрессированию акне вне зависимости от тяжести заболевания [17], а потребление фолатов в адекватных дозах статистически значимо снижает уровень ИПФР-I [18].

Существует еще один очень веский аргумент в пользу применения КОК с Метафолином для терапии акне. Все чаще обсуждается проблема риска использования изомера ретиноевой кислоты, изотретиноина, обладающего тератогенными свойствами, поэтому так важно во время приема препарата подобрать девушке надежный метод контрацепции. Изотретиноин включен в российские и международные клинические рекомендации в качестве лечения тяжелых и резистентных к другой терапии форм акне и часто используется дерматологами. Помимо возможного тератогенного эффекта, в результате лечения изотретиноином повышается уровень гомоцистеина и снижается уровень фолатов [19]. Таким образом, Джес® Плюс может оказаться оптимальным выбором перед и во время терапии изотретиноином (для удовлетворения повышенной потребности в фолатах), а также после ее окончания для закрепления эффекта.

АКНЕ КАК ОДНО ИЗ ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: ВАЖНО НЕ ПРОПУСТИТЬ

Взаимосвязь между метаболическими нарушениями и андрогензависимыми дерматопатиями хорошо видна на примере синдрома поликистозных яичников (СПЯ). Чрезмерное образование андрогенов в яичниках при СПЯ может приводить к развитию акне. О проблеме акне у пациенток с СПЯ нельзя не упомянуть в связи с достаточной распространенностью этого расстройства среди женщин репродуктивного возраста (от 8 до 13%). Тем более в ряде исследований выявлена четкая корреляция между тяжелым течением акне и наличием инсулинорезистентности – ИР [20]. У 72–82% пациенток с СПЯ диагностируется гиперандрогения [21].

Но не только акне относится к кожным проявлениям СПЯ: распространенность гирсутизма при классической форме заболевания достигает 75% [22]. В связи с этим гирсутизм является важным признаком для постановки диагноза СПЯ у пациенток от подросткового возраста до периода перименопаузы [23]. На рисунке приведены данные обследования 115 женщин с СПЯ, касающиеся распространенности кожных проявлений заболевания [1]. Важно помнить, что кожные симптомы могут быть первыми признаками СПЯ, поэтому дерматологи должны акцентировать на этом свое внимание и своевременно отправлять пациенток на консультацию к гинекологу [1]. В свою очередь, гинеколог

должен помнить о возможности наличия СПЯ у пациенток с акне, особенно в случае их более позднего появления, персистирующего течения и сочетания с гирсутизмом.

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РИСКИ, ЗНАЧЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ

Избыточное содержание андрогенов само по себе не приводит к росту заболеваемости и смертности, но оно может быть связано с ИР, дислипидемией, артериальной гипертензией, а значит, явиться фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [24].

Два ключевых звена патогенеза СПЯ – гиперандрогения и ИР – образуют патологический замкнутый круг, потенцируя выраженность проявлений обоих нарушений:

1. Высокий уровень андрогенов способствует формированию абдоминального ожирения и ИР.
2. ИР приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ), что, в свою очередь, активирует образование андрогенов в яичниках и в коре надпочечников.
3. ГИ также ингибирует образование в печени ГСПС, что ведет к повышению в плазме свободных фракций андрогенов.

При СПЯ хроническое неспецифическое воспаление является важнейшим связующим звеном между гиперандрогенией и ИР при СПЯ [25].

Рассматривая вопросы снижения качества жизни у пациенток с СПЯ, связанными с гиперандрогенией, неизбежно встает вопрос о выборе длительной медикаментозной терапии с учетом долговременных рисков для здоровья. Ведь индукция овуляции и наступление беременности у пациенток с этим расстройством является лишь эпизодом в их жизни. Эксперты Эндокринологического общества рекомендуют применять при СПЯ гормональные контрацептивы в качестве терапии первой линии для лечения менструальных нарушений и проявлений гиперандрогении (гирсутизма и акне) [26]. В последних, основанных на доказательных данных международных рекомендациях раздел по вопросу применения КОК при СПЯ несколько расширен [27]:

- КОК следует рекомендовать взрослым пациенткам с СПЯ с целью коррекции гиперандрогении и/или нарушения менструального цикла.
- КОК следует рекомендовать девушкам (подросткам) с четко поставленным диагнозом СПЯ для лечения клинических проявлений гиперандрогении и/или нерегулярного менструального цикла.
- КОК можно рассмотреть для назначения девушкам (подросткам), находящимся в группе риска, но еще без четко установленного диагноза СПЯ, для лечения клинических проявлений гиперандрогении и нерегулярного менструального цикла.
- При выборе между минимально эффективными дозами эстрогена (20–30 мкг ЭЭ или их эквивалентами) и препаратами натурального эстрогена необходимо рассмотреть их эффективность, профиль метаболических рисков, побочные эффекты.

■ Специфические факторы риска СПЯ, такие как высокий индекс массы тела, гиперлипидемия и артериальная гипертензия, также необходимо учитывать при назначении КОК.

Удобство применения, хорошая переносимость и низкая стоимость КОК способствуют тому, что большинство клиницистов начинают терапию СПЯ с КОК, справедливо полагаясь на следующие благоприятные эффекты: антигонадотропный эффект и уменьшение продукции андрогенов в яичниках; регуляция менструального цикла, что служит профилактикой гиперплазии эндометрия, связанной с ановуляцией; снижение гиперандрогенных нарушений кожи; надежная контрацепция, если таковая необходима.

Появляется все больше данных, что характеристики прогестинов могут иметь большое значение для повышения эффективности лечения проявлений гиперандрогении у женщин с СПЯ. Благодаря сочетанию антиандрогенных и антиминералокортикоидных эффектов прогестина, КОК с ДРСП могут обладать дополнительными преимуществами в отношении взаимосвязанных нарушений: клинической/биохимической гиперандрогении, дислипидемии, ИР и композиционного состава тела (профилактика развития висцерального ожирения) по сравнению с другими препаратами этого класса [28, 29], что крайне важно для пациенток с СПЯ. Независимо от наличия ожирения, основанная на ИР метаболическая дисфункция является ключевым патогенетическим звеном СПЯ, поэтому свойства ДРСП как ингибитора альдостерона приобретают особую важность, ведь изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) вносят значительный вклад в развитие ИР [30]. Кроме того, недавний метаанализ показал, что КОК с ДРСП продемонстрировали более значительное снижение гирсутизма по шкале Ферримана – Голлвея по сравнению с КОК, содержащими левоноргестрел, результаты последнего были сравнимы с другими КОК [31].

В последние годы растет число аргументов в пользу КОК с фолатами, которые помогают достичь адекватного запаса этих веществ, что приобретает особую важность у пациенток с СПЯ. Систематический обзор и метаанализ показал профилактическое влияние добавок фолиевой кислоты в отношении снижения риска ССЗ (отношение рисков (ОР) 0,83 [95% ДИ (доверительный интервал) 0,73, 0,93]) [32]. Важно, что повышенные уровни гомоцистеина были обнаружены во многих исследованиях у пациенток с СПЯ [33]. В этом отношении интересно исследование [34], в котором принимали участие 75 женщин в возрасте от 21 до 35 лет (средний возраст 26,7 ± 1,8 года) с СПЯ:

1-я группа (n = 25) – 30 мкг ЭЭ/3 мг ДРСП/451 мкг кальция левомефолата (Ярина® Плюс);

2-я группа (n = 25) – 30 мкг ЭЭ/3 мг ДРСП (Ярина®, контрольная группа);

3-я группа (n = 25) – не получали терапию (контрольная группа).

Согласно результатам исследования, применение Ярины® Плюс у больных с СПЯ уже через 6 месяцев спо-

собствовало значимому снижению уровня тестостерона и индекса свободных андрогенов, что было сравнимо с результатами группы, получавшей препарат Ярина®, и значительно отличалось от данных группы, получавшей плацебо. Однако снижение уровня гомоцистеина было статистически значимо более выражено в группе, получавшей препарат Ярина® Плюс. Также через 6 месяцев терапии гирсутное число по шкале Ферримана – Голлвея снизилось в группах Ярина® и Ярина® Плюс в сравнении с группой женщин, не получавших лечения [34].

Фолаты играют ключевую роль во многих жизненно важных процессах, включая метилирование ДНК, которое, в свою очередь, является ключевым звеном в патогенезе ИР. Систематические обзоры и метаанализы многочисленных РКИ показали, что добавки фолатов приводят к значимому снижению уровня инсулина и индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) у пациентов с различными метаболическими расстройствами [35, 36].

В некоторых случаях при СПЯ может потребоваться комбинированная терапия. Хотя большинство экспертов не рекомендуют использовать метформин в качестве терапии первой линии у всех женщин с СПЯ, в последних рекомендациях этот препарат в комбинации с КОК следует применять у женщин с метаболическими нарушениями (наличие факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе), особенно если не удастся достичь их коррекции с помощью КОК, диеты и физических нагрузок [26, 27].

Результаты систематического обзора и метаанализа показали, что прием метформина может приводить к повышению уровня гомоцистеина в группе лиц, не получавших добавок фолатов [37], что может служить веским аргументом в пользу использования КОК с левомефолатом кальция (Метафолин®) у пациенток, получающих комбинированное лечение.

Для пациенток с СПЯ, которые часто страдают ожирением, артериальной гипертензией или нарушением углеводного обмена, важным является не только здоровье матери, но и потомства, когда встанет вопрос о беременности. Достижение адекватного фолатного статуса с помощью КОК с левомефолатом кальция (Метафолин®) может помочь снизить риски метаболических нарушений и повышения АД у их будущих детей [38–40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность взаимосвязанных дерматологических и метаболических расстройств, обусловленных гиперандрогенией, у женщин репродуктивного возраста растет, что может оказывать крайне негативное долговременное влияние на качество жизни. Сложность этих нарушений часто требует междисциплинарного подхода, к счастью, в руках у гинеколога имеется эффективный инструмент – комбинированные оральные контрацептивы с фолатами, которые помогают комплексному решению проблемы при правильном выборе препарата.



Поступила/Received 06.03.2019

1. Заславский Д.В., Прокопенко А.Д., Даниелян Д.А. Дерматологический аспект значения гиперандрогении при синдроме поликистозных яичников. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;4.
2. Bhate K., Williams H.C. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168:474-485.
3. Tan A.U., Schlosser B.J., Paller A.S. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Dec 23;4(2):56-71.
4. Uysal G., Sahin Y., Unluhizarci K., et al. Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:21-5.
5. Chernyshov P.V., Zouboulis C.C., Tomas-Aragones L., et al. Quality of life measurement in acne. Position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on quality of life and patient oriented outcomes and acne, rosacea and hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:194-208.
6. Savage L.J., Layton A.M. Treating acne vulgaris: systemic, local and combination therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010 Jul;3(4):563-80.
7. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(Suppl.5):S1-50.
8. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-973.
9. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6):CD004425.
10. Lortscher D., Admani S., Stur N., Eichenfield L.F. Hormonal contraceptives and acne: a retrospective analysis of 2147 patients. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(6):670-674.
11. Sitruk-Ware R., Nathb A. The use of new progestins for contraception. *Contraception*. 2010;82(5):410-417.
12. Koltun W., Maloney J.M., Marr J., Kunz M. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 mug plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;155:171-175.
13. Palli M.B., Reyes-Habito C.M., Lima X.T., Kimball A.B. A single-center, randomized double-blind, parallel-group study to examine the safety and efficacy of 3mg drospirenone/0.02 mg ethinyl estradiol compared with placebo in the treatment of moderate truncal acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:633-637.
14. Монахов С.А. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты. *Гинекология*. 2016;18(4):54-58. [Monkhov S.A. Folate-containing antiandrogenic oral contraceptives: dermatological aspects. *Ginekologiya*. 2016;18(4):54-58.] (In Russ).
15. Jiang H., Li C., Wei B., et al. Serum homocysteine levels in acne patients. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17:523-526.
16. Bahmani F. et al. The effects of folate supplementation on inflammatory factors and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Oct;81(4):582-7.
17. El-Tahlaw S., Ezzat Mohammad N., Mohamed El-Amir A., et al. Survivin and insulin-like growth factor-I: potential role in the pathogenesis of acne and post-acne scar. *Scars Burn Heal*. 2019;5:1-6.
18. Carraro S., Veronese N., Bolzetta F., et al. Association between dietary folate intake and serum insulin-like growth factor-1 levels in healthy old women. *Growth Horm IGF Res*. 2013.
19. Ghiasi M., Mortazavi H., Jafari M. Efficacy of Folic Acid and Vitamin B12 Replacement Therapies in the Reduction of Adverse Effects of Isotretinoin: A Randomized Controlled Trial. *Skinmed*. 2018 Jul 1;16(4):239-245.
20. Emiroğlu N., Cengiz F.P., Kemeriz F. Insulin resistance in severe acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015 Aug;32(4):281-5.
21. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456-488.
22. Рубрикатор клинических рекомендаций. Синдром поликистозных яичников, 2016. [Rubricator of clinical guidelines. Polycystic Ovary Syndrome, 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/rubricator.html>] (In Russ).
23. Ozdemir S., Ozdemir M., Gökemli H., et al. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(2):199-204.
24. Schiffer L., Kempegowda P., Arlt W., O'Reilly M.W. Mechanisms in endocrinology: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):R125-43.
25. Shorakae S., Ranasinha S., Abell S., et al. Inter-Related Effects of Insulin Resistance, Hyperandrogenism, Sympathetic Dysfunction and Chronic Inflammation in PCOS. *Clin Endocrinol*. 2018;89(5):628-633.
26. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4565-4592.
27. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 2018;89:251-268.
28. Mancini F., Cianciosi A., Persico N., et al. Drospirenone and cardiovascular risk in lean and obese polycystic ovary syndrome patients: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(2):169.e1-8.
29. Caprio M., Antelmi A., Chetrite, et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113-125.
30. Muscogiuri G., Chavez A.O., Gastaldelli A., et al. The crosstalk between insulin and renin-angiotensin-aldosterone signaling systems and its effect on glucose metabolism and diabetes prevention. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008 Oct;6(4):301-12.
31. Azarchi S., Bienenfeld A., Lo Sicco K., et al. Androgens in Women: Hormone modulating therapies for skin disease (Part II). *J Am Acad Dermatol*. 2018 Oct 9;pii:S0190-9622(18)32673-2.
32. Jenkins D.J.A., Spence J.D., Giovannucci E.L., et al. Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *JACC*. 2018;71(22):2570-84.
33. Meng Y., Chen X., Peng Z., et al. Association between High Serum Homocysteine Levels and Biochemical Characteristics in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157389.
34. Андреева Е.Н., Григорян Е.Н., Шереметьева Е.В. Влияние фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов на уровень гомоцистеина у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Проблемы репродукции*. 2014;(2):27-31. [Andreeva E.N., Grigoryan E.N., Sheremetyeva E.V. Effect of folate-containing combined oral contraceptives on homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome. *Problemy Reproduktsii*. 2014;(2):27-31] (In Russ).
35. Akbari M., Tabrizi R., Lankarani K.B., et al. The Effects of Folate Supplementation on Diabetes Biomarkers Among Patients with Metabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res*. 2018;50:93-105.
36. Lind M.V., Lauritzen L., Kristensen M., et al. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2019;108:1-14.
37. Zhang Q., Li S., Li L., et al. Metformin Treatment and Homocysteine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2016 Dec 9;8(12). pii:E798.
38. Wang G., Hu F.B., Mistry K.B., et al. Association Between Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Plasma Folate Concentrations With Child Metabolic Health. *JAMA Pediatr*. 2016;170(8):e160845.
39. Krikke G.G., Grooten I.J., Vrijkotte T.G.M., et al. Vitamin B12 and folate status in early pregnancy and cardiometabolic risk factors in the offspring at age 5-6 years: findings from the ABCD multi-ethnic birth cohort. *BIOG*. 2016;123(3):384-392.
40. Wang H., Mueller N.T., Li J., et al. Association of Maternal Plasma Folate and Cardiometabolic Risk Factors in Pregnancy with Elevated Blood Pressure of Offspring in Childhood. *Am J Hyperten*. 2017;May 1;30(5):532-540.