

© Е. Л. Соболева, В. В. Потин,
М. А. Тарасова

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

ЛЕЧЕНИЕ АНДРОГЕНЗАВИСИМОЙ ДЕРМОПАТИИ

УДК: 616.5: 618.11-006.2-031.14

■ В обзоре представлены современные данные о биосинтезе андрогенов у женщин, освещены вопросы патогенеза и методов лечения андрогензависимой дермопатии, проявляющейся гирсутизмом, вульгарными угрями, себореей и алопецией. На основании собственных данных продемонстрирована эффективность применения комбинированного орального контрацептива, содержащего ципротерона ацетат, в лечении гирсутизма и вульгарных угрей у больных СПЯ. Полученные данные о нормализации уровня андрогенов в крови через 6 месяцев лечения в сочетании с нормализацией объема и структуры яичников у большинства больных СПЯ позволяют рекомендовать данный вид терапии для подготовки больных к индукции овуляции.

■ **Ключевые слова:** андрогены; гирсутизм; вульгарные угри; лечение; ципротерона ацетат.

Естественными источниками андрогенов у здоровых женщин являются яичники, надпочечники и периферические ткани. В надпочечниках андрогены образуются главным образом в клетках сетчатой зоны коры надпочечников. Продукция андрогенов надпочечниками находится под регулирующим влиянием адренокортикотропного гормона гипофиза. В яичниках андрогены синтезируются клетками внутренней теки и стромы. Их синтез происходит под влиянием лютеинизирующего гормона гипофиза. Около 25 % от всей продукции тестостерона синтезируется в яичниках, 25 % — в надпочечниках и 50 % тестостерона является производным периферической конверсии андростендиона и эстрадиола [13]. Источником 60 % всей продукции андростендиона являются яичники. В периферических тканях андростендион превращается в эстрон. Повышение уровня андростендиона в крови отмечается при синдроме поликистозных яичников и в постменопаузальном возрасте. Первично-надпочечниковыми андрогенами являются дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерона сульфат. Надпочечники продуцируют 70 % дегидроэпиандростерона и 95 % дегидроэпиандростерона сульфата, тогда как яичники — 30 и 5 % соответственно. Важным фактором оценки уровня циркулирующих андрогенов является глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС). Все стероиды — это липофильные соединения. Они свободно проникают через билипидные мембраны и в крови в той или иной степени находятся в связанной форме с белками-переносчиками. У здоровых женщин 80 % всего тестостерона связано с ГСПС, 19 % — с альбумином и 1 % существует как свободный стероид [13]. Биологически активным является свободный тестостерон. Только свободные стероиды способны выходить из капилляров и проникать в клетки, где они могут инициировать биологический ответ или уйти из циркуляции, вовлекаясь в различные метаболические реакции. На уровень ГСПС оказывают влияние многие факторы: его продукция снижается при гиперандрогенемии, гиперинсулинемии, гипоестрогенемии, гипотиреозе. Повышение ГСПС происходит под воздействием эстрогенов, тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов. Самым активным андрогеном является дигидротестостерон. Именно у него имеет место максимально высокое сродство к рецепторам андрогенов. Основным местом синтеза дигидротестостерона являются периферические ткани-мишени, в которых он и реализует свою активность, что позволяет называть его паракринным гормоном. Гормональная активность андрогенов в клетках-мишенях опосредуется двумя типами белков: рецепторами андрогенов и ферментом 5 α -редуктазой. Фермент 5 α -редуктаза превращает тестостерон в дигидротестостерон — гормон, который непосредственно взаимодействует с рецепторами андрогенов в органах-мишенях. В результате действия избытка андрогенов у женщин появляются различной степени выраженно-

сти симптомы андрогензависимой дермопатии: вульгарные угри, себорея, гирсутизм, алопеция. Вульгарные угри — это хроническое заболевание пилосебацейных фолликулов, находящихся под влиянием гормонов. Это приводит к возникновению на коже папул, пустул, кист, открытых и закрытых комедонов. Различают 4 звена патогенеза угрей: гиперпродукция секрета сальных желез, фолликулярный гиперкератоз, возрастание патогенности *Propionibacterium acnes* и воспаление [1, 6]. Вульгарные угри поражают до 80% молодых людей. Наиболее яркая клиническая картина угрей у женщин наблюдается в возрасте 17–18 лет. Около 50% женщин с гиперандрогемией имеют вульгарные угри, которые локализуются на лице, шее, передней поверхности грудной клетки, спине. Андрогены приводят не только к повышению продукции кожного сала, но и к десквамации клеток фолликулярного эпителия [28], что является необходимым условием для формирования комедонов. В работе Falsetti и соавт. [9] было показано, что возникновение вульгарных угрей связано с повышенными уровнями андростендиона, дегидроэпиандростерона и его сульфатной формы, но в отличие от гирсутизма очень мало коррелирует с уровнем дигидротестостерона в крови. Другой симптом андрогензависимой дермопатии — себорея (усиленная продукция кожного сала). Себорея проявляется на волосистой части головы, лице, на передней поверхности грудной клетки, на спине, в области плеч. Гирсутизм — это избыточный рост терминальных волос по мужскому типу у женщин, главным образом над верхней губой, на подбородке, боковых поверхностях лица, груди, животе, верхних и нижних конечностях. Рост волос на лобке также может быть по мужскому типу (Ferriman, Gallway, 1961). Андрогензависимая алопеция — это прогрессирующее выпадение волос на голове по мужскому типу. Выпадение волос начинается с височных областей и далее распространяется на теменную и затылочную области [14]. В работе Legro и соавт. [10] было показано, что среди женщин с повышенным уровнем андрогенов в крови только у трети имелась алопеция. Патогенез андрогенетической алопеции еще недостаточно изучен, однако на данный момент наиболее частой причиной алопеции считается повышение активности 5 α -редуктазы. Следовательно, наличие симптомов андрогензависимой дермопатии далеко не всегда отражает наличие гиперандрогемии, так как биологический эффект действия гормонов многоступенчат и зависит как от уровня самого гормона, так и от количества связанной и свободной формы. Большую роль также играет активность 5 α -редуктазы, под воздействием которой проис-

ходит превращение тестостерона в дигидротестостерон, и количество андрогенных рецепторов в клетке. Нарушения на любом из этапов могут вызывать появление симптомов андрогензависимой дермопатии различной выраженности.

Физиология волосяного фолликула

На теле человека находится около 50 млн волосяных фолликулов, из них около 100–150 тысяч на волосистой части головы. Все волосяные фолликулы закладываются в эмбриогенезе и после рождения новые почти не образуются. Образование волосяных фолликулов начинается на 9–12 неделе внутриутробного развития [12]. Понимание цикла роста волос важно при оценке патофизиологии и выборе метода лечения гирсутизма. Различают следующие типы волос: первородные волосы (lanugo) — это мягкие волосы, плотно покрывают кожу плода, выпадают в течение первых 4 месяцев жизни ребенка; пушковые малопигментированные волосы и грубые, стержневые, пигментированные волосы. Различают короткие щетинистые волосы — ресницы и брови, а также волосы в носу, ушах и длинные волосы — на волосистой части головы, лобковые, подмышечные волосы у обоих полов; у мужчин стержневые волосы растут на лице, теле, конечностях. Превращение пушковых в стержневые волосы может происходить под стимулирующим действием гормона роста на предплечьях и голени. Под действием андрогенов происходит превращение пушковых в стержневые волосы и наоборот на андрогенчувствительных областях (обычно по средней линии тела, включая лицо и живот). Порог локального ответа волосяного фолликула на гормональную стимуляцию может быть различным. Лобковые волосяные фолликулы имеют низкий порог, соответственно отвечая на низкий уровень андрогенов (андростендиона и тестостерона). Подмышечные волосы имеют высокий порог и появляются позже. Типичная мужская локализация волос (борода, усы, на груди, по белой линии живота) имеет высокий порог и обычно эти волосы не становятся стержневыми при нормальном уровне андрогенов у женщин. В регуляции роста стержневых волос андрогенами решающим фактором является количество рецепторов к андрогенам.

Существуют следующие стадии роста волос: 1-я фаза — активный рост, 2-я фаза — остановка роста и сжатие волосяной луковицы, 3-я фаза — волос выпадает и замещается новым. Видимость непрерывного роста волос у человека создается несинхронностью фаз роста. Длительность фазы активного роста различается в зависимости от места расположения волосяных фолликулов.

Например, на волосистой части головы фаза активного роста длится от 2 до 6 лет, на теле — от 3 до 6 месяцев. 2-я фаза длится 2–3 недели, независимо от места расположения волосяных фолликулов. 3-я фаза длится 3–6 месяцев. Андрогены способствуют переходу волосяных фолликулов в 1-ю фазу роста и могут ускорять и усиливать 1-ю фазу роста волос на теле и укорачивать в области волосистой части головы [13]. В обоих превращениях: тонких в жесткие волосы и индуцирование 1-й фазы роста большое значение имеет дигидротестостерон. Уменьшение темпа роста волос может быть связано с гиперпродукцией андрогенов и гипофункцией щитовидной железы. В эволюции роста волос большое значение имеют такие факторы, как раса, температура кожи, скорость кровотока. Когда оцениваются больные с избыточным оволосением, то очень важно различать гирсутизм и гипертрихоз. Гипертрихоз — это повышенный рост пушковых волос повсеместно, особенно на руках и ногах. Гирсутизм — это избыточный рост стержневых, темных волос у женщин по мужскому типу. Установлено, что у женщин с гирсутизмом повышена активность 5-редуктазы в их волосяных фолликулах [11]. Для оценки степени выраженности гирсутизма используется полуколичественный метод — шкала Ферримана–Галлвея. Оценивается степень выраженности оволосения в 11 областях тела по 4-балльной шкале. Сумма баллов по всем областям называется гирсутичным числом. В норме гирсутичное число не превышает 12 баллов.

Симптомы андрогензависимой дермопатии могут быть проявлением следующих заболеваний — синдром поликистозных яичников (СПЯ), врожденная гиперплазия коры надпочечников, кортикотропинома, андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников. До настоящего времени препаратами выбора для лечения андрогензависимой дермопатии являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Терапия низкодозированными КОК основывается на способности этинилэстрадиола, входящего в состав всех КОК, повышать уровень ГСПС, что приводит к снижению уровня циркулирующих свободных андрогенов в крови. На фоне применения КОК происходит снижение секреции сальных желез, что ведет к уменьшению выраженности себореи и вульгарных угрей. Более выраженным эффектом на андрогензависимые кожные симптомы обладают КОК, в состав которых входят гестагены с антиандрогенным эффектом. Это ципротерона ацетат (ЦПА), дроспиренон и диеногест [27, 28, 30]. Антиандрогенное действие этих гестагенов заключается в прямой блокаде рецепторов андрогенов в органах-мишенях, ингибирующем влия-

нии на 5 α -редуктазу [9] и снижении продукции андрогенов яичниками за счет антигонадотропного действия. В связи с тем, что антиандрогены приводят только к снижению продукции кожного сала (на 12,5–65%), лечение вульгарных угрей должно включать в себя сочетание антиандрогенов с местным лечением, включающим в себя ретиноиды в форме наружных препаратов, местные антибиотики, бензоила пероксид, азелаиновую кислоту [1, 6, 26]. Только при комплексном лечении происходит воздействие на все звенья патогенеза вульгарных угрей. При наличии вульгарных угрей тяжелого течения (в том числе с образованием гнойников, геморрагических, сливных, склонных к рубцеванию и нарушению пигментации) и устойчивым к обычным методам терапии применяются системные ретиноиды — изотретиноин. Для лечения гирсутизма применяются КОК с антиандрогенным эффектом и чистые антиандрогены (ЦПА). Медикаментозное лечение следует сочетать с различными методами удаления волос. Все методы удаления волос делятся на депиляцию (удаление волос, не затрагивающее волосяную луковицу) и эпиляцию (удаление волос вместе с волосяной луковицей). Депиляции можно достичь с помощью бритвы и химических средств (депиляториев). Временную эпиляцию проводят с помощью специальных приборов (эпиляторов) путем выщипывания пинцетом (метод годится только для одиночных волос) и обработки кожи воском. Целесообразнее применять современные методы эпиляции (фото- и лазерную эпиляцию). При лазерной эпиляции происходит воздействие на волосяные луковицы (фолликулы). Лазерный луч проникает на определенно заданную глубину кожи до уровня фолликула. Длина световой волны и интенсивность излучения лазера избирательно вызывает разрушение луковицы. Фотоэпиляция происходит за счет кратковременных (импульсных) вспышек света. Свет поглощается волосяными луковицами, что приводит к их нагреванию. В результате этого воздействия прекращается активность луковицы, дающей рост волосу. Кроме того, при фотоэпиляции свет воздействует на мелкие кровеносные сосуды, ответственные за питание фолликулов (коагулирует их), что приводит к прекращению роста волос.

С начала 70-х годов прошлого века и до настоящего времени наиболее часто применяемым КОК является диане-35, в состав которого входит 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата. В многочисленных исследованиях [2, 3, 4, 8] было продемонстрировано его положительное действие на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза и продукцию андрогенов яичниками [5, 19, 24], структуру и размеры яичников [7] и

Таблица 1

Степени тяжести угревой сыпи по данным Американской академии дерматологии

Степень	Папулы	Пустулы	Узлы	Кисты
I — легкая	Единичные	Нет	Нет	Нет
II — средняя	Есть	Мало	Нет	Нет
III — тяжелая	Есть	Есть	Единичные	Нет
IV — очень тяжелая	Есть	Есть	Есть	Есть

симптомы андрогензависимой дерматопии [3, 7, 15, 16, 18, 29, 30]. В настоящее время в России появился дженерик диане-35. Это препарат хлое (производитель фирма Zentiva, Чешская республика). Препарат является более доступным по цене, что делает его привлекательным для длительного применения.

Под нашим наблюдением находилось 17 больных СПЯ. Возраст больных колебался от 17 до 34 лет и в среднем составил $24,5 \pm 1,2$ года. Контрольную группу составили 35 здоровых женщин репродуктивного возраста (средний возраст $25,5 \pm 0,3$ года) с регулярным овуляторным менструальным циклом без симптомов андрогенизации. Всем больным проводили полное клинико-лабораторное обследование, включающее в себя оценку менструального цикла и репродуктивной функции, весоростовых показателей, гирсутизма, вульгарных угрей, а также лабораторное (биохимическое, гормональное) и ультразвуковое исследование. Оценка степени оволосения осуществляли с использованием шкалы Ферримана–Галлвея. Оценка степени тяжести угревой сыпи осуществляли по классификации Американской академии дерматологии (табл. 1).

Средний возраст наступления менархе у больных СПЯ составил $13,0 \pm 0,4$ года и не отличался от показателей контрольной группы ($13,0 \pm 0,1$, $p > 0,1$). Жалобы на нарушение менструального цикла были у всех больных, из них опсоменорея — у 10 женщин, вторичная аменорея у 6, первичная аменорея — у одной больной. Средний возраст нарушения менструального цикла составил $14,5 \pm 0,8$ года. У одной больной в анамнезе была одна беременность, закончившаяся самопроизвольным выкидышем. Жалобы на бесплодие предъявляли 6 больных, из них первичное бесплодие было у пяти, вторичное у одной больной. Симптомы андрогензависимой дерматопии в виде угревой сыпи были выявлены у 8 больных, гирсутизма у 10 женщин. Средний возраст появления вульгарных угрей и гирсутизма составил $14,4 \pm 1,0$ и $14,8 \pm 1,3$ года соответственно. Среднее гирсутное число по шкале Ферримана–Галлвея составило $18,7 \pm 2,3$ балла. Вульгарные угри 1-й степени были у 4 больных и 2-й степени — у 4. При оценке весоростовых показателей было обна-

ружено, что у двух больных был дефицит массы тела, у шести — масса тела была нормальной, у трех был избыток массы тела, ожирение имелось у 6 больных, из них ожирение I степени было у двух больных, ожирение II степени у четверых больных. Нарушений углеводного обмена в исследуемой группе больных не было: у всех больных был нормальный уровень инсулина в крови ($11,5 \pm 1,8$ мМЕ/л) и нормальные показатели пробы на толерантность к глюкозе.

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза было выявлено существенное уменьшение объема матки по сравнению со здоровыми женщинами ($30,9 \pm 0,8$ см³ и $51,6 \pm 0,9$ см³ соответственно, $p < 0,001$). Объем яичников у больных СПЯ (объем правого яичника $12,8 \pm 2,1$ см³, объем левого яичника $12,2 \pm 2,1$ см³) был значительно больше, чем у здоровых женщин (объем правого яичника $7,1 \pm 0,2$ см³, объем левого яичника $7,0 \pm 0,1$ см³, $p < 0,001$). Расположение фолликулов у большинства больных было по периферии яичников (у 14 из 17), гиперплазия стромы была выявлена у 11 из 17 больных.

При сравнении с показателями в контрольной группе было обнаружено (табл. 2), что больные СПЯ имели более низкий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и более высокий уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) в крови по сравнению с показателями у здоровых женщин, что приводило к достоверному повышению соотношения ЛГ/ФСГ. Хроническая ановуляция имела место у всех больных (уровень прогестерона в крови на 21–23 день цикла составил $3,9 \pm 0,8$ нмоль/л). Уровень андрогенов в крови был значительно выше у больных по сравнению с показателями у здоровых женщин.

Все больные получали лечение препаратом хлое, в состав которого входит 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата. Начало лечения осуществлялось с 1-го дня менструального цикла. Больные принимали препарат по 1 таблетке ежедневно. Длительность терапии составила 6 месяцев. Больные, имеющие вульгарные угри, одновременно с применением КОК, содержащего ципротерона ацетат, получали местную противовоспалительную терапию, назначенную дерматологом. Оценка эффективности проводимой тера-

Таблица 2

Содержание гонадотропинов и андрогенов в крови больных СПЯ и здоровых женщин

Гормоны	СПЯ, $M \pm m$, $n=15$	Контроль, $M \pm m$, $n=15$	p для t-критерия	p для U-критерия
ФСГ (МЕ/л)	$5,5 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,3$	$<0,001$	$<0,001$
ЛГ (МЕ/л)	$8,5 \pm 0,7$	$3,8 \pm 0,4$	$<0,001$	$<0,001$
ЛГ/ФСГ	$1,6 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$	$<0,001$	$<0,001$
Тестостерон (нмоль/л)	$2,8 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1$	$<0,001$	$<0,001$
ГСПС (нмоль/л)	$45,8 \pm 13,2$	$68,8 \pm 3,9$	$<0,001$	$<0,001$
Индекс свободного тестостерона (%)	$10,9 \pm 2,1$	$2,3 \pm 0,3$	$<0,001$	$<0,001$
A4 (нмоль/л)	$11,8 \pm 1,9$	$7,0 \pm 0,8$	$<0,001$	$<0,001$
ДЭА-С (мкмоль/л)	$7,4 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,4$	$<0,001$	$<0,001$
Дигидротестостерон (нмоль/л)	$1,6 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$<0,001$	$<0,001$

пии осуществлялась через 3 и 6 месяцев от начала лечения. В контрольные посещения больных оценивали динамику вульгарных угрей и гирсутизма, проводили УЗИ матки и яичников, определяли содержание в крови ФСГ, ЛГ, андростендиона, тестостерона, ГСПС и дигидротестостерона 5–8 день менструального цикла. Кроме того, до начала лечения и через 6 месяцев лечения оценивали динамику показателей коагулограммы, липидного спектра и функции печени.

На фоне применения КОК, содержащего ципротерона ацетат, в первый месяц лечения у одной больной появились сильные головные боли в сочетании с опоясывающими болями в животе, что привело к отмене лечения через 7 дней и было расценено как обострение хронического панкреатита. У одной больной через 3 месяца лечения возник рецидив тиреотоксикоза, что привело к отмене КОК и назначению антитиреоидной терапии. В итоге полугодовой курс лечения был проведен 15 больным. Головную боль в первые 5 дней на первом цикле лечения отметила одна больная, жалобы на мастодинию в первые 2 месяца лечения предъявляли 3 женщины, у двоих произошло увеличение размера молочных желез. Тошнота в первый месяц лечения была у одной больной, и у двух больных были межменструальные кровоотделения в первые 2 месяца лечения. С третьего месяца лечения ни у одной больной не было жалоб на побочные эффекты.

На фоне лечения отмечено изменение гирсутного числа и степени тяжести вульгарных угрей. Положительная динамика со стороны вульгарных угрей наблюдалась уже через 3 месяца лечения. Полное очищение кожи от патологических высыпаний произошло у 6 из 8 больных с угревой сыпью, у одной больной, имевшей до лечения вульгарные угри 2-й степени, произошло уменьшение количества патологических элементов (менее 10, что соответствовало 1 степени) и у одной больной положительной динамики не было. Через 6

месяцев лечения у 7 из 8 больных была чистая кожа и у одной больной динамики со стороны вульгарных угрей не было. Полученные данные продемонстрировали высокую эффективность препарата в подавлении продукции кожного сала как вследствие подавления гиперпродукции андрогенов яичниками, так и благодаря способности ципротерона ацетата блокировать рецепторы андрогенов в сальной железе. При оценке влияния проводимой терапии на динамику гирсутизма было отмечено, что через 3 месяца лечения имела место тенденция к уменьшению гирсутизма (гирсутное число до лечения $18,7 \pm 2,3$ балла, через 3 месяца лечения — $17,4 \pm 2,4$ балла, $p > 0,1$), но достоверное изменение гирсутного числа ($13,7 \pm 1,7$ балла, $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением) произошло только через 6 месяцев лечения (рис. 1 и 2). Это может быть объяснено физиологическим циклом роста волос, который составляет 6 месяцев.

Динамика гормональных показателей на фоне лечения представлена в таблице 3. Уже через 3 месяца лечения произошло достоверное снижение уровня ЛГ в крови, которое привело к нормализации соотношения ЛГ/ФСГ. Уровень тестостерона снизился, а уровень ГСПС резко повысился, что привело к значительному уменьшению индекса свободного андрогена. Также достоверно снизился уровень дигидротестостерона в крови. При увеличении продолжительности терапии до 6 месяцев дальнейшего изменения уровня гонадотропинов и андрогенов не происходило. Достоверное уменьшение уровня андростендиона в крови произошло только через 6 месяцев лечения. Полученные данные свидетельствуют о выраженном ингибирующем влиянии ЦПА на продукцию андрогенов яичниками.

При оценке эхографических данных было получено достоверное уменьшение объема яичников через 3 месяца от начала терапии (рисунок 3). При этом изменялась и структура яичников: у

Таблица 3

Динамика уровней гонадотропинов и андрогенов в крови больных СПЯ на фоне применения КОК, содержащего ЦПА

Гормоны	До лечения, n=15	Через 3 месяца, n=15	Через 6 месяцев, n=15
ФСГ (МЕ/л)	5,5±0,3	4,1±0,7*	4,0±0,5*
ЛГ (МЕ/л)	8,5±0,7	2,9±0,4**	2,9±0,4**
ЛГ/ФСГ	1,6±0,1	0,8±0,1**	0,8±0,1**
Тестостерон (нмоль/л)	2,8±0,2	1,0±0,2**	1,1±0,2**
ГСПС (нмоль/л)	45,8±13,2	140,6±18,5**	182,8±18,7**
Индекс свободного тестостерона (%)	10,9±2,1	1,2±0,4**	0,8±0,4**
Андростендион (нмоль/л)	11,8±1,9	11,2±1,2	8,4±0,9*
Дигидротестостерон (нмоль/л)	1,6±0,1	0,7±0,1**	0,7±0,1**

* — отличие от уровня до лечения при $p < 0,05$.
 ** — отличие от уровня до лечения при $p < 0,001$.

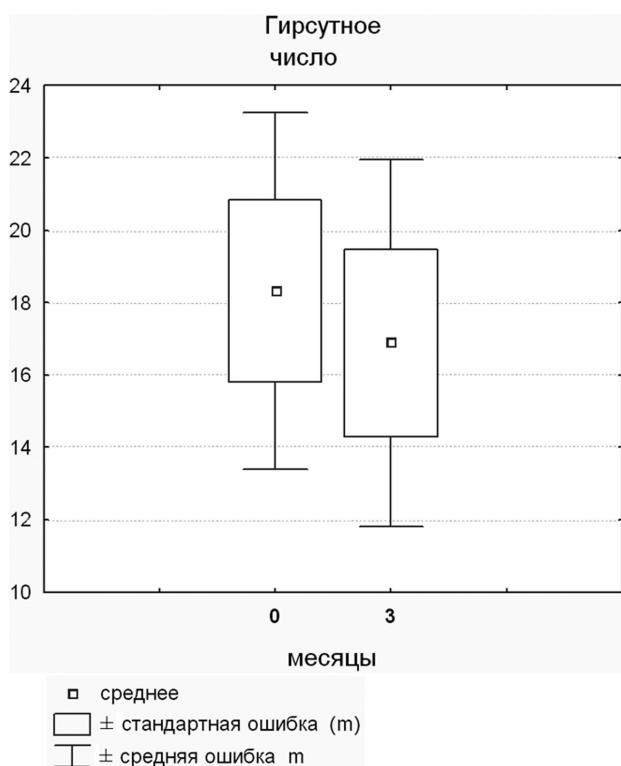


Рис. 1. Гирсутовое число до и через 3 месяца применения КОК, содержащего ЦПА

10 больных изменилось расположение фолликулов, они стали располагаться не по периферии, а хаотически, нормализация размеров стромы произошла у 11 больных. При увеличении продолжительности лечения до 6 месяцев структурные изменения яичников, характерные для СПЯ, сохранялись только у двоих больных. При оценке весовых показателей достоверного изменения ИМТ не было (до лечения $31,2 \pm 4,4$, через 6 месяцев $30,8 \pm 4,7$; $p > 0,1$). Следует отметить, что больные, имевшие ИМТ более 25, получали диетотерапию, направленную на снижение массы тела. При оценке показателей свертывающей системы крови значимых изменений на фоне про-

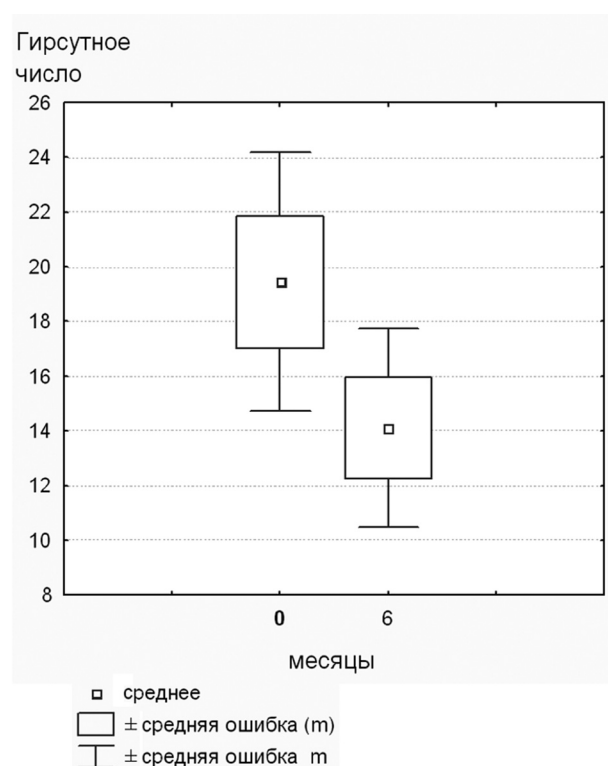


Рис. 2. Гирсутовое число до и через 6 месяцев применения КОК, содержащего ЦПА

водимого лечения не было обнаружено, что согласуется с результатами других исследований, в которых было показано, что применение КОК, содержащего ЦПА, не увеличивает риск венозной тромбоэмболии [23, 27]. При оценке липидного спектра крови (табл. 4) была отмечена тенденция к повышению уровней холестерина, триглицеридов и ЛПНП в крови. При этом произошло повышение уровня ЛПВП и снижение коэффициента атерогенности. Однако выявленные изменения были статистически не значимы, что не позволяет говорить о негативном влиянии препарата на жировой обмен. Данные литературы по вопросу влияния КОК, содержащего ЦПА, на метаболи-

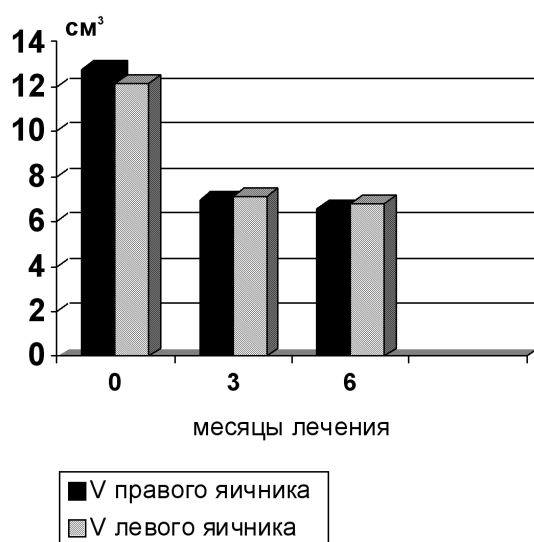


Рис. 3. Динамика объема яичников на фоне применения КОК, содержащего ЦПА

ческие параметры, достаточно противоречивы. В работах одних авторов [20, 22] было обнаружено повышение уровня ЛПВ и триглицеридов и снижение ЛПНП со снижением индекса атерогенности. Другие авторы [17] показали, что ЦПА не оказывает отрицательного влияния на метаболические параметры. Нами не было обнаружено негативного влияния на функцию печени — уровни АЛТ и АСТ в крови не изменились на фоне терапии.

Таким образом, представленные данные литературы и полученные в результате проведенного исследования собственные данные позволяют считать, что применение КОК, содержащего ЦПА, является эффективным методом лечения андрогензависимой дерматопии. Кроме того, нормализация уровня андрогенов в крови через 6 месяцев лечения в сочетании с нормализацией объема и структуры яичников у большинства больных СПЯ позволяют рекомендовать данный вид терапии для подготовки больных к индукции овуляции.

Литература

1. Гомболевская С. Л. Гиперандрогенная дерматопия при синдроме поликистозных яичников: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 134 с.
2. Данченко О. В., Шимановский Н. Л. Эффективность и безопасность длительного применения препарата Диане-35 для лечения симптомов андрогенизации // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8, № 11. — С. 449–453.
3. Мачулария Т. С. Характеристика гормональной функции надпочечников и яичников у женщин с гирсутизмом: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1993.
4. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 208 с.
5. Пищулин А. А., Бутов А. В., Удовиченко О. В. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза // Проблемы репродукции. — 1999. — № 3. — С. 6–16.
6. Разнатовский К. И., Барина А. Н. Себорея и вульгарные угри. Современные подходы к лечению. — СПб.: Изд-во МАПО, 2009. — 36 с.
7. Соболева Е. Л. Сравнение эффективности применения двух низкодозированных оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон или ципротерона ацетат, в терапии акне у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т. LVIII, вып. 2. — С. 55–58.
8. Соболева Е. Л., Потин В. В. Антиандрогены в терапии гирсутизма // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 6. — С. 47–49.
9. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences / Falsetti L. [et al.] // Gynecological Endocrinology. — 2001. — Vol. 16. — P. 275–284.
10. Alterations in androgen conjugate levels in women and men with alopecia / Legro R. S. [et al.] // Fertil. Steril. — 1994. — Vol. 62, N 4. — P. 744–750.
11. Androgen binding capacity and 5-alfa-reductase activity in pubic skin fibroblasts from hirsute patients / Mowszowicz I. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 56, N 6. — P. 1209–1213.
12. Azzis R. The evaluation and management of hirsutism // Obstetrics and Gynecology. — 2003. — Vol. 101. — P. 995–1007.
13. Bailey-Pridham D. D., Sanfilippo J. S. Hirsutism in the adolescent female // Pediatric Clinics of North America. — 1989. — Vol. 36, N 3. — P. 581–599.
14. Camacho-Martinez F. M. Hair loss in women // Semin Cutan Med Surg. — 2000. — Vol. 28, N 1. — P. 19–32.
15. Ciancy A., De Leo V. Personalisation of low-dose oral contraceptives. Pharmacological principles and practical indications for oral contraceptives // Minerva Ginecol. — 2007. — Vol. 59, N 4. — P. 415–425.
16. Comparison of cyproterone acetate plus ethinyl estradiol and finasteride in the treatment of hirsutism / Sahin Y. [et al.] // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21, N 6. — P. 348–352.
17. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome / Luque-Ramires M. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 7. — P. 2453–2461.
18. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism / Batukan C. [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 2007. — Vol. 23, N 1. — P. 38–44.
19. Effects of a low-dose estrogen-antiandrogen combination (Diane-35) on clinical signs of androgenization, hormone profile and ovarian size in patients with polycystic ovary syndrome / Prelevic G. M. [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 1989. — Vol. 3, N 4. — P. 269–280.
20. Ethinylestradiol/cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome: lipid and carbohydrate changes /

- Villaseca P. [et al.] // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. — 2004. — Vol. 9, N3. — P. 155–165.
21. Falsetti L., Gambera A., Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome // Hum Reprod. — 2001. — Vol. 16, N1. — P. 36–42.
 22. Falsetti L., Pasinetti E. Effects of long-term administration of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and cyproterone acetate on lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. — 1995. — Vol. 74, N. 1. — P. 56–60.
 23. Francs S., Louton A., Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing polyci // Hum Reprod. — 2008. — Vol. 23, N2. — P. 231–232.
 24. Golland I. M., Elstein M. E. Results of an open one-year study with Diane-35 in women with polycystic ovarian syndrome // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1993. — Vol. 28. — P. 263–271.
 25. Seaman H. E., de Vries C. S., Farmer R. D. Venous thromboembolism associated with cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol (Dianette): observational studies using the UK General Practice Research Database // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. — 2004. — Vol. 13, N7. — P. 427–436.
 26. Summary of the practice guideline 'Acne' (second revision) from the Dutch College of General Practitioners / Kertzman M. G. [et al.] // Ned Tijdschr. Geneesk. — 2008. — Vol. 152, N22. — P. 1271–1275.
 27. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea / van Vloten W. A. [et al.] // Cutis. — 2002. — Vol. 69, suppl. 4. — P. 2–15.
 28. Thiboutot D., Chen W. C. Update and future of hormonal therapy in acne // Dermatology. — 2003. — Vol. 206. — P. 57–67.
 29. Van Vloten W. A., Sigurdsson V. Selecting an oral contraceptive agent for the treatment of acne in women // Am. J. Clin. Dermatol. — 2004. — Vol. 5, N6. — P. 435–441.
 30. van Wayjen R. G., van den Ende A. Experience in the long-term treatment of patients with hirsutism and/or acne with cyproterone acetate-containing preparations: efficacy, metabolic and endocrine effects // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 1995. — Vol. 103, N4. — P. 241–251.
 31. Zouboulis C. C., Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment // Dermatology. — 2003. — Vol. 206, N1. — P. 37–53.

Статья представлена И. Ю. Коганом,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

TREATMENT ANDROGEN ASSOCIATED DERMOPATHY

Soboleva E. L., Potin V. V., Tarasova M. A.

■ **Summary:** This review presents recent data of the biosynthesis of androgens in women, highlights the problems of the pathogenesis and treatment androgen associated dermatopathy with manifested by hirsutism, acne vulgaris, seborrhea and alopecia. Based on own data the efficacy of combined oral contraceptive containing cyproterone acetate in the treatment of hirsutism and acne vulgaris in patients with PCOS was demonstrated. The data on the normalization of androgen level in the blood after 6 month of treatment in combination with normalization of volume and structure of the ovaries in most patients with PCOS allow to recommend this type of therapy to prepare patients for ovulation induction.

■ **Key words:** androgens; hirsutism; acne vulgaris; treatment; cyproterone acetate.

■ Адреса авторов для переписки

Соболева Елена Леонидовна — с. н. с., к. м. н.
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, отдел
эндокринологии репродукции.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: doclena@inbox.ru

Потин Владимир Всеволодович — д. м. н., профессор, зав. отде-
лом эндокринологии и репродукции
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: doclena@inbox.ru

Тарасова Марина Анатольевна — д. м. н., профессор.
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: tarasova@ott.ru

Soboleva Elena Leonidovna — Senior research associate, Ph. D.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS,
Reproductive Endocrinology Department.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: doclena@inbox.ru

Potin Vladimir Vsevolodovich — MD, PhD, specialist, professor.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS,
Reproductive Endocrinology Department.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: doclena@inbox.ru

Tarasova Marina Anatol'evna — MD, PhD, specialist, professor.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: tarasova@ott.ru