

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ И СВЯЗАННЫЕ С НЕЮ РЯД МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У ЖЕНЩИН С СПКЯ

Гуламмахмудова Д.В.

Ташкентская медицинская академия.

Актуальность.

Настоящий обзор посвящается к раскрытию патогенетических аспектов развития гиперандрогении у женщин при СПКЯ, путем анализа литературных данных опубликованных зарубежных авторов за последние 10 лет. В статье рассматриваются состояния, развившиеся в результате гиперандрогении, а также их патогенетически обоснованные методы коррекции. Кроме того, приведены результаты многоцентрированных исследований, проведенных для оценки эффективности гестагена – дроспиренон в лечении коррекции гиперандрогении, метаболических нарушений.

Ключевые слова: СПКЯ, гиперандрогения, дроспиренон

В связи с увеличением роли женщины в социальном обществе, стрессовой ситуации, а также ростом промышленно-экономического развития, все чаще приходится сталкиваться с проблемой гиперандрогении. Гиперандрогения (ГА) является одной из наиболее частых эндокринопатий, которую выявляют у 10-20% женщин репродуктивного возраста. Частота ГА в структуре гинекологических заболеваний составляет 1,3-4%. В литературе приведено множество определений понятия «гиперандрогения», но чаще всего этим термином обозначают симптомокомплекс нарушений в сфере специфических и метаболических эффектов андрогенов в женском организме, обусловленных патологией биосинтеза, транспорта и метаболизма стероидов. Гиперандрогения порождает целый комплекс проблем в различные периоды жизни женщины: снижение функции яичников, нерегулярные менструации или их отсутствие, невынашивание беременности, косметические проблемы (акне, гирсутизм) и практически всегда – бесплодие. Поэтому гиперандрогению с ее характерными признаками, такими как акне, алопеция, гирсутизм можно считать не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. Синдром гиперандрогении приводит к психоэмоциональным реакциям, снижающим качество жизни женщин, а также связанными с этим ограничениями в выборе профессии и трудоустройстве.

Известно, что андрогены в женском организме имеют два основных источника – яичники и надпочечники, кроме того андрогены образуются в коже,

печени, мышцах из предгормонов в результате периферического метаболизма стероидов. Согласно данным литературных источников, изолированное нарушение функции яичников или надпочечников в клинической практике встречается достаточно редко, при этом обычно имеет место сочетанное нарушение функций эндокринных желез. Между тем выделение формы гиперандрогении безусловно важно для назначения адекватной, патогенетически обусловленной терапии.

Описан целый ряд состояний, при которых наблюдается гиперандрогения, одним из них который является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) - мультифакториальная гетерогенная патология, характеризующаяся нарушениями менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, кистозным изменением яичников и бесплодием. Частота СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста составляет 8-15%, среди причин бесплодия - 20-22%, среди женщин с эндокринным бесплодием - 50-60% [1].

Несмотря на то, что СПКЯ является одной из наиболее изучаемых патологий в гинекологии, этиология и патогенез заболевания в настоящее время до конца не ясны. Согласно имеющимся представлениям о СПКЯ можно выделить основные причины патогенеза. Нарушение гонадотропной функции гипофиза, характеризующееся повышением базальной секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и относительным снижением синтеза фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Возможной причиной являются генетически детерминированные и/или разные средовые факторы. В настоящее время идентифицирован ген фермента цитохрома P450c17 - (CYP), который является ключевым ферментом в биосинтезе андрогенов у пациенток с семейным СПКЯ в анамнезе. В результате гиперстимуляции ЛГ нарушается рост и созревание фолликулов в яичниках, формируется кистозная атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток, стромы, увеличивается синтез андрогенов, в основном тестостерона. В условиях относительного дефицита ФСГ, необходимого для синтеза ферментов, превращающих андрогены в эстрогены, происходит накопление тестостерона и недостаток эстрадиола. Другим важным механизмом формирования гиперандрогении является инсулинорезистентность, при которой нарушается утилизация глюкозы периферическими тканями и, как следствие, компенсаторная гиперинсулинемия. Согласно результатам исследований зарубежных авторов, патогенетические механизмы инсулинорезистентности обусловлены и связаны с нарушением передачи инсулинового сигнала на пострецепторном уровне [1, 3, 4]. Гиперинсулинемия, в свою очередь, способствует усилению синтеза андрогенов в тека-клетках и строме поликистозных яичников. Вместе с тем, избыток инсулина уменьшает образование в печени стероидосвязывающих глобулинов (ПССГ),

что приводит к увеличению концентрации свободного биологически активного тестостерона. Нельзя не отметить роль жировой ткани, в которой происходит внегонадный синтез андрогенов и эстрогенов под влиянием ароматаз в адипоцитах. При ожирении нарушается толерантность к глюкозе, развивается инсулинорезистентность и, следовательно, гиперинсулинемия, вследствие чего усугубляются имеющиеся эндокринно-метаболические нарушения и соответственно повышается риск развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, патологии эндометрия, включая рак.

Впервые о наличии взаимосвязи между гиперинсулинемией и гиперандрогемией у больных СПЯ было сообщено в 1980 году Burghen A. и соавт. [10]. Было показано, что у части больных СПЯ имеется инсулинорезистентность, приводящая к компенсаторной гиперинсулинемии. Однако имеется ряд хорошо известных состояний инсулинорезистентности, которые не связаны с гиперандрогемией, например простое ожирение и сахарный диабет 2 типа. Для объяснения, почему не у всех больных с ожирением и гиперинсулинемией развивается гиперандрогемия и СПЯ, была выдвинута гипотеза о существовании генетической предрасположенности к стимулирующему действию инсулина на синтез андрогенов в яичнике. При СПЯ отсутствует дефект инсулинового рецептора, а имеется нарушение передачи инсулинового сигнала в клетку [11]. В яичниках есть как рецепторы к инсулину, так и к ИФР-1. В поликистозных яичниках инсулин непосредственно связывается с инсулиновыми рецепторами, стимулируя продукцию андрогенов. Кроме того, инсулин оказывает стимулирующее действие на продукцию ЛГ гипофизом, который, в свою очередь, влияет на продукцию андрогенов яичниками. Также при гиперинсулинемии происходит связывание инсулина и с рецепторами ИФР-1, что усиливает синтез андрогенов в тека-клетках яичников. Инсулин вызывает снижение содержания глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) в печени, что приводит к повышению уровня свободного тестостерона в крови. Также инсулин может снижать продукцию инсулиноподобного фактора роста I связывающего протеина (ИФРСП-I), приводя к усилению биологической активности ИФР-1 в синтезе андрогенов. Многогранное влияние гиперинсулинемии на продукцию андрогенов яичниками приводит к гиперандрогемии, следствием которой является нарушение процесса фолликулогенеза, ведущее к хронической ановуляции. Проведя исследование уровней инсулина, ИФР, гормона роста и их корреляции с уровнями гонадотропинов и андрогенов у больных СПЯ, Insler V. [12] в 1993 году предложил две модели развития данного заболевания. У больных с ожирением имеет место инсулинорезистентность, приводящая к гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия увеличивает количество рецепторов ИФР-1 в яичниках и снижает уровень ИФРСП-I, что приводит к

увеличению несвязанного ИФР-1. В результате увеличивается воздействие ИФР-1 и ЛГ на тека-клетки яичников, следствием чего является избыточная продукция андрогенов. У больных с нормальной массой тела относительное увеличение количества гормона роста стимулирует избыточную продукцию ИФР-1 в гранулезных клетках. С этого момента синергизм с ЛГ приводит к гиперпродукции андрогенов по тому же механизму, что и у больных с ожирением. Повышение секреции андрогенов ведет к относительной гиперэстрогемии, что вызывает нарушение секреции Гн-РГ в гипоталамусе. Следовательно, вновь возникает замкнутый круг.

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 влиянии на 5 α -редуктазу [9] и снижении продукции андрогенов яичниками за счет антигонадотропного действия.

Дроспиренон (химическое название: 6b, 7b, 15b, 16b-ди-метил-3-окси-17a-прегн-4-эне-21, 17-карболактон) является новым прогестагеном, производным 17a-спиролактон-а, обладающим фармакодинамическими свойствами натурального прогестерона (см. рис. 2).

Дроспиренон по фармакологическим свойствам максимально приближен к эндогенному прогестерону и оказывает гестагенное, антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие (рис. 3).

Проводилось изучение связывания дроспиренона с прогестероновыми, минералокортикоидными (альдостероновыми), эстрогеновыми, андрогеновыми и глюкокортикоидными рецепторами, полученными из органов мышей и морских свинок. Подобно прогестерону, дроспиренон обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона и альдостерона и низким сродством к рецепторам андрогенов. Дроспиренон не связывается ни с глюкокортикоидными, ни с эстрогеновыми рецепторами. Было показано, что прогестерон и дроспиренон являются антагонистами минералокортикоидных

рецепторов. Принципиально важной клинической характеристикой дроспиренона является его способность нивелировать некоторые побочные эффекты этинилэстрадиола при отсутствии негативных андрогензависимых побочных реакций, что значительно повышает приемлемость оральной контрацепции [5].

Результаты двойных слепых рандомизированных исследований указывают не только на надёжный контрацептивный эффект дроспиренона, но и на его выраженное антиандрогенное действие [7, 9, 13, 18, 20]. Это свойство дроспиренона весьма востребовано для лечения андрогензависимых дермопатий: угревой сыпи (*acne vulgaris*), себореи, пубертатного и постпубертатного аденогенитального синдрома, синдрома поликистозных яичников, идиопатического гирсутизма, андрогениной алопеции [12, 14, 17].

Систематический обзор рандомизированных исследований, в том числе семи плацебо-контролируемых, убедительно доказал способность дроспиренон-содержащих КОК уменьшать проявления гиперандрогении, а также их эффективность в лечении синдрома поликистозных яичников и мелкокистозных изменений яичников, обусловленных избытком гормонов «мужского» профиля [12, 14].

Помимо положительного влияния на качество жизни пациентки, купирование симптомов предменструального напряжения и регуляции менструального цикла выявлен значительный эффект дроспиренона при лечении акне [12, 18, 21], в частности в сравнении с дезогестрелом и левоноргестрелом, что особенно актуально для молодых пациенток [20].

По результатам плацебо-контролируемого исследования с участием более 1000 женщин в возрасте 14-45 лет с проявлениями акне регресс наблюдался к концу 6-го месяца у 56% пациенток, принимавших КОК с дроспиреноном, клиническое излечение — у 22%.

Многочисленные клинические исследования указали на уменьшение выраженности симптомов себореи (на 71%), акне (на 75%) и гипертрихоза (на 43%) [16]. Опрос 10 947 европейских женщин, принимавших КОК с дроспиреноном, показал, что через 6 мес его регулярного приёма 74% пациенток отметили улучшение состояния кожи [20].

Наряду с сокращением выраженности акне и себореи после 12 мес лечения снизилась циркуляция тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата и андростендиона, аГСПС — наоборот, увеличилась [18].

Так, метаанализ исследований влияния КОК на массу тела указал на преимущества дроспиренон-содержащих контрацептивов перед препаратами, в состав которых входят другие прогестины [11]. Многоцентровые исследования убеждают в отсутствии клинически значимых колебаний средней массы тела у женщин, принимавших КОК с дроспиреноном. Результаты оказались аналогичны приёму плацебо. Предпочтение данному препарату выказали 39%

пациенток, ранее ощутивших прибавку веса и другие побочные эффекты при использовании прочих гормональных средств (33%).

Более того, имеются данные о том, что на фоне приёма КОК с дроспиреноном средняя масса тела изменилась, но в противоположную сторону [14].

1. Отмечено снижение массы тела более чем на 2 кг в течение 13 и 26 циклов у 25% и 19% женщин соответственно [19].

2. Двойные слепые рандомизированные исследования КОК с дроспиреноном подтвердили неожиданный, но приятный эффект: доказано, что диуретическое действие препарата приводит к небольшому уменьшению массы тела в течение первых месяцев приёма, за 6 мес — у 66% женщин в сравнении с потребительницами других КОК, в том числе содержащих дезогестрел, левоноргестрел и норгестимат [9, 13, 17].

3. У пациенток с избыточной массой тела были получены сведения об отсутствии достоверной прибавки массы тела на фоне приёма КОК с дроспиреноном. Соответственно, именно такой препарат лучше всего подойдёт данному контингенту (в отсутствие противопоказаний к назначению КОК), как и пациенткам, желающим избежать подобного побочного эффекта [3, 5, 13].

4. Снижение массы тела (до 1,5 кг) в течение первого года терапии зарегистрировано и на фоне приёма ЗГТ, прогестиновый компонент которого представлен дроспиреноном [15, 18].

Немаловажный факт — модификация пищевого поведения при приёме препарата с дроспиреноном за счёт избавления от повышенного аппетита в предменструальную фазу [20].

Хотя отсутствие повышения массы тела и даже её снижение, безусловно, связано с положительным влиянием на РААС, оказалось, что это не единственный механизм. Ещё одна уникальная особенность дроспиренона — антиадипогенный эффект [19].

Эффекты дроспиренона изучены на клеточных линиях адипоцитов крыс и первичных культурах человеческих преадипоцитов. Для дроспиренона характерно взаимодействие с минералокортикоидными рецепторами жировых клеток, конкурентное с альдостероном и глюкокортикоидами. Выяснилось, что этот гестаген способен ингибировать дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты и экспрессию ключевого медиатора адипогенеза, не влияя при этом на липолиз [17].

Данные по оценке весовых колебаний при приёме ЗГТ получены в недавнем проспективном исследовании с участием здоровых женщин в постменопаузе. После 1 года приёма дроспиренон-содержащего препарата для ЗГТ у женщин в менопаузе существенно снизился показатель окружности талии при неизменном ИМТ [15]. А двухлетний приём способствовал статистически значимому

уменьшению массы тела, центральной жировой массы и приводил соотношение «центральная жировая масса/периферическая жировая масса» к исходным данным [17].

В отличие от низкоселективных прогестагенов, антиандрогенная активность дроспиренона в составе КОК обеспечивает стабильность глюкозного профиля, корригирует толерантность к углеводам и интенсивность выработки инсулина натошак. Это делает предпочтительным не только превентивный приём дроспиренона, но и назначение его при уже имеющихся нарушениях углеводного обмена, в том числе сахарном диабете I типа [12, 14, 16].

Антиандрогенные эффекты дроспиренона обеспечивают невлияние на липидный обмен, при этом дополняя позитивное воздействие этинилэстрадиола в составе КОК [6, 8, 9, 11].

В рамках рандомизированных исследований дроспиренона было показано, что на фоне применения препарата не было случаев гиперлипидемии, а содержание триглицеридов и ЛПВП в крови оставалось практически неизменным. Это подтверждает благоприятное воздействие препарата на атерогенные свойства крови и не противоречит данным о том, что высокая андрогенная активность прогестинов снижает концентрацию ЛПВП [5, 9, 12].

Таким образом, анализ литературных данных, позволили прийти к выводу о том, что применения дроспиренона или, КОК содержащих в своём гестагенном компоненте дроспиренона является патогенетически обоснованным выбором при лечении СПКЯ. поскольку Дроспиренон позволяет устранять не только гиперандрогенное состояние, но и оказывает положительный эффект при устранении метаболических нарушений, нормализует менструального цикла. В связи э этим, его можно считать гестагеном выбора при сохранении репродуктивного здоровья женщин с СПКЯ.

Литература

1. Серов В.Н. Гормональная контрацепция // *Consilium Medicum*, Гинекологическая эндокринология, 2003. №9. Т. 5.
2. Кузнецова И.В., Побединский НМ. Новый оральный контрацептив: один из многих или препарат с уникальными свойствами? // *Трудный пациент*, 2004. Т. 2. С. 11-14.
3. Africander D., Verhoog N, Napgood J.P. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception // *Steroids*, 2011. Vol. 76, №7. P. 636-652.
4. Breech L.L., Braverman P.K. Safety, efficacy, actions, and patient acceptability of drospirenone/ethinyl estradiol contraceptive pills in the treatment of premenstrual dysphoric disorder // *Int J Womens Health*, 2010. Vol. 9, №1. P. 85-95.
5. Marr J., Heinemann K., Kunz M. et al. Ethinyl estradiol 20ug/drospirenone 3mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder // *Int J Gynaecol Obstet*, 2011. Vol. 113, №2. P.

103-107.

6. Endrikat J.S., Milchev N.P., Kapamadzija A. et al. Bleeding pattern, tolerance and patient satisfaction with a drospirenone-containing oral contraceptive evaluated in 3488 women in Europe, the Middle East and Canada // *Contraception*, 2009. Vol. 79, №6. P. 428-432.
7. Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids // *Rev Endocr Metab Disord*, 2011. Vol. 12, №2. P. 63-75.
8. Anttila L., Bachmann G., Hernadi L. et al. Contraceptive efficacy of a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 ug/drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis of four open-label studies // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2011. Vol. 155, №2. P. 180-182.
9. Chaiyasit N. Taneepanichskul S. A study of cycle control, side effects and client's satisfaction of a low dose combined contraceptive containing ethinylestradiol/drospirenone — (N24/4 regimen) // *J Med Assoc Thai*, 2010. Vol. 93, №5. P. 517-522.
10. Foidart J.M., Wuttke W., Bouw GM. et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel // *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2000. Vol. 5, №2. P. 124-134.
11. Lello S., Pacifico V, Primavera G. et al. Short-term effect of an estroprogestin containing ethinylestradiol 20 meg + drospirenone 3 mg in 24+4 regimen at hormonal and cutaneous level in ovarian hyperandrogenism // *Minerva Ginecol* 2010. Vol. 62, №6. P. 509-513.
12. Bruni Bresciani V Extracontraceptive benefits of EE/DRSP (Yaz) in 24+4 day regimen // *Minerva Ginecol*, 2010. Vol. 62, №3. P. 261-266.
13. Lello S., Primavera G., Colonna L. et al. Effects of two estroprogestins containing ethinylestradiol 30 microg and drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 30 microg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations // *Gynecol Endocrinol*, 2008. Vol. 24, №12. P. 718-723.
14. Rapkin A.J., Sorger S.N., Winer S.A. Drospirenone ethinyl estradiol // *Drugs Today (Bare)*, 2008. Vol. 44, №2. P. 133-145.
15. Ozdemir S., Gorkemli EL, Gezginc K. et al. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinyl estradiol plus drospirenone in women with polycystic ovary syndrome // *Int J Gynaecol Obstet*, 2008. Vol. 103, №1. P. 44-49.
16. Joish V.N., Boklage S., Lynen R. et al. Use of drospirenone/ethinyl estradiol (DRSP/EE) among women with acne reduces acne treatment-related resources // *J Med Econ*, 2011. P. 5.
17. Koltun W., Maloney J.M., Marr J. et al. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 ug plus drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011. Vol. 155, №2. P. 171-175.