

16. Шешукова Н. А., Макаров И. О., Фомина М. Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 4. – С. 16–21.
17. Alteri D. C. Survivin versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer // *Oncogene*. – 2003. – Vol. 22. – P. 85–86.
18. International collaborations in cancer control and the Third international Cancer Control Congress. Timori Milan. – 2009. – Vol. 95. – P. 579–596.
19. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. // *Cancer J. Clin.* – 2007. – Vol. 57. – P. 43–66.
20. Varma R., Soneja H., Bhatia K., et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterinesystem (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia-along-term follow-up study // *Eur. J. Obstet. gynecol. reprod. biol.* – 2008. – Vol. 139. – P. 169–175.
21. Zheng W., Xie D., Cerhan J. R., et al. Main Biomarkers of cancer endometrium. *Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2001. – Vol. 10. – P. 89–94.

АНТИАНДРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, Т. В. Складановская

Кафедра акушерства и гинекологии ФУВ ВолгГМУ

Несмотря на то, что роли андрогенов в физиологии женского организма, по сравнению с эстрогенами и прогестероном уделяется меньшее внимание, их влияние на функционирование практически всех систем организма и участие в развитии многих патологических состояний весьма существенно и разнообразно [1, 2].

За 75 лет, прошедших со времени выхода в свет статьи Штейна и Левенталя, опубликовано более 6 тыс. работ, посвященных вопросам поликистозных яичников, хронической ановуляции и гиперандрогении, однако дискуссии по этой проблеме не утихают. В последние годы стало очевидным, что гонадотропные гормоны гипофиза являются не единственными регуляторами функции и значительную роль в этих процессах играют стероидные гормоны, нарушение секреции которых может явиться причиной развития гиперандрогении [3].

Связываясь с рецепторами лимбической системы головного мозга, андрогены формируют либидо, инициативность в поступках, агрессивность в поведении. Под действием андрогенов происходят линейный рост и закрытие эпифизов в трубчатых костях. В костном мозге андрогены стимулируют митотическую активность стволовых клеток, в почках – продукцию эритропоэтина, а в печени – белков крови. Увеличение мышечной массы, рост волос, функционирование апокриновых и сальных желез являются андрогензависимыми процессами [1, 3].

Яичники, надпочечники и периферические ткани (в основном ожа и жировая ткань) вносят свой вклад в продукцию андрогенов в организме женщины. Приблизительно 25 % – в надпочечниках и 50 % – путем конверсии из андростендиона в периферических тканях. Следует отметить, что в суточную продукцию андростендиона, яичники и надпочечники вносят, примерно, одинаковый вклад. В первую фазу менструального цикла продукция андрогенов надпочечниками превышает таковую яичников. По мере созревания фолликула, основным органом продукции андрогенов становятся яичники [1–3].

Основная часть тестостерона, циркулирующего в крови (около 80 %), находится в связанном состоянии с секс-гормонсвязывающим глобулином (СГСГ), примерно 19 % – в связанном состоянии с альбумином и только 1 % циркулирует в свободном состоянии. Биологически активным является свободный и связанный с альбумином тестостерон [3, 5].

Согласно данным ряда исследований, хроническая ановуляция наблюдается у 1–2 % женщин в популяции, возрастая среди пациенток, страдающих бесплодием, до 25–45 %. Однако из наиболее частых причин хронической ановуляции является гиперандрогения, встречающаяся практически у каждой третьей пациентки. Являясь результатом серьезных нарушений в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-надпочечники, данное состояние сопровождается гирсутизмом, невынашиванием беременности [4].

В дерматовенерологии гиперандрогения является этиологическим звеном патогенеза акне, себореи и гирсутизма. В патогенезе акне ведущее место отводится четырем факторам. Инициальным звеном является наследственно-обусловленная гиперандрогения. Это состояние может проявляться в виде абсолютного увеличения количества гормонов (абсолютная гиперандрогения) или в виде повышения чувствительности рецепторов к нормальному или сниженному количеству андрогенов в организме (относительная гиперандрогения).

К патологическим состояниям, приводящим к абсолютной гиперандрогении, относятся: синдром поликистозных яичников (центрального и яичникового генеза); гипертекоз яичников (увеличение количества или активности тека-клеток); андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников; аденогенитальный синдром (врожденная гиперплазия коры надпочечников; болезнь или синдром Кушинга; нарушение жирового обмена; сахарный диабет 2 типа; гиперпролактинемия; гипер- или гипотиреоз; прием препаратов, обладающих андрогенной активностью.

Наиболее часто встречаются состояния относительной гиперандрогении, основными причинами которой являются: повышенная активность фермента 5α -редуктазы I типа; повышенная плотность ядерных дигидротестостерон-рецепторов; увеличение свободной фракции тестостерона в крови, как результат уменьшения синтеза СГСГ в печени.

Таким образом, в патогенезе гиперандрогении ведущая роль принадлежит гормональному фактору.

В зависимости от того, в какой период жизни возникают нарушения, приводящие к гиперандрогенемии, развиваются различные клинические формы заболевания: от регулярного ритма менструаций с НЛФ до аменореи на фоне хронической ановуляции в сочетании с гирсутизмом, невынашиванием беременности, бесплодием, тяжелыми метаболическими нарушениями и патологией других эндокринных желез.

Нельзя недооценивать отдаленные последствия хронической ановуляции и гиперандрогении, длительное существование которых повышает риск развития рака эндометрия и молочных желез, а так же сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета.

Исходя из основ этиопатогенеза гиперандрогении, для лечения этого заболевания у женщин адекватными и патогенетически обоснованными должны являться вещества, оказывающие супрессивное действие на состояние гиперандрогении, то есть антиандрогены.

Среди препаратов, влияющих на выраженность андрогенизации, наиболее широко применяемыми являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

В конце 90-х годов XX века был синтезирован новый гестаген с антиандрогенной активностью – дроспиренон, являющийся производным спиронолактона. Дроспиренон является аналогом спиронолактона и обладает антиминералокортикоидным эффектом. Благодаря этому, он предотвращает симптомы эстрогенов, связанные с задержкой натрия, что клинически проявляется прибавкой веса, отеками и масталгией.

Кроме того, являясь производным спиронолактона, который давно известен, как блокатор периферических рецепторов к андрогенам, дроспиренон эффективен в лечении дерматологических проявлений гиперандрогении, особенно угревой сыпи.

Созданный на основе 30 мкг этинилэстрадиола 0,03 мг дроспиренона КОК «Мидиана» («Гедеон Рихтер»), позволил достичь контрацептивного и антиандрогенного эффектов. Антиандрогенная активность КОК «Мидиана» обусловлена ее прямым (блокада дроспиреноном андроген-рецепторов) и косвенным (антигонадотропная активность, стимуляция этинилэстрадиолом и дроспиреноном синтеза СГСГ печенью), а также подавляющим действием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – блокада дроспиреноном альдостероновых рецепторов.

Цель работы

Оценить эффективность и определить побочные эффекты КОК «Мидиана».

Методика исследования

Нами проведено клинико-лабораторное обследование 68 пациенток в возрасте от 18 до 40 лет. Средний возраст обследуемых составил $(28,14 \pm 2,6)$ лет. Среди обследованных пациенток 42 (61,8 %) начали прием КОК впервые, а 26 (38,2 %) – «переключились» с приема других КОК.

Установлено, что 75 % женщин страдали ПМС с выраженными болевыми синдромами, обусловленными задержкой жидкости во II фазу

менструального цикла. Среди болевых синдромов выявлены: цефалгии (100 %), масталгии (70,6 %), фибромиалгии (52,9 %).

В ходе исследования выявлено, что практически каждая третья пациентка (35,3 %) предъявляла жалобы на угревую сыпь и повышенную жирность волос.

Всем пациенткам был назначен КОК «Мидиана» на 6 менструальных циклов. Оценивали контрацептивную эффективность, переносимость, безопасность и дополнительные лечебные преимущества препарата.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе наблюдения установлено, что контрацептивная эффективность препарата составила 100 %, что, возможно, связано с небольшой длительностью наблюдения.

Обращает на себя внимание тот факт, что ациклические кровянистые выделения выявлены в первые два менструальных цикла, преимущественно у пациенток, впервые начавших прием КОК (14,7 %). В связи с этим две пациентки отказались от дальнейшего приема препарата.

Кроме того, на фоне приема мидианы отмечено снижение массы тела на 1–2 кг за 6 месяцев лечения у 22 (32,4 %) женщин. При этом, лишь у 3 (4,4 %) пациенток, впервые начавших прием КОК, отмечена прибавка массы тела на 1–1,5 кг, что, вероятно, можно объяснить влиянием эстрогенного компонента на метаболические процессы.

Следует отметить, что изменение настроения в течение первых трех месяцев приема выявлено у 2 (2,9 %) женщин. В то время как жалобы на тошноту предъявляли 3 (4,4 %) пациентки. В анамнезе у них были выявлены нарушения функции желудочно-кишечного тракта и дисбактериоз кишечника после приема антибактериальных препаратов.

Обращает на себя внимание тот факт, что сочетание нескольких побочных эффектов имело место только у одной пациентки.

Таким образом, небольшая частота побочных эффектов на фоне приема КОК «Мидиана», свидетельствуют о хорошей переносимости препарата и его высокой контрацептивной эффективности (100 %), что обусловлено влиянием входящего в его структуру прогестагена (дроспиренона).

Кроме того, убедительно доказано, что КОК «Мидиана» обладает рядом дополнительных лечебных преимуществ, в частности оказывает положительное влияние на состояние кожи и симптомы ПМС, таким образом улучшая качество жизни пациенток. В результате проведенной терапии лечебный эффект получен у 38 (74,5 %) женщин с ПМС. Уменьшение элементов угревой сыпи через 3 месяца приема отмечено у 13 (54,2 %) пациенток, а через 6 месяцев – у 19 (79,2 %) обследованных.

Заключение

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования установлено, что КОК «Мидиана» является высокоэффективным контрацептивом, оказывающим антиминералокортикоидное, антиандрогенное воздействие, а также обладающим дополнительными лечебными преимуществами – уменьшение угревой сыпи и симптомов ПМС.

КОК с антиандрогенной активностью является препаратом выбора у женщин с симптомами гиперандрогении.

Прием КОК не оказывает существенного влияния на прибавку массы тела, а терапия КОК «Мидиана» способствует выведению жидкости из организма и как следствие снижение массы тела и уменьшению алгических проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. 2-е изд., испр. и доп. – М., 2010. – 275 с.
2. Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А., Назарова Н. М. и др. Гормональная контрацепция. – М., 2011. – 243 с.
3. Сметник В. И., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. – 2003. – 346 с.
4. Verchaeghe J. Hormonal contraception in women with metabolic syndrome // *Contraception Reproductive Helth Care*. – 2010. – Vol. 5 (5). – P. 305–314.
5. Paul G., Bell C., et al. The real deal: A feasibility study of peer-led sex education for early school leavers // *Contraception Reproductive Helth Care*. – 2010. – Vol. 5 (5). – P. 343–357.