



Иванишкина-Кудина О.Л.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Эстетические и лечебные возможности контрацептивных препаратов. Обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 21.03.2024

Принята: 15.04.2024

Контакты: oxana.kudina@gmail.com

Резюме

Гормональная контрацепция используется во всем мире не только как метод профилактики нежелательной беременности, но и для достижения лечебных целей. В современной практике дополнительные эффекты гормональной контрацепции нередко выступают в роли основного аргумента при выборе препарата: она предлагается для лечения акне, заболеваний кожи, уменьшения менструальных выделений или облегчения предменструального синдрома, лечения множества гинекологических заболеваний, а также для профилактики процессов старения и снижения овариального резерва.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, акне, гиперандрогения, хлормадина ацетат, дезогестрел, трансдермальный эстроген, гпроприносин

Ivaniskina-Kudina O.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Aesthetic and Therapeutic Possibilities of Combined Oral Contraceptives. Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 21.03.2024

Accepted: 15.04.2024

Contacts: oxana.kudina@gmail.com

Abstract

Hormonal contraception is used all over the world not only as a method of preventing unwanted pregnancy, but also to achieve therapeutic purposes. In modern practice, the additional effects of hormonal contraception often act as the main argument when choosing a drug: it is offered for the treatment of acne, skin diseases, reducing menstrual flow or alleviating premenstrual syndrome, treating many gynecological diseases, as well as preventing the aging process and reducing ovarian reserve.

Keywords: hormonal contraception, acne, hyperandrogenism, chlormadinone acetate, desogestrel, transdermal estrogen, groprinosin

■ ВВЕДЕНИЕ

Сегодня никто не оспаривает тот факт, что гормональная контрацепция – это самый высокоэффективный, доступный и широко используемый метод предотвращения нежелательной беременности и планирования семьи во все мире. По результатам огромного числа обзоров за последние годы рейтинг гормональной контрацепции постоянно повышается. Сегодня отследить тенденции, касающиеся знаний о гормональной контрацепции, а также ожиданий от ее применения, гораздо легче: использование социальных медиаплатформ, интернет-ресурсов позволяет делать многомиллионные обзоры. Вовлечение женщин, использующих контрацептивные препараты, и врачей-гинекологов, которые определяют индивидуальный выбор при назначении и рекомендации препаратов для гормональной контрацепции, в различного рода опросы и исследования позволяет видеть тенденции и современные стратегии в отношении комбинированных оральных контрацептивов (КОК), понимать причины отказа от этого метода и ориентированность на определенные лечебные критерии препаратов. За последнее десятилетие женщины в разных странах активно использовали платформы социальных сетей, чтобы поделиться своим положительным и неудовлетворительным опытом использования противозачаточных таблеток [18] и своим решением прекратить их использование.

Ведущие фармацевтические компании также постоянно обновляли свои маркетинговые стратегии, чтобы отличать свои новые продукты от продуктов своих конкурентов и завоевывать новых потребителей на переполненном рынке [75], не только ориентируясь на контрацептивную эффективность препаратов и критерии безопасности, но и предлагая новые горизонты лечебных эффектов. Сегодня дополнительные и вторичные эффекты гормональной контрацепции выступают в роли главного аргумента: гормональная контрацепция больше не ассоциируется только с противозачаточным эффектом, она также предлагается для лечения акне, заболеваний кожи, уменьшения менструальных выделений или облегчения предменструального синдрома, лечения множества гинекологических заболеваний, профилактики процессов старения и снижения овариального резерва [75]. Некоторым образом гормональная контрацепция постепенно превратилась в «допинг качества образа жизни» [16].

В современной гинекологии и терапии определились и специфические направления-ниши гормональной контрацепции:

- 1) контрацепция молодежи;
- 2) лечебная контрацепция;
- 3) «бьюти-контрацепция»;
- 4) контрацепция перименопаузы.

Широта применения гормональной контрацепции постоянно увеличивается. Несмотря на то, что новые эстроген-прогестиновые противозачаточные средства еще 20 лет назад были описаны как абсолютно не опасные для здоровья даже при длительном (более 20 лет) применении, их все равно периодически связывают

с повышенным риском тромбических осложнений. Относительно методов использования только прогестина также было несколько споров в СМИ, связанных с их неблагоприятными физическими побочными эффектами и повышенным риском депрессии [47], что ранее упоминалось в отношении использования таблеток. Эти тенденции вновь начали давать о себе знать в период КОВИД-пандемии и локдаунов по всему миру. Тем не менее охват женщин гормональной контрацепцией с использованием КОК (комбинированных оральных контрацептивов) постоянно растет.

В 2023 году во Франции принято решение о бесплатной выдаче контрацептивных препаратов для женщин моложе 26 лет, в Англии и Италии гормональную контрацепцию используют 22–27% женщин в возрасте от 15 до 45 лет, в Германии – более 30%, в Нидерландах – более 40%, в Бельгии и Франции – 50%.

В нашей стране «контрацептивный бум» не случился по разным причинам, и в настоящее время в Республике Беларусь высокоэффективную гормональную контрацепцию в длительном режиме (дольше года) используют не более 8–13% женщин фертильного возраста. При этом большое количество пациенток, особенно молодых женщин с еще не завершенными репродуктивными задачами, заинтересованы в высокоэффективном методе контрацепции и отдают предпочтение препаратам, которые помогали бы им решать дополнительные задачи – в первую очередь лечебные и косметологические.

Положительное влияние современной гормональной контрацепции на состояние здоровья женщины любой возрастной категории, на качество ее жизни известно и научно подтверждено очень давно. Это профилактика и лечение предменструального синдрома (ПМС), дисменореи, овуляторных болей, нарушений менструального цикла, гиперандрогении, кист яичника, доброкачественных образований молочных желез, вегетативных изменений периода перименопаузы, онкологических заболеваний яичника и эндометрия, колоректального рака; кроме того, применение КОК способствует профилактике развития железодефицитной анемии, ряда аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит, увеит, ревматоидный артрит).

Сегодня существуют убедительные доказательства того, что методы, подавляющие овуляцию, могут быть эффективны для уменьшения доброкачественных опухолей яичников и функциональных кист яичников. Комбинированные гормональные контрацептивы уменьшают симптомы гормонально-опосредованного предменструального дисфорического расстройства, депрессивных состояний предменструального периода, головные боли, вздутие живота и утомляемость. Правильно подобранный индивидуально препарат прогестерона с эстрогенным компонентом увеличивает уровень глобулина, связывающего половые гормоны в печени, что снижает уровень свободного тестостерона и улучшает андроген-чувствительные состояния, такие как акне и гирсутизм. Все прогестинсодержащие контрацептивы вызывают атрофию эндометрия и, таким образом, уменьшают менструальную кровопотерю и менструальную боль в различной степени, демонстрируют эффективность в снижении обильных менструальных кровотечений (в том числе у женщин с антикоагулянтной терапией, миомы или нарушениями гемостаза), проявлений первичной дисменореи, эндометриоза, аденомиоза и в защите от тазовых инфекций.

Однако до сих пор недостаточная осведомленность врача о новых исследованиях и молекулах прогестерона и эстрогенов в составе КОК, их особенностях и дополнительных лечебных эффектах приводит к тому, что пациентка либо получает

искаженную информацию об эффектах и безопасности, либо не получает ожидаемого эффекта и в итоге теряется комплаентность и доверие к методу и препарату. На практике, если не учитывается анамнез женщины, наличие соматических заболеваний, индивидуальных особенностей организма пациентки, психологического статуса, это приводит к неоднократным заменам препарата, что тоже подрывает приверженность пациенток данному методу контрацепции.

В сфере так называемой бьюти-контрацепции наиболее интересными и востребованными являются направления терапии, которые помогают женщинам не только бороться с такими частыми проблемами и заболеваниями кожи, как акне раннего репродуктивного периода, гирсутизм (проявления гиперандрогении), но и использовать другие возможности – возможность улучшать состояние волос и тургор кожи в период перименопаузы, использовать эффекты не только прогестеронового компонента, но и эстрогенов – влиять на состояние слизистых и кожи (сдерживание появления возрастных пигментных пятен), влиять на процессы метаболизма и вес женщины и многое другое.

Beauty-эффективность комбинированных оральных контрацептивных препаратов признана во всех странах мира, особенно в экономически высокоразвитых, где beauty-контрацепцию регулярно выбирают не только как метод контрацепции, но и в качестве инструмента совершенствования красоты. И гинекологическая эстетическая медицина – одна из самых быстро развивающихся отраслей современной медицины.

Оральные контрацептивы широко используются для лечения признаков гиперандрогении у женщин и сопутствующих проблем кожи:

1. Вульгарные угри и комедональные угри.
2. Гирсутизм.
3. Себорея.
4. Выпадение волос по женскому типу.

Эти проблемы особенно актуальны в период становления репродуктивной функции, возникая одновременно с проблемами нерегулярного менструального цикла, дисменореи, ПМС и андрогензависимой дерматопии (угревая сыпь, жирная себорея, гипертрихоз, гирсутизм). В структуре гинекологической заболеваемости молодежи удельный вес дисменореи достигает 20%, дерматопии – 70%, ПМС – 50–70%. Интересные данные представлены в обзоре «Oral Contraceptives for Acne Treatment: US Dermatologists' Knowledge, Comfort, and Prescribing Practices» [14] 2017 года, где показано, что дерматологи назначали оральные контрацептивы только в 2% посещений пациенток в возрасте от 12 до 55 лет, обратившихся за лечением акне, что реже, чем акушеры-гинекологи (36%) и терапевты (11%), что, скорее всего, связано с недостаточным знанием терапевтических возможностей и составов КОК дерматологами и отсутствием клинических руководств.

Одновременно с гиперандрогенией жалобы на нарушение менструального цикла и дисменорею также широко распространены среди подростков и молодых женщин. Сочетание этих патологий отмечается, по данным разных авторов, в 37–76% случаев. Другой полюс этой проблемы – то, что часто подростки и их родители, молодые женщины занимаются самолечением и при этом не воспринимают внешние дерматологические и косметические проблемы как проблемы, непосредственно связанные с состоянием эндокринного и гинекологического здоровья, считая их временными,

проходящими, не обращаются за медицинской помощью, что впоследствии может усугублять патогенетическую патологическую цепочку эндокринопатий, приводя в дальнейшем к развитию стойких репродуктивных нарушений вплоть до проблем с фертильностью и вынашиванием беременности.

Какие заболевания, дерматологические проблемы и НМЦ могут включать терапию комбинированными оральными контрацептивами:

1. Андрогензависимая дерматопатия (АДП). АДП, представленная гирсутизмом, акне, жирной себореей и андрогенетической алопецией, развивается у женщин как результат генерализованного или локального воздействия избытка андрогенов на компоненты кожи и может быть как результатом изолированных кожных нарушений, так и проявлением системного заболевания. Среди молодых женщин и подростков, обращающихся к гинекологу по поводу нарушений менструального цикла, более 50–60% заинтересованы в терапии не столько с целью регуляции менструальной функции, сколько для коррекции визуальных нарушений и проблемных состояний кожи. Даже среднетяжелые формы акне и гирсутизма значительно ухудшают качество жизни молодых женщин, нарушают их социализацию и влияют на психическую сферу. Нередко это является первым поводом искать факты неблагополучия в эндокринной системе, метаболические и репродуктивные нарушения.

Наиболее частой формой АДП является угревая сыпь (акне), которая представляет группу острых и хронических заболеваний, отличающихся полиморфизмом симптомов, степенью тяжести и множеством клинических подтипов.

2. Акне. Акне вульгарис (вульгарные угри) – хроническое гормонозависимое воспалительное заболевание кожи с вовлечением сальных желез волосяных фолликулов и образованием папулезной и пустулезной сыпи. Кроме вульгарных угрей, дерматология описывает тяжелые конглобатные акне, инфантильные акне, ювенильные акне, поздние акне, возникающие после 25 лет, акне перименопаузы, а также акне как составную часть синдромов, вторичных по отношению к гормональным нарушениям, или имеющих ятрогенное происхождение, или ставших результатом длительного негативного воздействия экзогенных факторов. Акне являются самой частой патологией кожи, по поводу которой обращаются за врачебной помощью, пик заболеваемости наблюдается в 16–20 лет и совпадает с максимальной продукцией андрогенов сетчатой зоной коры надпочечников. У 10–40% женщин репродуктивного возраста акне сохраняются и после окончания подросткового периода или появляются в зрелом возрасте с пиком заболеваемости около 28 лет, что отражает патогенетическую гетерогенность заболевания и роль генетического фактора в его возникновении.

Развитие акне происходит на фоне локального воспаления и включает избыточную стимуляцию сальных желез андрогенами, преимущественно дигидротестостероном (ДГТ), аномальную пролиферацию кератиноцитов с формированием микрокомедонов и в завершении патологического процесса – присоединение инфекции в виде анаэробной бактерии *Propionibacterium acnes*.

3. Мелазма. Мелазма или хлоазма часто воспринимается исключительно как вариант гиперпигментации на инсолированных участках кожи, однако это не совсем так. Действительно, чаще всего выработка пигмента является ответной реакцией организма на избыточное солнечное излучение. Клетки меланоциты

вырабатывают пигмент, чтобы защитить кожу от разрушения. Меланин – мощный антиоксидант и нейтрализует солнечную радиацию. При чрезмерном солнечном облучении меланоциты работают в усиленном режиме, производят больше пигмента, чем обычно, и образуется очаговая меланиновая гиперпигментация.

Однако спровоцировать выработку повышенного объема меланина могут различные патологические процессы в организме и гормональный сбой. Появление пятен на коже может являться симптомом ряда заболеваний. К примеру, пигментацию вызывают аутоиммунные болезни. Провоцируют развитие патологии сбои в работе желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, авитаминоз.

Гормональные колебания часто вызывают развитие таких видов гиперпигментации, как меланодермия и возрастная гиперпигментация. Так, женские гормоны провоцируют выброс меланина во время беременности. У женщин появляются пигментные круги вокруг глаз. Многие дерматологи наблюдают появление пигментных пятен на лице, теле женщин старшего возраста в период наступления менопаузы. Иногда эту патологию называют старческой гиперпигментацией. Но в отличие от возрастной гиперпигментации мелазма молодых женщин зачастую связана с колебаниями уровня эстрогенов в организме. Встречаются женщины, которые отмечают локальные изменения и гиперпигментации, характерные для 2-й фазы менструального цикла, самостоятельно светлеющие после менструации.

Еще одна причина повышенной выработки меланина – прием ряда препаратов, побочным действием которых является повышение светочувствительности.

Нередко участки потемнения кожи в виде пятнышек появляются на коже на месте угревых высыпаний. В этом случае развивается поствоспалительная гиперпигментация кожи и могут происходить процессы образования рубцов на лице, спине, на руках. Стрессы также могут стать причиной нарушения обменных процессов и привести к избыточной выработке меланина.

4. Аутоиммунный прогестероновый дерматит. В литературных источниках упоминаются также такие названия: менструальная аллергия, прогестероновая аллергия. Аутоиммунный прогестероновый дерматит (АПД) – это редкий тип гормональной аллергии с аутоиммунным ответом цитокинов ТН1-клеток на естественный прогестерон, когда аллергеном становится собственный гормон. Его уровень повышается во второй половине менструального цикла и нарастает к менструации. Соответственно, симптомы аллергии появляются перед месячными, а с началом кровотечения постепенно уменьшаются.

Впервые о случаях циклической сыпи, которые могут быть обусловлены аллергией к эндогенным половым гормонам, сообщил Geber в 1921 году. Описанная им пациентка страдала крапивницей, которую можно было вызвать инъекцией сыворотки аутокрови, взятой перед менструацией. Дальше концепция повышенной чувствительности к половым гормонам получила развитие в 1945 году, когда Zondax и Broomberg описали несколько пациенток с поражениями кожи, в том числе с крапивницей с циклическим течением, связанными с менструациями и наступлением менопаузы. Позже они выявили у этих пациенток аллергическую реакцию замедленного типа на вводимый внутрикожно прогестерон.

Симптомы аутоиммунного прогестеронового дерматита. Хотя в названии заболевания есть слово «дерматит», указывающее на поражение кожи, только кожей «аллергия на месячные» часто не ограничивается. Название АПД появилось

в середине прошлого века, когда удалось точно связать повышение уровня прогестерона и кожные проявления в виде дерматита. Для заболевания характерно сочетание различных симптомов, но самым значимым является кожный зуд.

Чаще всего отмечают наличие зудящих уртикарных розово-красных папул, несколько реже папуловезикулезных бляшек, эритематозных пятен. Иногда эта сыпь, похожая на крапивницу, эритему или дисгидроз, воспринимается и длительно ведется как обострения герпеса или экземы.

Возникают эти высыпания на любой части тела. Чаще страдают туловище, руки и ноги, реже – лицо.

Кожный зуд также встречается в клинической практике и как редкий симптом раннего климакса, диагностика которого нередко представляет собой поиск различных диагнозов от онкологической до аутоиммунной патологии, но в реальности этот процесс обусловлен именно гормональными изменениями и снижением чувствительности кожных рецепторов к эстрогену; доказательством этого является тот факт, что кожный зуд как симптом климакса молниеносно проходит уже в первые дни лечения препаратами для заместительной гормональной терапии.

Клиническая картина аутоиммунного прогестеронового дерматита разнообразна: может проявиться в виде экземы, полиморфной экссудативной эритемы, крапивницы, сыпи, напоминающей герпетиформный дерматит. Это заболевание наблюдается только у женщин репродуктивного возраста, начало обычно приходится на молодой возраст, иногда первые симптомы появляются после беременности. В типичных случаях дерматоз обостряется во 2-й половине менструального цикла, его проявления достигают максимума перед менструацией и с началом постепенно уменьшаются. Механизм сенсibilизации женщины к собственному прогестерону до конца не ясен. Раньше предполагалось, что возможна иницирующая роль синтетических прогестеронов, однако не все женщины с АПД принимали синтетические гестагены. Известно, что во время беременности у многих пациентов с аллергическими заболеваниями состояние улучшается. У всех пациентов наблюдаются циклические предменструальные обострения сыпи, которые совпадают с постовуляторным повышением концентрации прогестерона в сыворотке крови. Интересен и сложен терапевтический подход к этой проблеме: заболевание часто оказывается резистентным к традиционной терапии, но препараты, подавляющие овуляцию, обычно дают хороший эффект; у некоторых пациенток хороший эффект отмечался при назначении конъюгированных эстрогенов и при лечении гонадотропными рилизинг-гормонами.

5. Паутинные телеангиэктазии. Иногда в зарубежной литературе такие сосудистые звездочки называются «паутинные вены» (spider vein). Возникая у женщин в различном возрасте, они практически не имеют корреляции с другими факторами: особенностями телосложения (одинаковая частота у женщин с нарушением жирового обмена и женщин с дефицитом массы тела), акушерским анамнезом (наличием в анамнезе беременностей и родов), профессиональными особенностями или образом жизни. Сосудистые звездочки со временем прогрессируют и могут стать весьма заметными, что для ряда женщин создает косметическую проблему, при этом они никак не проявляют себя клинически. Из-за их небольшого размера и поверхностного расположения сосудистые звездочки редко приводят к венозной недостаточности, но многие женщины, особенно молодого возраста,

стремятся устранить их, чтобы улучшить эстетический вид. Патогенез проявления сосудистых звездочек и их причины точно неизвестны. Возможными факторами риска, ведущими к их образованию, являются:

- заболевания печени;
- гормональные нарушения и длительный нерегулярный менструальный цикл;
- прием высокодозных оральных контрацептивов;
- варикозная болезнь подкожных вен (хотя часто сосудистые звездочки возникают независимо от наличия варикозных вен);
- наследственность;
- злоупотребление горячей и острой пищей.

6. Пиогенная гранулема. Опухоль имеет и другие названия – «ботриомиккома», «телеангиэктатическая гранулема», «гемангиома грануляционного типа», «эруптивная ангиома», а также «дольчатая капиллярная гемангиома».

Пиогенная гранулема относится к числу тех опухолей, образование и развитие которых зависят от гормонального фона. Из-за этого новообразование чаще всего встречается в период полового созревания, у беременных. Как правило, патология диагностируется у подростков и молодых людей – заболеваемость снижается после 30 лет. В этой возрастной категории представители мужского и женского пола страдают с приблизительно одинаковой частотой. Иногда такая опухоль встречается у детей – чаще всего при раннем половом созревании (оно более характерно для жителей стран с тропическим климатом). Несмотря на то, что развитию опухоли способствует солнечное облучение, более высокая частота возникновения такой опухоли в солнечных странах не наблюдается. В развитии данной опухоли эндокринные сдвиги занимают второе место по значимости после травматического воздействия на кожу и слизистые. Причем роль играют именно половые гормоны – при нарушениях со стороны других гормонов возникновение описываемого заболевания наблюдается реже. В таких случаях пиогенная гранулема чаще всего развивается при следующих обстоятельствах: при ряде эндокринных патологий – например, недостаточном синтезе половых гормонов в яичниках, при приеме высокодозных гормональных противозачаточных средств. Повышенному риску ее развития способствуют: ингибиторы протеазы, ряд противовирусных препаратов, ретиноиды – производные ретинола.

7. Черный акантоз. Является одним из самых ярких визуальных признаков и критериев синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

Acanthosis nigricans (черный акантоз), акрохордоны – наиболее распространенный ранний признак синдрома ожирения и/или инсулинорезистентности. Эти нарушения наблюдаются у одной трети пациентов. Этиология и патогенез черного акантоза до сих пор окончательно не выяснены, однако имеются сведения, указывающие на участие в этом процессе инсулина. Повышенная пролиферация клеток эпидермиса при черном акантозе четко ассоциирована с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. *Acanthosis nigricans* может развиваться под влиянием избыточно производимого печенью инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), вследствие гиперинсулинемии. Рецепторы ИФР-1 экспрессируются на базальных кератиноцитах и фибробластах и стимулируются при подобных пролиферативных состояниях. Вначале обычно появляется гиперпигментация, позднее сопровождающаяся гипертрофией кожи, дальнейшим усилением ее окраски, папилломатозом. Наиболее

часто процесс локализуется в подмышечных впадинах, на задней и боковой поверхностях шеи, в области наружных половых органов, внутренней поверхности бедер.

Черный акантоз прочно закрепился у врачей – акушеров-гинекологов в ассоциации с СПКЯ и нарушениями менструальной и репродуктивной функции.

8. Андрогенная алопеция. Нарушения метаболизма играют ведущую роль в развитии андрогенетической алопеции, или облысения по мужскому типу. Андрогенетическая алопеция применительно к женской популяции часто трактуется ошибочно как алопеция, связанная с гиперандрогенизмом, но в действительности облысение по мужскому типу у женщин далеко не всегда обусловлено андрогенным избытком и встречается при гипотиреозидизме, приеме некоторых лекарственных средств, нутриентных дефицитах, физическом и эмоциональном стрессе, поэтому не считается признаком избытка андрогенов.

Напротив, независимым признаком гиперандрогенизма признается гирсутизм – избыточный рост стержневых волос по мужскому фенотипу у женщин, отличный от гипертрихоза – избыточного роста пушковых волос, не связанного с действием андрогенов. Выраженность гирсутизма оценивается по шкале Ферримана – Галлвэя, которая, впрочем, не отражает в достаточной мере его наличие или отсутствие и грешит субъективизмом, невозможностью адекватного подсчета гирсутного числа при ограниченной протяженности роста волос (фокальный гирсутизм), исключением из осмотра чувствительных к андрогенам областей баков и ягодиц, отсутствием нормативных данных в отношении разных популяций.

Терапевтические стратегии в коррекции дерматологических проблем и перспективы использования контрацептивных препаратов гинекологами как часть бьюти-терапии

Учитывая значимость половых стероидов в патогенезе гормон-ассоциированных состояний кожи, гиперандрогенных состояний, при определении тактики ведения женщин с этими жалобами, помимо дерматологического обследования, необходимо проводить детальное изучение гормонального эндокринного статуса, особенно при выявлении групп риска по нарушениям репродуктивного здоровья среди молодых женщин и подростков. При сборе анамнеза следует уделять внимание времени появления, например акне, его взаимосвязи с менструальным циклом, учитывать регулярность менструаций и детородную функцию. При объективном обследовании, наряду с оценкой характера кожных проявлений, учитывается тип телосложения, оволосения, индекс массы тела.

Гиперандрогения может быть заподозрена при остро возникшем акне, при акне, ассоциированном с гирсутизмом, алопецией, себорее, нерегулярных менструациях. Другими клиническими признаками гиперандрогении являются повышенное либидо, acanthosis nigricans, клиторомегалия, снижение тембра голоса. Эта категория пациентов должна проходить обследование при участии эндокринолога или гинеколога, и оно должно включать комплекс лабораторных и инструментальных исследований для оценки гормонального статуса и определения функциональных или органических причин гиперандрогении. В ряде случаев педиатр, терапевт или дерматолог оказывается первым врачом, к которому обращается пациентка, обеспокоенная внешними проявлениями гиперандрогении, не придающая значения другим ее симптомам. Именно поэтому врачам всех специальностей так важно помнить

об эндокринных и эндокринно-гинекологических заболеваниях, протекающих под маской кожных патологий, и своевременно направлять пациенток к профильному специалисту.

Роль и визуальные эстетические возможности комбинированных оральных контрацептивов в терапии андрогенных состояний, акне и других состояний

В обзоре «Hormonal Therapies in the Management of Acne Vulgaris» [8] 2022 г. представлено видение использования препаратов КОК при терапии гиперандрогенных состояний кожи и указывается, что современная терапия предполагает комплексный подход к лечению, включающий воздействия на различные звенья патогенеза заболевания с учетом тяжести и распространенности процесса. В зависимости от целевого воздействия на звенья патогенеза лекарственные препараты условно можно разделить на три большие группы:

1. Препараты, нормализующие гормональный баланс в организме.
2. Нормализующие коллагеновое состояние кожи.
3. Нормализующие процессы кератинизации.

Комбинация топических и системных препаратов позволяет повышать эффективность лечения. Возможность патогенетического воздействия на гормон-обусловленные механизмы формирования акне у пациентов с тяжелым или упорным течением заболевания является чрезвычайно привлекательной терапевтической опцией. К препаратам, имеющим потенциал воздействия на андрогензависимые механизмы угревой болезни у женщин, относят комбинированные оральные контрацептивы и спиронолактон.

Антиандрогенные эффекты гормональных контрацептивов опосредованы через подавление синтеза гонадотропных гормонов, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона и, как следствие, подавление овуляции и биосинтеза мужских половых гормонов в яичниках. Другой механизм действия КОК связан с ингибированием андрогенных рецепторов и ферментов, конвертирующих тестостерон в ДГТ. Антиандрогенные эффекты неодинаковы у различных КОК и зависят от их состава. В состав КОК входят два компонента: эстрогеновый, в большинстве случаев представленный этинилэстрадиолом, и прогестинный, отличающийся в разных препаратах. Эстрогены подавляют синтез андрогенов в яичниках и способствуют увеличению продукции в печени глобулина, связывающего половые стероиды, и снижению уровня свободного биологически активного тестостерона в сыворотке крови.

Прогестины в составе КОК отличаются по своей химической структуре и способности взаимодействовать с андрогенными рецепторами. Гестагены I и II поколения конвертируются в метаболиты тестостерона и способны оказывать андрогенподобные эффекты. Прогестины, относящиеся к III и IV поколению (дезогестрел, норгестимат, гестоден и дроспиренон), имеют минимальную андрогенную активность. Кроме того, некоторые прогестины, включая ципротерона ацетат и хлормадинона ацетат, дроспиренон и диеногест, обладают антиандрогенными свойствами.

Несмотря на различие гестагенов в их проандрогенной и антиандрогенной активности, при применении в комбинации с этинилэстрадиолом достигается суммарный антиандрогенный эффект. Теоретически любые современные КОК могут оказывать положительное влияние при лечении гиперандрогенных состояний кожи,

и в частности акне. Однако данные о возможности обострения и усиления выраженности проявлений угревой болезни при использовании КОК, имеющих в составе прогестины, менее селективно связывающиеся с рецепторами прогестерона, ограничивают число гормональных контрацептивов, рекомендуемых для лечения акне.

Согласно отечественным и международным рекомендациям препараты с антиандрогенными свойствами показаны при среднетяжелых и тяжелых формах угревой болезни и не рекомендуются при комедональных формах акне. Гормональные контрацептивы могут быть эффективными при воспалительных формах акне у женщин с их локализацией на нижней части лица и шеи при предменструальных высыпаниях и в качестве вспомогательной терапии в комбинации с наружными и системными средствами.

Гормональная антиандрогенная терапия имеет терапевтический потенциал и у пациенток с акне в отсутствие гиперандрогении.

КОК также рассматриваются как альтернатива системным антибактериальным средствам или ретиноидам при среднетяжелых и тяжелых папулопустулезных формах акне в комбинации с топическими ретиноидами и бензоила пероксидом.

Современные КОК представлены комбинациями эстрогена (этинилэстрадиол (ЭЭ) / эстрадиол) и прогестагенов различных классов. Приоритет их использования у женщин с андроген-ассоциированными изменениями кожи и ее придатков обусловлен фармакологическими возможностями этого тандема. Любые КОК более эффективны, чем плацебо, поскольку они снижают сывороточные уровни андрогенов за счет следующих механизмов:

- супрессии выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ), прямого подавления ЛГ-зависимой секреции андрогенов в яичниках;
- стимуляции выработки в печени ССГ и повышения за счет этого связанных с белком фракций андрогенов, следствием чего будет уменьшение концентрации в крови свободных, биологически активных, андрогенов;
- небольшого снижения секреции надпочечниковых андрогенов;
- умеренного подавления связывания андрогенов с их рецепторами в тканях-мишенях за счет снижения активности 5 α -редуктазы и продукции 5 α -дигидротестостерона.

Первые три механизма характерны для всех КОК. Однако последний присущ лишь антагонистам андрогеновых рецепторов, к которым относят ципротерона ацетат (ЦПА), дроспиренон (ДРСП) и диеногест, а также блокаторам 5 α -редуктазы: ЦПА, ДРСП, диеногесту, хлормадинона ацетату. Наряду с гестагенами III поколения (дезогестрел и гестоден) они демонстрируют более высокую эффективность по сравнению с КОК, содержащими гестагены I и II поколений.

Главным вопросом практикующего врача-гинеколога является патогенетическое обоснование и подбор препарата КОК с учетом баланса его лечебного и контрацептивного действий, возможных побочных проявлений и ограничений, особенно при длительном приеме, рисков, а также (что крайне важно для прогноза и приверженности лечению!) ожиданий женщины по поводу эффекта от назначенного лечения.

Одним из видов оральных контрацептивов являются антиандрогенные оральные контрацептивы. Это комбинированные гормональные контрацептивы, состоящие из двух компонентов: эстрогена и прогестагена. Механизм действия этих препаратов направлен на снижение уровня андрогенов четырьмя способами. Во-первых, это

угнетение секреции гонадотропинов, преимущественно лютеинизирующего гормона. Этот механизм является основной причиной использования антиандрогенных таблеток при гиперандрогении яичников, особенно при гипертекозе. Затем эти препараты увеличивают синтез в печени глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к повышению уровня связанных андрогенов и снижению уровня биологически активных мужских гормонов. Кроме того, они снижают синтез андрогенов надпочечниками и, наконец, снижают активность рецепторов андрогенов.

Антиандрогенные комбинированные препараты можно разделить на четыре группы в зависимости от типа гестагена: дроспиренон, хлормадион, ципротерон и диеногест.

Каждый из вышеперечисленных препаратов имеет свою оригинальную патогенетическую нишу в терапевтическом арсенале врача-эндокринолога и гинеколога.

Гестаген 3-го поколения дезогестрел – активное вещество, которое входит в состав современных монофазных комбинированных пероральных контрацептивов, выпускаемых венгерской фармацевтической компанией «Гедеон Рихтер» А.О., – препаратов **Новинет и Регулон**, характеризуется одной из самых высоких биодоступностей среди синтетических прогестеронов, составляющей 80% при пероральном применении, и практически лишен указанных недостатков.

Печеночный метаболизм дезогестрела происходит с образованием высокоактивного производного – 3-кетодезогестрела. Последний, попадая в системный кровоток, взаимодействует с белками крови; 1/3 общего 3-кетодезогестрела прочно связывается с глобулинами, 2/3 – менее прочно с альбуминами, 2–3% препарата циркулирует в свободной форме. Фармакологической активностью обладает свободный 3-кетодезогестрел, который связывается с рецепторами прогестерона, тестостерона, эстрогена, минералокортикоидов. 3-кетодезогестрел имеет различную степень сродства к указанным рецепторам, поэтому удельный стимулирующий эффект препарата по отношению к каждому из перечисленных рецепторов значительно отличается. Наибольшее сродство дезогестрел проявляет к рецепторам прогестерона, что обуславливает его выраженное гестагенное действие. В меньшей степени дезогестрел проявляет антиэстрогенный эффект и практически не оказывает андрогенного и эстрогенного действия.

ДЗГ не препятствует биологическим эффектам эстрогенов даже в дозе 20 мкг, так как обладает следующими эффектами:

- максимальное связывание с прогестероновыми рецепторами и минимальное – с андрогеновыми;
- высокий аффинитет к прогестероновым рецепторам позволяет оставлять свободными рецепторы к эстрогену.

По данным экспериментальных исследований, уровень связывания некоторых представителей прогестагенов I и II поколения с рецепторами прогестерона соответственно на 80% и 40% ниже, чем у 3-кетодезогестрела. При этом уровень связывания 3-кетодезогестрела с рецепторами андрогенов ниже, чем у ряда других прогестагенов. Отношение процента связывания с рецепторами прогестагенов к проценту связывания с рецепторами андрогенов называется индексом селективности. На сегодняшний день 3-кетодезогестрел имеет самый высокий индекс селективности среди известных прогестагенов.

Дезогестрел за несколько десятилетий широкого применения уверенно показал свою терапевтическую палитру и эффективность в составе комбинированных контрацептивных препаратов. К таким препаратам относятся Новинет (20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела) и Регулон (30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела). Эффективность этих лекарственных средств обусловлена их способностью угнетать функцию яичников, в частности подавлять развитие фолликулов.

Содержащий 20 мкг этинилэстрадиола + дезогестрел препарат Новинет – самый низкодозированный оральный контрацептив с максимально позитивным влиянием на симптомы андрогенизации, особенно у молодых женщин.

Дезогестрел обеспечивает препарату Новинет антиандрогенный эффект при акне, себорее и умеренном гирсутизме.

Указанная комбинация имеет преимущество в применении у молодых женщин и женщин с нарушением углеводного и жирового обмена.

Новинет способствует увеличению ЛПВП и уменьшению ЛПНП, что объясняется высоким индексом селективности ДЗГ:

- КОК, содержащий 150 мкг ДЗГ, оказывает минимальный эффект как на толерантность тканей к УВ, так и на резистентность к инсулину.
- Известно, что многие пероральные контрацептивы могут способствовать увеличению массы тела. Вместе с тем практически все исследователи отмечают, что при использовании дезогестрелсодержащих комбинированных пероральных контрацептивов изменения массы тела минимальны.
- Применение комбинации этинилэстрадиола и дезогестрела обеспечивает повышение уровня связывающего тестостерон белка и уменьшение свободной фракции данного гормона в крови, что позволяет использовать Регулон у женщин с андрогензависимыми изменениями кожи. Тестостерон является андрогенным гормоном, увеличение количества которого в крови приводит к появлению признаков андрогенизации (акне, жирной себореи, гипертрихоза и др.). Наибольшую опасность гиперандрогения представляет как фактор повышенного риска развития различных заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания.
- Отличительной особенностью дезогестрела является и абсолютное отсутствие метаболических воздействий на психосексуальную и когнитивную сферу молодых женщин и подростков. Дезогестрел совершенно не обладает даже минимальным депрессивным действием, которое отмечается при приеме, особенно длительном, некоторых других гестагенов, не снижает либидо и не оказывает подавляющего супрессивного действия на микробиоценоз половых путей и влагалища.
- Для молодых женщин с дисменореей, обильными менструациями, склонностью к анемии и рисками развития эндометриоза (наличие генетических предикторов, механизма возможности ретроградного заброса менструальной крови вследствие аномалий и пороков развития репродуктивных органов и др.) **Новинет и Регулон являются препаратами первого выбора.**
- Многие авторы указывают на значительное уменьшение выраженности признаков гиперандрогенизации в результате применения комбинированных пероральных контрацептивов, в состав которых входят этинилэстрадиол и дезогестрел. У 46–65% пациенток с различным типом высыпаний на коже отмечено

значительное клиническое улучшение, а у 18–48% достигнута полная ремиссия. Регулон и Новинет оказывают практически эквивалентный терапевтический эффект в отношении гирсутизма и акне.

Хлормадинона ацетат. Хлормадинона ацетат является одной из производных форм прогестерона. Хлормадинон обладает антиандрогенными свойствами. Его действие основано на способности замещать андрогены на специфических рецепторах, предотвращая и ослабляя эффект эндогенных и экзогенных андрогенов.

Системная биодоступность хлормадинона ацетата высокая, поскольку он не подвергается первичному метаболизму в печени, что особенно важно при назначении данного варианта терапии на длительный (от 6 месяцев для достижения необходимого эффекта) срок у молодых женщин с метаболическими нарушениями, особенностями пищевого поведения и побочными явлениями, которые возникали в виде тошноты при предыдущих медикаментозных попытках. Более 95% хлормадинона ацетата связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. Хлормадинона ацетат не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны, или с глобулином, связывающим кортизол. Исследования показали его высокую эффективность в лечении акне по сравнению с другими антиандрогенными гормональными таблетками.

Контрацепция перименопаузального периода и заместительная гормональная терапия, коррекция эстрогендефицитных состояний кожи

Цели гормональной терапии в перименопаузальный период выходят за рамки простого облегчения симптомов до уровней, поддерживающих костное, сердечно-сосудистое (CV) и сексуальное здоровье и поддерживающих контрацептивный эффект. Женщинам в период начала или ранней менопаузы правильно и индивидуально подобранный гормональный препарат нужен для обеспечения адекватного замещения и оптимального здоровья костей, соединительной ткани и нормальной работы психоземotionalной сферы. Идеальным вариантом, сочетающим контрацептивный и лечебные эффекты, для женщин в переходном периоде будет препарат с дезогестрелом.

В случае, когда женщина не нуждается уже в контрацепции, гормональная поддержка включает ежедневную терапию с целью поддержания нормального функционирования яичников на уровне эстрадиола. Трансдермальный, пероральный или иногда трансвагинальный эстрадиол является терапией выбора для имитации физиологического диапазона доз и достижения симптоматического облегчения.

Трансдермальный спрей Lenzetto® (Gedeon Richter Plt., Венгрия), содержащий 1,53 мг эстрадиола, является терапией выбора не только у женщин в перименопаузе и менопаузе, но и у женщин со вторичной аменореей и преждевременной овариальной недостаточностью, у женщин репродуктивного возраста для создания физиологического диапазона доз и достижения симптоматического облегчения у молодых женщин с возможностью индивидуального подбора и корректировки дозы. Достоинством препарата Лензетто явилось не только отсутствие побочных эффектов, но и отсутствие клинически значимых побочных проявлений, а также стабильность массы тела у женщин, возможность применять в различные возрастные периоды и у женщин с соматической патологией.

Трансдермальный путь введения за счет отсутствия метаболического эффекта первого прохождения обеспечивает лучшую биодоступность и способствует долгосрочному балансу уровней эстрогенов, а также поддержанию физиологического соотношения эстрадиол/эстрон. Кроме того, трансдермальный эстрадиол практически не влияет на факторы свертывания крови, липопротеины, что отражается в данных клинико-лабораторных исследований.

ЗГТ имеет самый высокий уровень доказанной способности влиять на процессы торможения остеопороза, удержания костного баланса и состояния коллагена в организме женщины. Применение ЗГТ помогает значительно снизить косметологические расходы.

Современный взгляд на проблему папилломавирусной инфекции и гормонов

Сегодня доказательная медицина оперирует неоспоримыми фактами о снижении риска возникновения рака яичников и эндометрия (на 50–80%), колоректального рака (на 40–50%), хорионэпителиомы у женщин, когда-либо принимавших или принимающих КОК. Однако по сей день спорным остается вопрос взаимоотношений вируса папилломы человека (ВПЧ) с гормональной контрацепцией и ЗГТ и выбора пути введения гормонов с целью контрацепции, что особенно спорно для женщин, инфицированных вирусом папилломы человека.

На сегодняшний день появляется все больше подтверждений тезиса Druckmann R. о том, что половые гормоны оказывают как непосредственное, так и опосредованное влияние на иммунный ответ.

Папилломавирусы представляют собой многочисленный род ДНК-вирусов. Вирус папилломы человека способен специфически инфицировать клетки эпителия, провоцируя развитие доброкачественных и злокачественных новообразований.

Папилломавирус поражает самый глубокий слой кожи или слизистой оболочки, провоцируя активное размножение клеток этого слоя с образованием разрастаний. При этом размножение самого папилломавируса в глубоких слоях не происходит, он размножается в самых поверхностных, наружных слоях, в клетках, которые практически перестают делиться. Пока вирус находится в эписомальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы разрастания инфицированных тканей. Ключевым событием в малигнизации клеток является переход вируса от эписомального состояния к интеграции в геном клетки. Основным путем специфической иммунной защиты от вирусной инфекции является Т-цитотоксический ответ, то есть уничтожение вирус-инфицированных клеток антиген-специфическими Т-киллерами.

Нормальное течение, своевременное и полноценное завершение иммунного воспаления реализуется через многие синергичные либо антагонистичные механизмы: путем взаимодействия двух вышеупомянутых субпопуляций Т-хелперов, Т-лимфоцитов-супрессоров, цитокинов и белков острой фазы и т. д.

Непосредственное влияние половых стероидных гормонов на иммунокомпетентные клетки и ткани иммунной системы реализуется реципрокно-опосредованным путем. Идентифицируются рецепторы как прогестерона (PRA, PRB), так и эстрогенов (ER- α , ER- β) на различных клетках, осуществляющих воспалительный процесс.

Рецепторы к эстрогену экспрессируются на различных клетках, органах и тканях, включая кору головного мозга, вентромедиальные, аркуатные, супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса, гипофиз, мозжечок, молочные железы, яичники, матку, легкие, печень, почки, надпочечники, костный мозг, лимфоидную ткань, тимус, макрофаги, Т-лимфоциты (киллеры/супрессоры), В-лимфоциты, кишечник, мочевой пузырь, жировую ткань, костную ткань.

В активизации папилломавирусной инфекции важную роль играет гормональный дисбаланс. Имеются данные о прогрессировании неоплазии шейки матки на фоне гиперэстрогении.

Репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита эстрадиола в инфицированных клетках, который обладает самостоятельной канцерогенной активностью, что создает дополнительные условия для злокачественного перерождения клеток, содержащих ВПЧ. Под воздействием ВПЧ образуются «активные метаболиты» эстрадиола, которые принимают участие в синтезе «онкобелков», контролирующих механизмы патологической пролиферации и блокирующих механизмы иммунологической защиты, при этом следует иметь в виду, что изменения слизистой оболочки цервикального канала, вызванные ВПЧ, локализуются главным образом в эстрогенчувствительных зонах.

Гиперэстрогения приводит к усилению клеточного деления и совместному генотоксическому действию эстрогенов и ВПЧ. Все эти процессы происходят задолго (3–5 лет и больше) до первых клинических проявлений патологического процесса. Гиперэстрогения может служить пусковым механизмом для манифестации латентной формы ВПЧ-инфекции.

Следует учитывать тот факт, что инфицирование ВПЧ в популяции довольно высоко, а для развития патологического процесса необходимо сочетание ряда факторов, среди которых важную роль играет гормональный дисбаланс, как системный, так и локальный.

Если учитывать основные звенья патогенеза прогрессирования ВПЧ-инфекции, можно предположить, что применение КОК при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки будет блокировать основные звенья вирусного и гормонального канцерогенеза путем нормализации стероидного баланса (снижается образование агрессивного метаболита эстрадиола 16α-ОН, который инициирует пролиферацию инфицированных эпителиальных клеток). Нормальный уровень эстрогенов обеспечивает конверсию эстрадиола в 2-гидроксистерон, который обладает умеренной функциональной активностью, в отличие от 16α-ОН, и тем самым нормализует клеточный рост. КОК способны опосредованно устранить гиперэстрогению, нормализовать процессы в эпителии, не создавая при этом временно локальную повышенную концентрацию гормонов в слизистых влагалища и шейки матки, что наблюдается при вагинальном пути введения комбинированных гормональных контрацептивов.

Эти же данные подтверждаются в обзорной статье «The Relationship between Estrogen-Related Signaling and Human Papillomavirus Positive Cancers» [15], опубликованной в 2020 году.

В исследовании на пациентах было показано, что терапия эстрогенами потенциально может улучшить результаты лечения ВПЧ-ассоциированных неопластических заболеваний шейки матки. Все приведенные в обзоре исследования

также показывали, что более высокая экспрессия ER α (уровня эстрогена в клетках-мишенях) коррелирует с увеличением выживаемости пациентов с ВПЧ+ раком ротоглотки. Более того, экспрессия ER α при раке шейки матки предсказывает благоприятный прогноз, а потеря ER α усиливает инвазию рака шейки матки и прогрессирование рака. Кроме того, приводятся данные о том, что низкий уровень эстрогена у женщин в период менопаузы может быть связан с проблемами достоверности кольпоскопии, поскольку пациентки с гипоестрогеном могут имитировать незначительные изменения шейки матки. Более того, после длительного лечения у многих пациентов при контрольном обследовании результаты кольпоскопии были отрицательными.

Кроме того, эстроген использовался для лечения в сочетании с хирургическим вмешательством и другими методами лечения рака влагалища как с инфекцией ВПЧ, так и без нее. Высокие показатели регрессии и элиминации опухоли были обнаружены у пациенток, получавших интравагинальное введение эстрогена как отдельно, так и в сочетании с другими видами лечения. Также указывается, что женщины в ремиссии и в период выздоровления после многих гинекологических раковых заболеваний часто нуждаются в добавках эстрогена. Исследования показали, что выжившие после рака вульвы, влагалища и шейки матки могут принимать добавки эстрогена без риска рецидива заболевания.

Таким образом, можно считать, что применение КОК в сочетании с противовирусной терапией может быть перспективным направлением тактики и стратегии лечения заболеваний шейки матки. Блокируя звенья вирусного и гормонального канцерогенеза, как изолированно содержащие эстроген гормональные препараты, так и комбинированные препараты оказывают терапевтическое действие и повышают эффективность интерферонотерапии.

ВПЧ-ассоциированная патология проявляется самыми разнообразными формами.

О роли вируса папилломы человека в развитии плоскоклеточного рака гениталий у женщин в менопаузе говорится и в статье Алтаева А.А., Кулешова С.В. (Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», 19–21 мая 2016 г., Москва) [3].

Более 96% пациенток – это лица постменопаузального возраста, значительная часть которых – пациентки старше 70 лет, имеющие многочисленные сопутствующие заболевания. Наиболее часто поражаются большие половые губы, далее по частоте поражения следуют малые половые губы, значительно реже первичной локализацией являются клитор, уретра и промежность.

Доказано, что ведущим фактором в развитии плоскоклеточного рака в области гениталий и промежности у женщин является инфицирование вирусом папилломы человека. Частота выявления ВПЧ из клеток рака вульвы достигает 50%. Среди основных триггеров, ведущих к возникновению и быстрому прогрессированию заболевания у женщин, инфицированных ВПЧ, можно отметить возраст старше 50 лет, гипоестрогенные состояния, ожирение, сахарный диабет, прочие иммуносупрессивные состояния.

Авторы Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. в статье «ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии» описывают варианты поражений генитального тракта [2].

Клиническая классификация ВПЧ-ассоциированных поражений нижнего отдела гениталий включает следующее:

- 1) клинические формы (видимые невооруженным глазом): экзофитные кондиломы;
- 2) субклинические формы (невидимые невооруженным глазом, бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом, гистологическом исследовании):
 - плоские кондиломы (типичная структура с множественными койлоцитами);
 - малые формы (различные изменения многослойного плоского и метапластического эпителия с единичными койлоцитами);
 - инвертированные кондиломы с локализацией в криптах;
 - кондиломатозный цервицит и вагинит;
- 3) латентные формы (обнаружение ДНК ВПЧ молекулярными методами без морфологических признаков папилломавирусной инфекции – ПВИ);
- 4) цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) и РШМ;
- 5) интраэпителиальная неоплазия и рак другой локализации.

Могут наблюдаться также экстрагенитальные поражения.

В период менопаузы развитие экстрагенитальных форм ВПЧ тоже напрямую связано с уровнем эстрогена. От эстрогенов зависят: прочность костной ткани, хорошая память, уровень холестерина в крови, состояние кожи и многое другое. С резким снижением гормонального фона сразу же повышается риск появления папиллом и кератом. Кстати, в США после удаления данных кожных новообразований рекомендуется нормализовать гормональный фон с помощью ЗГТ. Также новейшие исследования доказывают, что снижение гормонального статуса может быть предпосылкой для развития доброкачественных, а впоследствии злокачественных новообразований на коже. Затрагиваются такие области, как уретра, промежность, область вокруг ануса, прямая кишка (наиболее часто встречается у людей, занимающихся восприимчивым анальным сексом), внутренний нос, рот и горло, веки.

Эстрогены оказывают значительное влияние на синтез коллагена и состояние соединительной ткани. С уменьшением их количества ткани теряют упругость, кожа истончается, появляются и углубляются морщины. При восполнении уровня эстрогенов качество кожи улучшается – да, имеющиеся морщинки не исчезнут, но перестанут углубляться, а появление новых замедлится. Под контролем эстрогенов проходит синтез мукополисахаридов и гиалуроновой кислоты. Применение эстрогенсодержащих препаратов помогает сохранить увлажненность кожи и слизистых. Эстрогены поддерживают функционирование и целостность рогового слоя кожи.

Поэтому в комплексной терапии поражений кожи на фоне ВПЧ в период естественной или вынужденной менопаузы рекомендуется использовать трансдермальный спрей Lenzetto® (Gedeon Richter Plt., Венгрия), содержащий 1,53 мг эстрадиола.

Иммунотерапия ВПЧ. В обзорной статье «Иммунологическое обоснование комплексной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени» [19] указывается, что любое инвазивное воздействие на местном уровне не означает подавление вирусной активности в организме. Необходимо проведение комплексной терапии, включающей деструкцию очагов и применение препарата с иммуностимулирующей и противовирусной активностью.

Так как состояние иммунной системы во многом определяет характер течения ВПЧ-инфекции, современный подход к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний предполагает применение противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

Противовирусная и иммуномодулирующая терапия способствует элиминации возбудителей и процессам эпителизации шейки матки, снижая частоту рецидивов и повышая эффективность деструктивной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Одним из современных и хорошо зарекомендовавших себя препаратов в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний является синтетический аналог инозина – инозин пранобекс.

Гроприносин – препарат, действующим веществом которого является инозин пранобекс, сочетает в себе противовирусное и иммуностимулирующее действие. Препарат представляет собой комплекс, содержащий инозин и ВД-диметиламино-2-пропанол в молярном соотношении 1:3. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов. Гроприносин приводит к устранению исходного дисбаланса цитокинов и нормализации уровней аутоантител, способствуя снижению вероятности персистенции ВПЧ и прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии, стимулирует биохимические процессы в макрофагах, увеличивает продукцию интерлейкинов, повышает синтез антител, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных клеток-киллеров. Препарат хорошо переносится, так как имеет низкую токсичность.

Препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 28 дней в виде монотерапии. При рецидивирующих остроконечных кондиломах – по 2 таблетки 3 раза в день либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с хирургическим лечением в течение 28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалами в 1 мес. При дисплазии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней; далее проводят 2–3 аналогичных курса с интервалом в 10–14 дней.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Арсенал контрацептивных препаратов и препаратов для заместительной гормональной терапии в гинекологии сегодня очень широк. Выбор препарата, даже с зарекомендованным терапевтическим эффектом, ни в коем случае не должен быть обезличенным: необходимо брать во внимание широкий спектр показаний, противопоказаний, учитывать генетические и конституциональные особенности, семейный анамнез, фенотип и психоэмоциональный фон женщины, и особенно подростка, приверженность пациента терапии. Лечащий врач должен обязательно понимать приоритеты женщины и первоочередность целей, которых старается достичь. Зачастую у молодых женщин косметические и дерматологические проблемы выходят на первое, более значимое место перед необходимостью простого регулирования менструального цикла, и это тоже надо учитывать. Выраженность клинического эффекта в первые месяцы приема, даже уменьшение или исчезновение не столь важных, на наш профессиональный взгляд, симптомов, как себорея, потливость, количество акне, могут сыграть ключевую роль в желании женщины продолжать лечение. Наличие контрацептивного эффекта дает ей дополнительную уверенность и наряду с лечебными эффектами препарата помогает в профилактике репродуктивных

нарушений, повышает ее шансы на здоровую запланированную беременность в последующем.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Andreeva E.N., Sheremet'eva E.V., Dedov I.I. *Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment: scientific and practical guide. 2nd ed., revised. and additional.* M.: Vidar-M. 2014; 56 p. (in Russian)
2. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. HPV-associated cervical diseases. Possibilities of complex therapy. *Gynecology*. 2017;№5.
3. Altaeva A.A., Kuleshova S.V. *National Congress "Oncology of the reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment", May 19–21, 2016, Moscow. M.: Kvazar, 194 p.*
4. Kuznecova I. Premenstrual disorders – possibilities of combination drugs with drospirenone. *StatusPraesens*. 2014;2(19):86–92. (in Russian)
5. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N., Mezhevitina E.A., Donnikov A.E. Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases. *Gynecology*. 2019;21(1):28–32. Available at: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190284>. (in Russian)
6. Dubrovina S.O., Ardintseva O.A., Krasilnikova L.V., Varicheva M.V., Afrikyan O.A. To the question about diagnostics, prevention and therapy of pathology of the cervix. *Gynecology*. 2018;20(5):33–36. Available at: https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.33-36. (in Russian)
7. Delwood Collins. Selectivity information on desogestrel. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol. 168, Issue 3, Part 2, 1993, pp. 1010–1016.
8. Dash G, Patil A, Kroumpouzou G, Galadari H, Gold M, Grabbe S, Goldust M. Hormonal Therapies in the Management of Acne Vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2022 Jun 1;21(6):618–623. doi: 10.36849/JDD.6494.
9. Zarochenceva N.V., Dzhidzhihiya L.K. Cervical intraepithelial neoplasia: a modern view of the problem and solutions. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2016;4:92–101. (in Russian)
10. Adamyan L.V., Apolikhina I.A., Artyumuk N.V., Ashrafyan L.A., Baranov I.I., Bayramova G.R. *Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix: clinical guidelines*. Moscow. 2020; 59 p. Available at: http://disuria.ru/_ld/10/1047_kr21N86N87M2.pdf. (in Russian)
11. Gizinger O.A., Radzinskij V.E. Human Papillomavirus: Pathogenesis and Correction of Immune Disturbances. *Doktor.Ru Gynecology*. 2021;118(6):80–86. Available at: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86>. (in Russian)
12. Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. HPV-associated genital diseases: current diagnosis and options. *Meditsinskij Sovet*. 2020;3:107–113. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-107-113>. (in Russian)
13. Le Guen M, Schantz C, Régnier-Loilier A, de La Rochebrochard E. Reasons for rejecting hormonal contraception in Western countries: A systematic review. *Soc Sci Med*. 2021 Sep;284:114247. doi: 10.1016/j.socscimed.2021.114247.
14. Fitzpatrick L, Mauer E, Chen CL. Oral contraceptives for acne treatment: US Dermatologists' knowledge, comfort, and prescribing practices. *Cutis*. 2017 Mar;99(3):195–201.
15. James CD, Morgan IM, Bristol ML. The Relationship between Estrogen-Related Signaling and Human Papillomavirus Positive Cancers. *Pathogens*. 2020 May 22;9(5):403. doi: 10.3390/pathogens9050403.
16. Watkins E.S. How the pill became a lifestyle drug: the pharmaceutical industry and birth control in the United States since 1960. *Am. J. Publ. Health*, 102 (2012), pp. 14621472, 10.2105/AJPH.2012.300706
17. Lasek W., Janyst M., Wolny R., Zapala Ł., Bocian K., Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm*. 65 (2015) 171–180. DOI: 10.1515/acph-2015-0015
18. Elizabeth A. Kissling. No Justice, No Pill/Know (Reproductive) Justice, Know the Pill. *Women's Reproductive Health*, Volume 3, 2016; Issue 2.
19. *Official website of the Federal State Statistics Service*. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/ZDOR/Sdp2013.Bfs.Publisher/index.html (accessed 15.12.2014).
20. Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Gritsenko I.A., Skladanovskaya T.V., Shishimorova S.G. Immunological substantiation of complex therapy in patients with mild HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia. *Meditsinskij Sovet*. 2022;16(5):118–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-118-127>. (in Russian)
21. Radzinskij V.E. *Obstetric aggression*. M., 2011; 688 p. (in Russian)
22. Radzinskij V.E., Hamoshina M.B., Abdullaeva R.G., Radzinskaya E.V. Hormonal contraception in adolescents and young women. *Farmateka*. 2009;1(171):10–16. (in Russian)
23. Radzinskij V.E., Hamoshina M.B., Lebedeva M.G., Arhipova M.P. Teenage girls of the Russian Federation: modern trends in the formation of reproductive potential. *Sib. med. zhurn. (Tomsk)*. 2010;25(4):41–44. (in Russian)
24. Radzinskij V.E., Orazmuradov A.A. (eds). *Early pregnancy. 2nd ed., rev. and additional.* M.: StatusPraesens. 2009; 480 p. (in Russian)
25. Tulupova M.S., Hamoshina M.B., Kalendzhyan A.S., Chotchaeva A.I. Gynecological morbidity and reproductive losses in Russia in the first decade of the 21st century. *Vestn. RUDN*. 2011;5:280–283. (in Russian)
26. Unanyan A.L., Rudneva O.D. *Hyperandrogenism syndrome in the practice of a gynecologist*. M.: StatusPraesens, 2014; 20 p. (in Russian)
27. Uvarova E.V. *Physiology and pathology of the corpus luteum during puberty. Gestagens from puberty to menopause in women*. M., 2008. (in Russian)
28. Uvarova E.V. *Pediatric and adolescent gynecology: A guide for doctors*. M.: Littera. 2008; 384 p. (in Russian)
29. Fuchs A., Matonóg A., Sieradzka P., Pilarska J., Hauzer A., Czech I., Droszol-Cop A. Anti-androgenic therapy in young patients and its impact on intensity of hirsutism, acne, menstrual pain intensity and sexuality – a preliminary study. *Ginekol Pol*. 2019;90(9):520–526. doi: 10.5603/GP.2019.0091.
30. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014 Nov;41(11):660–4. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000193.
31. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri S.R. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*. 2017;40:80–85.
32. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer*. 2017;141:664–670. doi: 10.1002/ijc.30716.
33. Kang S.D., Chatterjee S., Alam S., Salzberg A.C., Milici J., van der Burg S.H., Meyers C. Effect of Productive Human Papillomavirus 16 Infection on Global Gene Expression in Cervical Epithelium. *J. Virol*. 2018;92. doi: 10.1128/JVI.01261-18.
34. McLaughlin-Drubin M.E., Meyers C. Evidence for the coexistence of two genital HPV types within the same host cell in vitro. *Virology*. 2004;321:173–180. doi: 10.1016/j.virol.2003.12.019.
35. McLaughlin-Drubin M.E., Münger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses. *Virus Res*. 2009;143:195–208. doi: 10.1016/j.virusres.2009.06.008.

36. McLaughlin-Drubin M.E., Meyers J., Munger K. Cancer associated human papillomaviruses. *Curr. Opin. Virol.* 2012;2:459–466. doi: 10.1016/j.coviro.2012.05.004.
37. McBride A.A., Münzer K. Expert Views on HPV Infection. *Viruses*. 2018;10:94. doi: 10.3390/v10020094.
38. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – A brief historical account. *Virology*. 2009;384:260–265. doi: 10.1016/j.virol.2008.11.046.
39. Psyrri A., DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2008;5:24–31. doi: 10.1038/ncponc0984.
40. Huh W.K., Joura E.A., Giuliano A.R., Iversen O.-E., de Andrade R.P., Ault K.A., Bartholomew D., Cestero R.M., Fedrizzi E.N., Hirschberg A.L. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: A randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390:2143–2159. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31821-4.
41. Kavanagh K., Pollock K.G., Cuschieri K., Palmer T., Cameron R.L., Watt C., Bhatia R., Moore C., Cubie H., Cruickshank M. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: A 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect. Dis.* 2017;17:1293–1302. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30468-1.
42. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. International Agency for Research on Cancer; Lyon, France: 2007. Human Papillomavirus (HPV) Infection.
43. Graham S.V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: A comprehensive review. *Clin. Sci.* 2017;131:2201–2221. doi: 10.1042/CS20160786.
44. Savel'yeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Manukhin I.B., Radzinsky V.E., ed. *Ginekologiya. National guideline. 2nd ed.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017; 1048 p. (in Russian).
45. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception with Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016 Nov 1;73(11):1154–1162. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2387. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):764.
46. Management of acne vulgaris and hirsutism in women of reproductive and late reproductive age. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(1):1–4. doi: 10.5114/pm.2018.74895.
47. Randall V.A. Androgens and hair growth. *Dermatol Ther.* 2008;21(5):314–328. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.00214.x.
48. Ceruti J.M., Leirós G.J., Balaña M.E. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;465:122–133. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.009.
49. Schramm G.A.K., Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception*. 2011;84(4):390–401. doi: 10.1016/j.contraception.2011.03.024.
50. Jaisamrarn U., Santibenchakul S. A comparison of combined oral contraceptives containing chlormadinone acetate versus drospirenone for the treatment of acne and dysmenorrhea: a randomized trial. *Contracept Reprod Med.* 2018;3:5. doi: 10.1186/s40834-018-0058-9.
51. Bezemer I.D., Smits E., Penning-van Beest F.J.A. Thrombotic risk minimization for Diane-35 and generics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(11):1411–1417. doi: 10.1002/pds.4319.
52. Chandra A., Rho A.Mi., Jeong K. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(1):111–117. doi: 10.5468/ogs.2018.61.1.111.
53. Andres M.D., Lopes L.A., Baracat E.C. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(3):523–529. doi: 10.1007/s00404-015-3681-6.
54. Plu-Bureau G., Hugon-Rodin J., Raccah-Tebeka B. Hormonal contraception and vascular risk. *Rev Prat.* 2018;68(4):394–400.
55. Lemezi B.G., Berisha V.L., Pupovci H.L. Grading of hirsutism based on the Ferriman-Gallwey scoring system in Kosovar women. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(6):631–635. doi: 10.5114/ada.2018.77615.
56. Tay C.T., Teede H.J., Hill B. Increased prevalence of eating disorders, low self-esteem, and psychological distress in women with polycystic ovary syndrome: a community-based cohort study. *Fertil Steril.* 2019;112(2):353–361. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.027.
57. Amiri M., Bidhendi Yarandi R., Nahidi F. The relationship between clinical and biochemical characteristics and quality of life in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2019;90(1):129–137.
58. Alexiou E., Hatzigelaki E., Pergialiotis V. Hyperandrogenemia in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and association with body mass index. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2017;29(3):105–111. doi: 10.1515/hmbci-2016-0047.
59. Rosenfield R.L., Mortensen M., Wroblewski K. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3138–3146. doi: 10.1093/humrep/der291.
60. *Reasons for rejecting hormonal contraception in Western countries: A systematic review. Social Science & Medicine*. Vol. 284;2021.
61. Georgopoulos N.A., Papadakis E., Armeni A.K. Elevated serum androstenedione is associated with a more severe phenotype in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones (Athens)*. 2014;13(2):213–221. doi: 10.1007/BF03401335.
62. Scherthanner-Reiter M.H., Baumgartner-Parzer S., Egarter H.C. Influence of Genotype and Hyperandrogenism on Sexual Function in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Sex Med.* 2019. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.07.009.
63. Caruso S., Rugolo S., Agnello C. Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate. *J Sex Med.* 2009;6(12):3376–3384. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01529.x.
64. Scherthanner-Reiter M.H., Baumgartner-Parzer S., Egarter H.C. Influence of Genotype and Hyperandrogenism on Sexual Function in Women, *Journal of Sexual Medicine* 16(10). DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.07.009
65. Matteson K.A., Raker C.A., Clark M.A., Frick K.D. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical Expenditures Panel Survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013;22(11):959–65.
66. ACOG Committee Opinion: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol.* 2018.
67. Shah D.K., Missmer S.A. Scientific investigation of Endometriosis in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24:18.
68. Schindler A.E. Progesterational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*. 2009;65(Suppl 1):S3–S11.
69. Sinai N., Plumb K., Cotton L. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extend of disease. *Fertil Steril.* 2008;89:538.
70. Sandoğan E. Endometriosis in teenagers Womens Health (Lond Engl). 2015.
71. Smith R.P. *Managing dysmenorrhea, Contemporary OB/GYN*, 2015.
72. Kim S.A., Kim S.J., Um M.J. Effects of dienogest for dysmenorrhea associated with endometriosis. *Gynecological Endocrinology*. 2016;suppl. 1(32):108.
73. Seo J.W., Lee D.Y., Yoon B.K., Choi D. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;212:9–12.
74. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health*. 2015;7:393–401.
75. Watkins D.C. Qualitative research: The importance of conducting research that doesn't "count". *Health Promotion Practice*. 2012;13(2):153–158.