

## АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ

**Борьба с туберкулезом — общая задача фтизиатров и терапевтов** ..... 6

## THE LANCET

**Интенсивное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности при использовании симвастатина в дозе 80 мг в сравнении с 20 мг 1 раз в сутки у 12 064 лиц, перенесших инфаркт миокарда: двойное слепое рандомизированное исследование** ..... 12

**НОВОСТИ** ..... 20

## ОБЗОР

**Скрининг в онкологии: сучасний стан проблеми. Частина 2** ..... 22

I.M. Пдзинська, Л.О. Луганська

## СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ: ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

**Иородное тело в трахее** ..... 27

M.M. Рудаков

## МЕДИЦИНА ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ

**Доказовая медицина та епідеміологія хронічних неінфекційних захворювань: види ризику, його фактори та маркери, оцінювання та редукція** ..... 28

B.Ф. Москаленко, О.Г. Пузанова

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

**Новые возможности лабораторной диагностики гиперандрогенных состояний у женщин** ..... 36

Г.Ф. Рощина

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРАКТИКУМ

**Фармакокинетика и фармакодинамика активатора рецепторов эритропоетина длительного действия при внутривенном и подкожном введении у пациентов с хронической болезнью почек** ..... 40

Iain C. Macdougall, Richard Robson, Sylvie Opatna, Xavier Llogier, Anne Pannier, Paul Jordan, Frank C. Dougherty, Bruno Reigner

**Выбор антибиотика для эмпирической терапии инфекционных заболеваний дыхательных путей в амбулаторной практике** ..... 47

T.Я. Чурсина, К.А. Михалева

**Связь между вызванным бета-адреноблокаторами снижением частоты сердечных сокращений и кардиопротекцией при артериальной гипертензии** ..... 51

Sripal Bangalore, Sabrina Sawhney, Franz H. Messerli

**Комментарии к статье** ..... 58

**Атенолол — «пятое колесо в телеге» бета-адреноблокады?** ..... 66

Л.Л. Сидорова

**Заболееваемость и смертность при комбинированной терапии в сравнении с монотерапией: post-hoc-анализ исследования Systolic Hypertension in Europe** ..... 69

L. Thijs, T. Richart, P.W. de Leeuw, T. Kuznetsova, T. Grodzicki, K. Kawecka-Jaszcz, E. O'Brien, J. Redon, W.H. Birkenhger, R. Fagard, J.A. Staessen

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ В ТАБЛИЦАХ

**Сэнфордский справочник по антимикробной терапии 2010 г.** ..... 80

D.N. Gilbert, R.C. Moellering, G.M. Eliopoulos, H.F. Chambers, M.S. Saag

**КОРПОРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ** ..... 87

## ПАМ'ЯТКА БОЛЬНОМУ

**Що потрібно знати про онкологічні захворювання** ..... 102

**ДОСКА ОБЪЯВЛЕНИЙ** ..... 104

## ИСТОКИ

**Темы медицины в иконографии и летописной миниатюре** ..... 107

E.B. Солейко, Л.П. Солейко

## Шеф-редактор

K.M. Амосова

## Редакційна колегія

О.Я. Бабак  
І.Г. Березняков  
О.Є. Бобров  
Ж.І. Возіанова  
Н.Б. Губергриць  
О.Я. Дзюблик  
Г.В. Дзюк  
О.Й. Жарінов  
Д.І. Заболотний  
І.А. Зупанець  
Д.Д. Іванов  
В.М. Коваленко  
О.А. Коваль

В.Г. Майданик  
Б.М. Маньковський  
Н.О. Марута  
В.Г. Мішалов  
Т.С. Міщенко  
Ю.В. Мітін  
В.Г. Передерій  
В.І. Степаненко  
В.К. Ташук  
В.В. Чоп'як  
Н.В. Харченко  
Я.В. Шпарик  
Н.М. Шуба  
О.Б. Яременко

## Виконавчий редактор

Н.М. Сидорова  
(synpp@umb.com.ua)

## Науковий редактор

Л.Л. Сидорова  
(lly@umb.com.ua)

## Дизайн та верстка

Ю.І. Мисливець  
С.І. Мисливець

## Редактор відділу

корпоративної інформації  
О.А. Макаренок

## Випусковий редактор

Л.П. Завальна

## Літературний редактор

І.Л. Златоус  
Коректор  
Т.В. Макарчук

## Інтернет-портал Therapia.ua

Науковий редактор

С.А. Карпіловська

## Поштова адреса редакції:

03067, Київ, а/с 13

«Український медичний вісник»

## Адреса редакції:

03142, Київ, вул. Кржижановського, 4,  
тел./факс: 0 (44) 498-06-74

## Засновник

ТОВ «Український медичний вісник»

## Видавець

ТОВ «Український медичний вісник»  
01024, м. Київ, вул. Богомольця, 6, офіс 20,  
тел.: 0 (44) 498-06-73

## Генеральний директор

С.А. Савич

## Директор видавництва

О.О. Курдюк

## Свідоцтво про реєстрацію

КВ № 10763 від 20.12.2005

## Директор з маркетингу та продаж

Христина Залевська

## Менеджер з роботи з ключовими клієнтами

Віктор Литвиненко

## Відділ передплати та реалізації

## видавничої продукції

Ірина Кайгородова

Юлія Лельотко

Тел.: +38 (044) 498-06-73, e-mail: trade@ums.kiev.ua,

leletko@umb.com.ua

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій. Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, російською). Редакція залишає за собою право редагувати надані матеріали. Повне або часткове відтворення опублікованих матеріалів здійснювати лише за згодою редакції. При використанні матеріалів посилання на «Український медичний вісник» є обов'язковим. Відповідальність за зміст рекламних публікацій несе рекламодавець.

## Символом ® позначені матеріали,

що публікуються на правах реклами

Передплатний індекс: 94939

## Кольороподіл та друк:

ТОВ «ВКФ Триада»

Київ

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 10,4

Підписано до друку: 15.04.2011

Замовлення № 1339

Наклад прим. 40 000

Ціна договірна

© ТОВ «Український медичний вісник», 2011

# Новые возможности лабораторной диагностики гиперандрогенных состояний у женщин

Г.Ф. Рощина, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

Проблема гиперандрогении у женщин имеет несколько уровней реализации. Нарушение регуляции в системе гипоталамус–гипофиз–надпочечник–яичники приводит к соответствующим гормональным нарушениям, при этом имеются четкие клинические проявления, такие как нарушение менструальной и репродуктивной функции, изменение внешнего облика, обусловленное воздействием повышенного уровня андрогенов на кожу и ее дериваты (себорейное акне, гирсутизм, ломкость волос, алопеция). Совершенствование знаний о возможностях современной диагностики данной патологии у женщин даст возможность проводить активную адекватную терапию, осуществлять контроль во время лечения и рекомендовать оптимальные сроки для реализации репродуктивной функции.

Сегодня врачи владеют необходимыми знаниями о синтезе андрогенов в организме женщины (рис. 1) и четко дифференцируют источник их эндогенного синтеза. Соответственно, разделяют яичниковую гиперандрогению, которую трактуют как синдром склерополикистозных яичников (ССПКЯ), и надпочечниковую гиперандрогению, которая встречается при гиперплазии коры надпочечников (ГКН).

Достаточно точно отражает ситуацию баланса андрогенов в женском организме следующее высказывание: «Андрогены — необходимое зло в организме женщины».

В гормонально сбалансированном женском организме андрогены являются предшественниками эстрогенов, формируют либидо (особенно в предовуляторный период).

При дисбалансе продукции андрогенов наблюдается:

- Нарушение функции репродуктивной системы за счет нарушения фолликулогенеза, кистозной дегенерации яичников, отсутствия овуляции и дефицита прогестерона.
- Гиперплазия эндометрия, особенно при наличии метаболических нарушений.
- Метаболические нарушения: нарушение углеводного обмена, дислипидемия и ожирение.
- Выраженные косметические проблемы — себорейное акне, гирсутизм, алопеция.

С продолжительной гиперандрогенией, особенно при наличии метаболического синдрома, ассоциирован риск развития рака матки, сахарного диабета 2-го типа (повышение риска в 7 раз), сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда (в 7,4 раза), артериальной гипертензии (в 4 раза) [10].

Кроме повышения уровня продукции андрогенов как таковых, значение также имеют естественные факторы блокады их активности, к которым относят специфический глобулин — глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС). Связь андрогенов с этим глобулином дает возможность снизить уровень свободного тестостерона ( $T_{св}$ ) и, следовательно, биологические эффекты в андрогенчувствительных структурах даже при наличии высокой концентрации общего тестостерона ( $T_{общ}$ ).

Снижение продукции ГСПС в печени и повышение концентрации свободной фракции андрогенов встречается при гиперандрогении, гипеоэстрогении и практически всегда сопровождает ССПКЯ.

Под действием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы  $T_{св}$  превращается в самый активный андроген — дигидротестостерон (ДГТ), и именно он, взаимодействуя с рецепторами сальноволосного фолликула, вызывает усиление выработки кожного сала, закупорку выводного протока сальной железы (комедоны) с последующим инфицированием и развитием акне, или угревой болезни. Этот андроген инициирует развитие стержневых волос (гирсутизм) в андрогенчувствительных областях тела женщины (рис. 2) либо потерю волос на волосистой части головы (алопеция). Степень развития гирсутизма можно оценить по шкале Ферримана – Галвея либо используя классификацию степени тяжести гирсутизма [1].

Необходимо отметить, что при наличии акне в большинстве случаев уровень андрогенов в крови определяют в пределах нормы, но отмечают снижение уровня ГСПС. Считается также [8, 9], что существует гиперчувствительность сальных желез к андрогенам, и, возможно, это обусловлено более активным функционированием андрогенных рецепторов либо повышением активности 5 $\alpha$ -редуктазы. Маркером повышения активности 5 $\alpha$ -редуктазы является метаболит ДГТ — андростендиол глюкуронид (3-альфа -Диол G) [4].

При лечении андрогензависимых кожных нарушений периферическая блокада андрогенных рецепторов имеет более важное значение и клинически более эффективна, чем снижение уровня циркулирующих андрогенов [10–13], и дает возможность пациентке удостовериться в правильности проводимой терапии.

В клинической практике для формулировки диагноза ССПКЯ используют критерии диагностики, утвержденные на Европейской конференции по ССПКЯ (Роттердам, 2003),

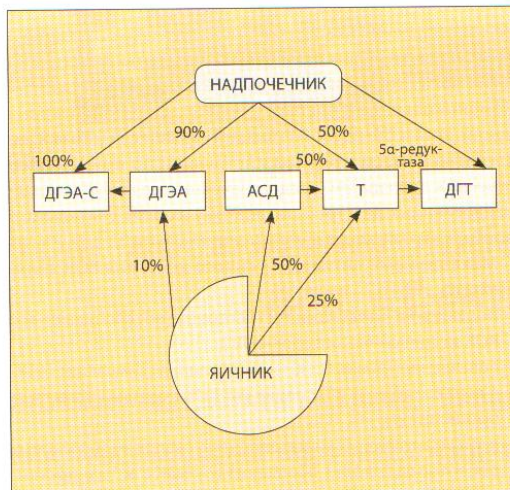


Рис. 1. Синтез андрогенов в женском организме

а затем подтвержденные на Всемирном симпозиуме по ССПКЯ (Анталия, 2003).

- Констатация нарушения менструального цикла — олигоменорея и/или ановуляция.
- Гиперандрогения — клинические и/или биохимические проявления [4]:
  - определение источника андрогенов: дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), 17-оксипрогестерон, индекс свободного тестостерона (ИСТ), который отражает количество активного тестостерона в организме и позволяет оценить уровень общего тестостерона и ГСПС;
  - определение уровня гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина) и гонадотропного индекса — ЛГ/ФСГ;
  - определение уровня эстрогенов;
  - определение уровня ДГТ, 3-альфа-Диол G, которые отражают периферический метаболизм андрогенов.
- УЗД — выявление поликистозных изменений в яичниках.

**Исключить:**

- патологию щитовидной железы (определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ);
- гиперпролактинемия (определение уровня пролактина);
- надпочечниковую гиперандрогению (определение уровня дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), 17-оксипрогестерона);
- андрогенпродуцирующую опухоль (характеризуется чрезвычайно высоким уровнем андрогенов).

На этом же симпозиуме были утверждены ультразвуковые критерии диагностики ССПКЯ: более 10 фолликулов размером 2–9 мм в каждом яичнике и/или увеличение размера яичника до 10 см<sup>3</sup> и более.

Большой интерес в последнее время вызывает возможность определения антимюллерового гормона (АМГ) как показателя работы яичников [4].

На разных стадиях развития фолликулов можно четко выделить уровень продукции в них АМГ:

- примордиальные — отсутствие АМГ;

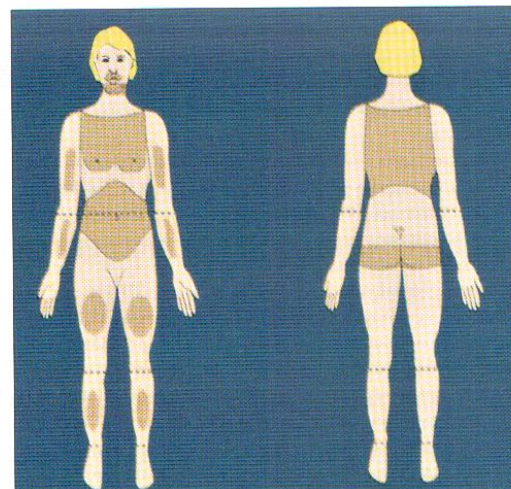


Рис. 2. Гирсутизм: андрогензависимые зоны (зоны оволосения) у женщин

- первичные — слабая секреция АМГ гранулезными клетками;
- вторичные — выраженная секреция АМГ гранулезными клетками;
- большие антральные (4–8 мм) — максимальная секреция АМГ гранулезными клетками.

Уровень АМГ коррелирует с числом антральных фолликулов и с возрастом, на основании чего можно оценить овариальный резерв. Уровень АМГ не зависит от фазы менструального цикла, отражает созревание фолликулов в женском организме, позволяет оценить мужскую половую функцию в любом возрасте, помогает в дифференциальной диагностике крипторхизма, анорхизма и интерсексуальных состояний.

Показания к определению АМГ:

- установление пола (адреногенитальный синдром (АГС), наличие тестикулярной ткани);
- снижение овариального резерва (по данным УЗИ) при нарушении менструального цикла;
- ССПКЯ;
- перименопауза;
- синдром преждевременного истощения яичников;
- гранулезоклеточный рак яичника;
- состояние после химиотерапии;
- состояние после трансплантации ткани яичника.

Уровень АМГ при ССПКЯ повышается за счет продукции его незрелыми, атретическими фолликулами. Определение АМГ дает возможность оценить тяжесть овариальных нарушений при ССПКЯ и контролировать качество лечебного процесса.

Исследование и трактовка показателей АМГ применяется при многих состояниях. Скрининговое обследование больных с бесплодием позволяет прогнозировать эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). При уровне АМГ менее 1,0 нг/мл целесообразно предупредить пациентку о низкой эффективности применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и возможном использовании ооцитов донора.

Важным является исследование АМГ при диагностике и мониторинге лечения гранулезоклеточного рака яичника: в этом случае отмечается высокий уровень АМГ за счет про-

дукции опухолевыми гранулезными клетками, повышение его уровня в динамике свидетельствует о прогрессирующей функции.

АМГ — идеальный показатель при оценке наступления менопаузы:

- концентрация снижается за 4 года до наступления менопаузы, оценивать показатель — в возрасте после 40 лет;
- концентрация АМГ снижается раньше, чем концентрация давно используемых маркеров предстоящей менопаузы — ингибин В, Е<sub>2</sub> и ФСГ.

Следует отметить, что пациентки с ССПКЯ вступают в период менопаузы позднее, чем их сверстницы. Это обусловлено меньшим расходом овариального резерва на фоне олигоменореи и ановуляторных циклов [5].

Завершив оценку анamnестических и физикальных данных, а также гормональных нарушений у пациентки с ССПКЯ, необходимо уделить внимание и метаболическим нарушениям как инициирующим, способным поддерживать и усугублять процессы, связанные с гиперандрогенией в организме.

При наличии метаболических изменений у пациентки с ССПКЯ определяют индекс массы тела (G. Brey, 1978) для диагностики ожирения, а также степень и тип ожирения по соотношению объем талии/объем бедер. Для гиперандрогении, ССПКЯ характерно наличие абдоминального (висцерального, или андройдного) ожирения. Необходимо отметить, что уровень лептина (пептидный гормон, вырабатываемый в жировой ткани) прямо пропорционально зависит от объема жировой ткани [5]. Снижение массы тела, уменьшение объема жировой ткани приводит к существенному снижению уровня лептина. Общеизвестно, что снижение массы тела отражается на характеристике менструального цикла — возможно самостоятельное восстановление двухфазного овуляторного цикла [3].

Проверяют также многие параметры гомеостаза, изменяющиеся при метаболических нарушениях [4]. Например:

- уровень глюкозы натощак, С-пептид, лептин, проводят глюкозотолерантный тест, измеряют индекс НОМА;
- биохимические показатели, такие как показатели функции печени, липидограмма, коагулограмма, имеют прямое отношение к общим метаболическим нарушениям.

Дополнительно по показателям проводят инструментальное исследование области турецкого седла, дексаметазоновую пробу, определяют уровень кортизола в суточной моче.

#### Лечебные аспекты и рекомендации относительно наступления беременности

Решение всего комплекса перечисленных выше проблем, возникающих при диагностике и лечении гиперандрогенных состояний у женщин, — это кропотливый и длительный процесс. Ведущее место в коррекции этих состояний занимают современные комбинированные оральные контрацептивы (КОК), такие как донаторы эстрогенного и гестагенного компонентов [6, 7, 13]. Пациенткам с признаками гиперандрогении целесообразно рекомендовать гормональные контрацептивы, содержащие гестаген с антиандрогенными свойствами [9–13]. В значительной степени такими свойствами обладают препараты, в состав которых входят производные природного прогестерона — ципротерона ацетат и хлормадина ацетат. Они не только подавляют продукцию андрогенов, но и оказывают выраженное локальное антиандрогенное действие. Целью их назначения при

гиперандрогении является торможение секреции гонадотропинов и овуляции, подавление выработки эндогенных яичниковых гормонов в целом и андрогенов в частности. Комбинированный препарат, содержащий ципротерона ацетат, хотя и обладает контрацептивными свойствами, но согласно пересмотренной инструкции по применению отнесен к препаратам, предназначенным для лечения гиперандрогенных расстройств, поэтому в целях длительного применения как контрацептив неприемлем [13].

#### Механизмами антиандрогенного действия КОК являются [10, 13]:

- подавление продукции тестостерона (обеспечивают все КОК за счет снижения уровня ЛГ);
- повышение уровня ГСПС — эстрогенная стимуляция ГСПС в печени (эффект обеспечивают КОК с антиандрогенным прогестином);
- прямое антиандрогенное действие — блок андрогеновых рецепторов (эффект обеспечивают КОК с антиандрогенным прогестином);
- снижение активности 5 $\alpha$ -редуктазы (эффект обеспечивают КОК с антиандрогенным прогестином);

**Контроль эффективности проводимого лечения** — это оценка динамики лабораторных показателей на фоне проводимой терапии. Осуществляют контроль гормональных и метаболических параметров в зависимости от их первоначальных нарушений [4].

#### Рекомендации относительно восстановления репродуктивной функции [1, 2, 9, 12]:

- Нормализация менструального цикла.
  - Восстановление нормальной взаимосвязи в системе гипоталамус–гипофиз–надпочечники–яичники: нормализация уровней ЛГ, ФСГ, андрогенов и пролактина.
  - Нормализация веса, восстановление чувствительности тканей к инсулину, нормализация уровня глюкозы крови.
- Таким образом, гиперандрогения у женщин — состояние, которое благодаря комплексным исследованиям в современных лабораториях в настоящее время можно качественно диагностировать и эффективно лечить не только с помощью новых контрацептивных препаратов с антиандрогенным эффектом, но и коррекцией метаболических нарушений.

#### Литература

1. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилевич, М.А. Геворкян. — Медицинское информационное агентство, 2001. — 256 с.
2. Прилесская В.Н. Клинические аспекты применения оральных контрацептивов с антиандрогенным эффектом / В.Н. Прилесская, Н.Н. Шулятьева // Гинекология. — 2005. — № 2 (7). — С. 112–114.
3. Руководство по контрацепции / под ред. В.Н. Прилесской. — МЕДпресс-информ, 2006. — 400 с.
4. Систематизированная программа лабораторного обследования «Гиперандрогения». — МЛ «Диал». — 2010.
5. Balen Adam. The management of infertility. ECHRE Campus Cours. 26–27 may 2010. Kiev, Ukraine.
6. Benagiano G., Bastianelli C., Farris M. Hormonal Contraception: present and future. Drug Tod. 2008; 44 (12): 905–23.
7. Feldman E. Contraceptive care for the adolescent. Prim. Care. 2006; 33: 405–31.
8. Fruzzetti F., Bersi C., Oarrini D. et al. Treatment of hirsutism: comparison between different antiandrogens with central and peripheral effects. Fertil Steril. — 1999. — Vol. 71. — P. 445–451.
9. Kercher M., Reuther T., Bayrhamma L., Schramm G. Effects of an Oral Contraceptive containing chlormadione and ethinylestradiol on acne skin of women of different age groups. Clin Drug Invest. — 2008; 28(11): 703–11.
10. Schramm G., Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties. Contraception. 2003; 67: 305–12.
11. Schramm G., Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadione acetate-containing oral contraceptive. The contraceptive Switch Study. Contraception. — 2007; 76: 84–90.
12. Spona J., Binder N., Hoschen K., Feichtinger W. Contraceptive efficacy and safety of a low dose oral contraceptive, Belara, over three medication cycles. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. — 2008; 13(1): 39–48.
13. Raudrant D., Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. Drugs 2003; 63: 463–92.