

УДК 618.11-004:616.432

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КОНСЕРВАТИВНОЙ
КОРРЕКЦИИ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ**

Р.П. Мириманова, Н.Б. Абгарян, А.М. Тамазян, К.А. Тохунц,
Л.Г. Айвазян

*/Институт хирургии им.А.Л.Микаеляна МЗ РА, отделение оперативной репродуктологической/
375052 Ереван, Асратяна, 9*

Ключевые слова: поликистозные яичники, синтетические эстроген-гестагенные препараты; агонисты - Гн-РГ; прогестагены последнего поколения

Болезнь поликистозных яичников (БПКЯ) — многофакторная патология, возможно, генетически детерминированная, в патогенезе которой участвуют центральные механизмы гонадотропной функции яичников, местные яичниковые факторы, экстраовариальные эндокринные и метаболические нарушения, определяющие клиническую симптоматику и морфологические изменения яичников [1-4].

Несмотря на многочисленные изыскания в области этиопатогенеза, методов диагностики и лечения, полного представления об этой гетерогенной патологии нет. Консервативные методы лечения, в частности коррекция менструальной функции, представлены многообразием гормональных препаратов, которые до сегодняшнего дня не получили должной оценки.

В этой связи представляет интерес определение степени эффективности применения различных гормональных препаратов при консервативном лечении больных ПКЯ.

Материал и методы

Сравнительный анализ результатов консервативного лечения проводился у 123 больных ПКЯ (18-36 лет), которым назначались антигирсутные препараты (I группа — 54 женщины), синтетические эстроген-гестагенные препараты (II группа — 32 женщины), прогестагены нового поколения (ПНП) (III группа — 28 больных) и аналоги Гн-РГ (IV группа — 9 больных).

Препаратами выбора являлись: Diane-35 (2 мг ципротеронацетата и 0,035 мг этинилэстрадиола), нон-овлон, фемоден, силест, климен с минимальным содержанием количества эстрогенов (этинилэстрадиол 0,03 мг и эстрадиолвалерат 0,03 мг) и производные прогестерона — гестоден (0,075 мг), норгестимат (25 мг) и ципротерон-ацетат (0,75 мг), а из аналогов — Гн-РГ (использовали Zoladex — 3,6 мг).

Критерии оценки — клинические данные, показатели гормонального исследования, характеристики белкового и углеводного обмена, изученные до начала лечения (фоновые данные), в первый год, через 2-3 года и спустя 5 лет. Показатели гормонального профиля — содержание в плазме крови ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Е₂, Р, Т на 6-7-й день от последнего маточного кровотечения определялись иммуноферментным методом с тест-наборами.

При изучении основных показателей белкового и липидного обменов в крови использовались современные ферментативные, спектрофотометрические и нефелометрические методы с использованием коммерческих наборов.

Результаты и обсуждение

После установления диагноза БПКЯ назначался Diane-35 по общепринятой схеме: 6-9 месяцев подряд или два раза по 6 циклов с перерывом в 3 месяца. Механизм дейст-

вия этого препарата основан на подавлении гонадотропной секреции и блокаде рецепторов андрогенов в ткани-мишени.

В I клинической группе при приеме Diane-35 менструальный цикл был клинически регулярным в 86,9% случаев. После отмены препарата в 48% случаев сразу же начались нарушения. На фоне ребаунд-эффекта среди живущих половой жизнью в 12,5% случаев (17 из 54) наступила беременность, которая только у 4 была доношена. Антигирсутный эффект у 62% больных проявлялся уже на 3-м месяце приема препарата и сохранялся в течение 9–11 месяцев у 36% женщин.

Гормональные параметры в течение первого года от начала приема препарата характеризуются незначительным снижением ЛГ ($-22,7\%$) и ФСГ ($-10,5\%$) при постоянно сохраняющемся высоким индексе ЛГ/ФСГ. Специфичным для этой группы женщин являлось возрастание уровня ПРЛ, который в динамике составлял в среднем $712,5 \pm 40,3$ мкУЛ/мл, превышая таким образом показатели нормы на 149%. Стероидные гормоны E_2 и Р претерпевали как качественные, так и фазовые изменения. Однако они настолько незначительны, что считать их как восстановление овуляторного цикла не представляется возможным. В первый год приема Diane-35 достоверно ($p < 0,05$) менялась секреция тестостерона ($0,96 \pm 0,08$ против $1,14 \pm 0,07$ мг/мл), однако уже через год все показатели возвращались к исходным величинам.

Основные параметры белкового обмена в первый год лечения характеризовались незначительным повышением уровня общего белка ($+3,9\%$), альбуминов ($+10,8\%$), соотношения А/ОБ ($+7,1\%$), снижением активности АсАТ ($-4,8\%$), индекса АсАТ/АлАТ ($-9,1\%$) и величины тимоловой пробы ($-4,2\%$). Через 2–3 года, а затем и через 5 лет содержание изученных ингредиентов возвращалось к исходному состоянию.

Изменения в липидном спектре характеризовались снижением содержания общего холестерина на 16,9% ($p > 0,05$), ЛПНП — на 17,5%, общих липидов — на 12,4%, β -липопротеидов и триглицеридов — на 18,3 и 14,1% соответственно. Соотношения же ЛПНП/ХОбщ., БЛП/ЛОбщ., ТГ/ЛОбщ. при этом не изменялись. Последнее обстоятельство указывает на тот факт, что проводимое лечение не затрагивает глубинных, интимных механизмов нарушенного обмена и поэтому соотношения ингредиентов липидного обмена оставались на исходном уровне. В отдаленные сроки (через 2–3 года и более 5 лет) все изучаемые параметры возвращались к исходному уровню.

Во II клинической группе больным назначались синтетические эстроген-гестагенные препараты (производные 19-нортестостерона) по общепринятой схеме.

Общая клиническая положительная характеристика определялась регулярным менструальным циклом только во время приема препарата. К отрицательным характеристикам относили продолжавшиеся нарушения, прогрессирующий гирсутизм и нарастание массы тела после отмены препарата.

Анализ гормональных критериев у женщин этой группы в первый год проявлялся незначительным снижением уровня ЛГ и повышением ФСГ ($5,23 \pm 0,46$ при исходной величине $4,58 \pm 0,3$ мкУЛ/мл). На 2–3-й год эта динамика сохранялась только у 20% женщин. В остальных случаях отмечалось значительное увеличение лютропина и снижение фоллитропина, что увеличило индекс ЛГ/ФСГ почти в 300 раз и способствовало увеличению секреции ПРЛ. Со стороны половых стероидов E_2 и Р значительных изменений не выявлялось, в то время как секреция тестостерона и андростендиона увеличивалась по сравнению с нормой на +154 и 29,7% соответственно, что способствовало увеличению индекса $E_2/T+A$.

В отличие от I клинической группы назначение синтетических эстроген-гестагенных препаратов практически не влияло на состояние белкового и липидного обменов. В первый год приема эти изменения колебались в пределах 7–8% и уже к концу первого года не отличались от исходных величин.

Больные III клинической группы получали ПНП — фемоден, силест, климен. Механизм действия ПНП основан на подавлении синтеза ЛГ, а также повышении уровня ПССГ, что снижает концентрацию свободных андрогенов.

Клиническая положительная динамика отмечалась у 64,3% случаев. Уже в первый год приема после их отмены сохранялся клинически регулярный менструальный цикл в 85,7% случаев. В течение ближайших 2–3 лет на фоне восстановленного менструального цикла в 46,4% случаев наступила беременность (из числа страдавших бесплодием). У каждой третьей значительно уменьшился патологический рост волос.

Гормональные критерии характеризовались уже в 1-й год лечения резким изменением в сторону нормализации. Уровень ЛГ достоверно ($p < 0,005$) снижался на 41,2%, ФСГ увеличился на 25,7%. За счет этого индекс ЛГ/ФСГ уменьшился на -52,8% ($2,21 \pm 0,18$, исход $4,68 \pm 0,38$). Средние показатели E_2 и Р указывали на появление у этих женщин двухфазного цикла. И все это протекало на фоне резкого снижения тестостерона и андростендиона.

В течение первого года выявлена нормализация белкового обмена у 64% больных, что проявлялось повышением содержания общего белка в крови в среднем на 26,5%, альбуминов на 39,6%, в результате чего увеличивался индекс альбумины/общий белок. К концу 3-го года все изученные ингредиенты доходили до показателей нормы. Нарушенный липидный обмен восстанавливался уже в первый год лечения (у 72,6% больных), о чем свидетельствовало не только снижение абсолютного количества основных параметров липидного обмена, но и статистически достоверное повышение соотношений их компонентов.

В IV клинической группе 9 женщинам был назначен а-Гн-РГ (Zoladex 3,6 mg), который вводился на каждый 29-й день. Механизм действия а-Гн-РГ проявляется связыванием гонадолиберина в гонадотрофах аденогипофиза, что проявляется на I этапе активации, а на II – угнетением гонадотропинов и возникновением состояния десенсибилизации. На фоне приема Zoladex у всех женщин наступила “гормональная кастрация”, которая у 3 протекала на фоне вегето-сосудистых проявлений. После отмены препарата спустя 32–65 дней менструальный цикл восстанавливался и оставался регулярным в течение довольно длительного времени, а изученный фолликулогенез у этих больных четко отражал наличие состоявшейся овуляции (наблюдения не превышали 3 лет). Из 4 женщин, страдавших бесплодием, у 3 наступила беременность, доношенная в срок.

Гормональные данные характеризовались резким снижением лютропина и затем его восстановлением до показателей здоровых женщин ($21,96 \pm 1,68 \rightarrow 10,42 \pm 0,76 \rightarrow 8,74 \pm 0,82$ мкУЛ/мл). Фоллитропин повышался сначала на +12,3, а затем на +25%. Закономерно снижался индекс ЛГ/ФСГ – от $4,54 \pm 0,34$ до $1,70 \pm 0,11$. Данные уровней половых стероидов уже через 2 года отражали циклическую секрецию.

Состояние белкового и липидного обменов отражало нормализацию показателей по всем перечисленным параметрам уже к концу первого года. Липидный спектр крови нормализовался быстрее белкового. В 64% случаев снижение холестерина и ЛПНП выявилось сразу же после менструалоподобной реакции на фоне отмены “гормональной кастрации”.

Таким образом, сравнительная оценка эффективности лечения ПКЯ различными гормональными препаратами позволила выявить следующее:

- лечение ПКЯ антигирсутными препаратами типа Diane-35 не является патогенетическим. При его приеме только в первый год имеют место быстро проходящие положительные характеристики как со стороны гормонального статуса, так и белкового и липидного обменов;
- назначение синтетических эстроген-гестагенных препаратов, производных 19-нортестостерона не дает положительной динамики клинко-лабораторных характеристик. Назначение этих препаратов способствует углублению нарушений активности аминотрансфераз и состояния дислипидемии;
- применение прогестагенов нового поколения в 2/3 случаев способствует не только положительной клинической динамике, но и улучшению белкового и липидного обменов, которые сохраняются в течение длительного времени;
- назначение а-Гн-РГ при своих положительных характеристиках может конкурировать с хирургическим вмешательством при поликистозе яичников.

Поступила 29.03.00

**ՈՐՈՇ ՀՈՐՄՈՆԱԼ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՉՎԱՐԱՆՆԵՐԻ ՊՈԼԻԿԻՍՏՈՋԻ ԿՈՆՍԵՐՎԱՏԻՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Ռ.Պ.Միրիմանովա, Ն.Բ.Աբգարյան, Ա.Մ.Թամազյան, Կ.Ա.Թոխունց, Լ.Գ.Այվազյան

Կատարվել է 123 ձվարանների պոլիկիստոզով հիվանդների բուժման արդյունքների համեմատական հետազոտություն հետևյալ դեղամիջոցների օգտագործման ժամանակ. Դիանե-35, նոն-օվոն, ֆեմոդեն, սիլեստ, Ջոլադեք:

Հիվանդների վիճակի փոփոխության դինամիկայի դիտարկումները թույլ են տալիս հաստատել, որ առավել դրական միտումները հայտնաբերվում են ռիլեզինգ հորմոնների և վերջին սերնդի պրոգեստագենների կիրառման դեպքում: 19 - նորստերոիդների ածանցյալների կիրառումը ցուցված չէ պոլիկիստոզով հիվանդների համար:

**THE EFFECTIVENESS OF CERTAIN HORMONAL PREPARATIONS FOR CONSERVATIVE
TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARIES**

R.P. Mirimanova, N.B. Abgaryan, A.M. Tamazian, K.A. Tokhunts, L.G. Aivazian

A comparative analysis of treatment results has been carried out in application of the following drugs in 123 patients with polycystic ovaries: Diane-35, non-ovlon, phemoden, selest, climen, Zoladex.

The observation of dynamics of the patients' conditions allow to conclude that the most positive results are obtained when administering the analogues of release hormones and progestagens of the latest generation. The application of compounds of 19 norsteroids is not indicated for treatment of polycystic ovaries.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаспаров А.С. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных поликистозом яичников. Автореф. дис. д.м.н. М., 1996.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. В кн.: Неоперативная гинекология. М., 1995, с.138.
3. Franks S. N. Engl J. Med., 1995, 339:853.
4. Nestler J.E., Jakubowicz D.J. et al. J.Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 80:2001.