

© Е. Л. Соболева, В. В. Потин

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

УДК: 618.11-006.2-031.14

■ Проведено гормональное и эхографическое обследование 197 больных синдромом поликистозных яичников. Лечение больных осуществлялось комбинированными оральными контрацептивами (КОК), а также в сочетании с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ) или 10 мг ципротерона ацетата (ЦПА). На всех видах терапии нормализация размеров яичников происходила через 3 месяца лечения. Наибольшим антигонадотропным эффектом обладала терапия аГн-РГ в сочетании с КОК. Все виды терапии были высокоэффективны при лечении угревой сыпи. Более выраженное уменьшение гирсутизма было на фоне применения КОК в сочетании с 10 мг ЦПА.

■ **Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; лечение; комбинированные оральные контрацептивы; агонист гонадотропин-рилизинг гормона; ципротерона ацетат; дроспиренон; гирсутизм; угревая сыпь.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является одной из наиболее часто встречающихся эндокринопатий. Частота встречаемости СПЯ среди женщин репродуктивного возраста составляет 5–10% [6, 10, 13, 19], при этом частота встречаемости в структуре бесплодия — 8,5–12%, а среди женщин с эндокринным бесплодием частота возрастает до 30–40% [2, 21]. Тактика лечения больных СПЯ зависит от патогенетических механизмов развития заболевания и жалоб больных. Для лечения симптомов андрогензависимой дерматопии применяются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с антиандрогенным эффектом, антиандрогены (спиронолактон, ципротерона ацетат (ЦПА), флутамид и финастерид), агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ) и комбинированная терапия. КОК являются основным методом лечения СПЯ для снижения избыточной продукции андрогенов и нормализации менструального цикла с целью профилактики развития различных гиперпластических процессов в эндометрии [3, 22, 25]. На фоне применения КОК происходит снижение секреции сальных желез, что ведет к уменьшению выраженности себореи и вульгарных угрей [5]. С начала 70-х годов прошлого века и до настоящего времени наиболее часто применяемым КОК [4, 7] является диане-35, в состав которого входит 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 2 мг ЦПА (ЭЭ/ЦПА). Сходным с КОК, содержащим ЭЭ/ЦПА, клиническим эффектом обладает КОК ярина, в состав которого входит 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (ЭЭ/ДСП). В ряде исследований [18, 23] было продемонстрировано, что применение КОК, содержащего ЭЭ/ДСП, приводит к снижению уровня гонадотропинов и андрогенов в крови больных СПЯ через 3 месяца лечения, достоверное уменьшение гирсутизма происходит через 6 месяцев. В то же время другие авторы [12] не обнаружили изменения гирсутизма через 12 циклов применения препарата, однако отметили достоверное уменьшение степени выраженности вульгарных угрей через 6 месяцев лечения. В настоящее время имеются многочисленные данные об эффективности применения аГн-РГ при СПЯ. На фоне применения аГн-РГ у больных СПЯ отмечается подавление гонадотропной функции гипофиза, снижение соотношения ЛГ/ФСГ, уменьшение объема яичников и продукции ими эстрадиола и тестостерона, уменьшение гирсутизма [8, 16, 20]. В связи с резким снижением функции яичников и многочисленными побочными эффектами, характерными для климактерического синдрома, целесообразно применение аГн-РГ в сочетании с КОК, что ведет к значительному улучшению самочувствия и усилению антигонадотропного эффекта [1, 11, 20].

Цель исследования

Оценка эффективности применения различных видов антиандрогенной терапии и разработка показаний к их применению.

Материалы и методы исследования

В исследуемую группу вошли 197 больных СПЯ. Группу сравнения составили 35 женщин репродуктивного возраста с регулярным овуляторным менструальным циклом без симптомов андрогензависимой дерматопии. Диагноз СПЯ устанавливали при наличии хронической ановуляции, клинической или гормональной гиперандрогемии и поликистозных яичников. Всем больным проводилось клиническое и лабораторное обследование, включающее в себя оценку менструального цикла и репродуктивной функции, весо-ростовых показателей, гирсутизма, вульгарных угрей, а также гормональное и ультразвуковое исследование. Определение содержания в крови фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, андростендиона, свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) с расчетом индекса свободного андрогена (ИСА), дигидротестостерона проводили на 5–8-й день спонтанного или индуцированного гестагенами цикла (в случае аменореи — в любой день). На 21–23 день менструального цикла проводилось определение содержания пролактина и прогестерона в крови. Уровень ФСГ, ЛГ, пролактина, прогестерона, тестостерона, ГСПС, дегидроэпиандростерона сульфата в крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Алкор-Био» (Россия). Уровень андростендиона, свободного тестостерона, дигидротестостерона, 17-ОНП, инсулина определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы "DRG-Diagnostics" (Германия). Пробу с синтетическим аналогом АКТГ пролонгированного действия — тетракозактидом (синактен-депо, Novartis Pharma, Швейцария) проводили на 5–8-й день менструального цикла. В 9 часов утра проводили взятие крови из локтевой вены для определения уровня 17-ОНП, после чего внутримышечно вводили 1 мл (1 мг) синактена-депо. Повторное взятие крови для определения уровня 17-ОНП проводили в 18 часов.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и яичников проводилось на 5–8-й и на 21–23-й дни менструального цикла. УЗИ проводили на аппарате Medison SA-8000 EX с использованием вагинального датчика с переменной частотой 4–9 МГц и абдоминального датчика с частотой 3–7 МГц. Проводилась оценка размеров и эхоструктуры матки и яичников.

Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, ранговый

U-критерий Манна–Уитни. При сравнении парных (сопряженных) выборок применяли парный критерий Стьюдента и парный критерий МакНемара. Статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Средний возраст больных СПЯ составил $23,9 \pm 0,4$. Средний возраст наступления менархе составил $13,3 \pm 0,1$ года и не отличался от возраста менархе у женщин контрольной группы ($13,0 \pm 0,1$ года; $p > 0,1$). Жалобы на нарушение менструального цикла были у 193 (97,8%) больных, которое проявлялось в виде опсоменореи у 151 (78,2%) женщин, вторичной аменореи у 28 (14,5%), меноррагии были у 10 больных (5,2%). Жалобы на первичную аменорею предъявляли 4 (2,1%) женщины. У четырех больных был регулярный менструальный цикл. Средний возраст нарушения менструального цикла составил $14,5 \pm 0,2$ года. Возраст нарушения менструального цикла совпадал с возрастом появления менархе у 147 (77,8%) больных. Жалобы на бесплодие предъявляли 53 больные (26,9%), из них первичное бесплодие было у 43 (81,1%), а вторичное у 10 (18,9%) больных. Симптомы андрогензависимой дерматопии имелись у 169 (85,8%) больных. Андрогензависимая дерматопия была в виде вульгарных угрей у 91 (46,2%) больной, гирсутизм был диагностирован у 110 (55,8%) женщин (гирсутизм — у 78 больных, в сочетании с вульгарными угрями — у 32 женщин). Появление гирсутизма у 43 (39,1%) больных произошло вместе с наступлением менархе. Среднее гирсутное число составило $17,8 \pm 0,6$ балла. Гирсутизм легкой степени был у 65 (59,1%) больных, средней — у 25 (22,7%) и тяжелой — у 20 (18,2%) женщин. Алопеция была у трех (1,5%) больных. При оценке весо-ростовых показателей у 193 больных СПЯ было обнаружено, что у 11 (5,7%) больных был дефицит массы тела, у 106 (54,9%) масса тела была нормальной. Избыток массы тела был у 41 (21,2%), ожирение встречалось у 35 (18,2%) больных, из них ожирение I степени было у 25 (13%) больных, ожирение II степени у 9 (4,7%) больных и ожирение III степени — у одной (0,5%).

Указания на применение различных методов лечения в анамнезе были у 82 больных. Из них 71 больная получала терапию КОК с целью восстановления менструального цикла и лечения сим-

Таблица 1

Содержание ФСГ, ЛГ, пролактина и андрогенов в крови больных СПЯ и у здоровых женщин

Гормоны	СПЯ, М±m	Контроль, М±m	p для t-критерия	p для U-критерия
ФСГ (МЕ/л)	5,4±0,1 n=190	6,8±0,3 n=15	<0,001	<0,001
ЛГ (МЕ/л)	10,0±0,5 n=190	3,8±0,4 n=15	<0,001	<0,001
ЛГ/ФСГ	1,93±0,09 n=190	0,56±0,06 n=15	<0,001	<0,001
Пролактин (мМЕ/л)	326,8±13,2 n=195	347,0±73,2 n=14	>0,1	>0,1
Тестостерон (нмоль/л)	3,0±0,1 n=134	1,4±0,1 n=30	<0,001	<0,001
ГСПС (нмоль/л)	44,5±3,3 n=83	68,8±3,9 n=30	<0,001	<0,001
ИСА (%)	9,7±0,9 n=82	2,3±0,3 n=30	<0,001	<0,001
Свободный тестостерон (пмоль/л)	21,2±3,3 n=92	4,0±0,6 n=23	=0,01	<0,001
Андростендион (нмоль/л)	11,6±0,6 n=115	7,0±0,8 n=30	<0,001	<0,001
ДЭА-С (мкмоль/л)	7,4±0,3 n=138	4,4±0,4 n=23	<0,001	<0,001
Дигидротестостерон (нмоль/л)	1,8±0,1 n=82	0,77±0,05 n=21	<0,001	<0,001
17-ОНП — 0 (нмоль/л)	4,3±0,2 n=138	3,4±0,3 n=13	=0,075	=0,06
17-ОНП — 1 (нмоль/л)	16,5±0,2 n=104	15,9±1,4 n=11	>0,1	>0,1

Примечание: 17-ОНП — 0 — базальный уровень 17-ОНП в крови; 17-ОНП — 1 — уровень 17-ОНП в крови через 9 часов после введения синактена-депо. При сравнении групп использовались критерии Стьюдента (t) и Манна-Уитни (U).

птомов андрогензависимой дерматопии. На отмене лечения у всех больных произошел рецидив СПЯ, что и послужило поводом для обращения в ИАГ. Лечение у дерматолога или косметолога получали 11 больных.

При оценке данных гормонального обследования (табл. 1) было установлено, что для больных СПЯ характерным являлось значительное повышение уровня ЛГ в крови, что приводило к повышению соотношения ЛГ/ФСГ (95 % доверительный интервал: 0,2–9,0; медиана = 1,77). Средний уровень пролактина в крови не отличался от показателя в контрольной группе. Вторичная гиперпролактинемия (95 % доверительный интервал в контрольной группе: 127,3–567,3 мМЕ/л) была выявлена у 17 (8,7 %) больных. На момент обследования у подавляющего числа больных (у 141 (99,3 %) из 142 женщин) была хроническая ановуляция (уровень прогестерона в крови составил $4,8 \pm 0,5$ нмоль/л), у одной больной — лютеиновая недостаточность. Уровень андрогенов в крови, исключая ДЭА-С, значительно превышал

показатели у здоровых женщин. Не было выявлено различий (по сравнению с контрольной группой) в уровне 17-ОНП в крови до и после введения синактена-депо. ПТГ была проведена 117 больным. При оценке состояния углеводного обмена было установлено, что нарушение толерантности к глюкозе было у 42 (36 %) больных, из них у одной был диагностирован сахарный диабет 2-го типа (0,9 %). У 75 (64 %) больных ПТГ была в пределах нормы. У 36 больных НТГ было выявлено в возрасте менее 30 лет и у 6 женщин — в 30–34 года, что указывает на развитие нарушения углеводного обмена у больных СПЯ в молодом возрасте.

По результатам эхографического исследования органов малого таза (табл. 4) было выявлено существенное уменьшение всех трех размеров и, соответственно, объема матки и толщины эндометрия по сравнению с контрольной группой. При этом выявлена положительная корреляция между размерами матки и возрастом больных ($r=0,28$; $p=0,001$). Объем яичников у больных

Таблица 2

Динамика уровня андростендиона в крови (нмоль/л) больных СПЯ на фоне применения различных схем лечения

Схемы лечения	До лечения	3 месяца	6 месяцев	1 год
1. КОК с ЦПА	12,7±1,2	8,4±0,9	7,5±0,6	4,3±0,4
2. КОК с ЦПА + 10 мг ЦПА	10,6±0,9	1,0±0,2	1,1±0,2	0,8±0,1*
3. КОК с ДСП	15,6±1,9	10,0±1,4	8,7±1,0	—
4. аГн-РГ + КОК	11,7±1,4	6,8±0,7	—	—

Примечание: * — различие между 2-й и остальными схемами лечения при $p < 0,001$

СПЯ был значимо большим, чем у здоровых женщин. У 160 (81,2%) больных объем яичника был увеличен и превышал 10 см³. Количество фолликулов было значимо большим, чем у здоровых женщин и превышало 12 в одном эхографическом срезе. Увеличение объема яичников происходило за счет увеличения числа фолликулов в них, о чем свидетельствует наличие положительной корреляции между ними ($r=0,32$; $p < 0,001$). При оценке структуры яичников было обнаружено, что у 163 (82,7%) больных была гиперплазия стромы. Строма занимала всю центральную часть яичника. Фолликулы располагались по периферии яичника у 149 (75,6%) больных СПЯ.

Все больные с НТГ получали патогенетическую терапию метформином в течение 6 месяцев. На протяжении всего периода лечения значимых изменений объема и структуры яичников не было. Не было обнаружено изменений гирсутизма.

Для выбора наиболее оптимального метода лечения больных СПЯ мы провели сравнение эффективности разных видов лечения. Сравнение проведено между 4 схемами лечения:

1. Применение КОК, содержащего ЦПА.
2. Применение сочетания КОК, содержащего ЦПА, с 10 мг ЦПА.
3. Применение КОК, содержащего ДСП.
4. Применение аГн-РГ в сочетании с КОК, содержащих ЦПА или ДСП.

Терапию КОК, содержащим ЭЭ/ЦПА, получали 55 больных, комбинированную терапию — КОК, содержащий ЭЭ/ЦПА в сочетании с 10 мг ЦПА — 36 больных, КОК, содержащим ЭЭ/ДСП — 21 больная и аГн-РГ (бусерелин-депо) в сочетании с КОК, содержащими ЦПА или ДСП — 26 больных. Жалобы на гирсутизм предъявляли 40 больных, получавших 1-ю схему лечения, 36 больных на 2-й схеме, 21 женщина на 3-й схеме и 14 — на 4-й схеме. Вульгарная сыпь имела у 27 больных на 1-й схеме лечения, на 2-й схеме — у 15 женщин, на 3-й схеме — у 12 больных и на 4-й схеме — у 10 женщин.

Сравнение проводилось по следующим параметрам: влияние на гонадотропную функцию гипофиза, влияние на продукцию андрогенов

яичниками, влияние на размеры и структуру яичников и влияние на симптомы андрогензависимой дерматопатии.

При сравнении динамики уровней гонадотропных гормонов в крови было обнаружено, что максимальное подавление секреции гонадотропинов происходит на фоне применения аГн-РГ уже через 3 месяца лечения (рис. 1). При лечении в течение 6 месяцев более значимое снижение уровня ЛГ в крови происходило на фоне применения КОК, содержащего ЦПА ($p=0,02$) и КОК, содержащего ЦПА в сочетании с 10 мг ЦПА ($p=0,003$) по сравнению с КОК, содержащим ДСП. Однако следует отметить, что при применении КОК, содержащего ДСП, снижение уровня ЛГ в крови было статистически значимым. Следовательно, наибольшим антигонадотропным эффектом обладает терапия аГн-РГ в сочетании с КОК. Однако и на остальных схемах лечения происходит достоверное снижение уровня ЛГ в крови больных СПЯ уже через 3 месяца лечения.

При сравнении динамики уровней тестостерона и андростендиона в крови на 4 схемах лечения (табл. 2) было обнаружено, что через 3 месяца терапии наиболее выраженное снижение уровня андростендиона в крови ($p < 0,001$) происходило на фоне применения 2-й схемы (комбинированной терапии антиандрогенами). Не было обнаружено различий в динамике уровня тестостерона в крови через 3 месяца лечения на разных схемах лечения (табл. 3). В то же время выявлено большее снижение уровня тестостерона в крови через 0,5 года лечения на фоне применения 1-й и 2-й схем по сравнению с 3-й схемой лечения ($p=0,041$ и $p=0,009$). Через год проводимой терапии наибольшее снижение уровня тестостерона в крови произошло на фоне 2-й схемы лечения ($p=0,001$) по сравнению с 1-й. Следовательно, более значительное снижение уровня андростендиона в крови больных СПЯ происходило на фоне применения комбинированной терапии: ЭЭ/ЦПА в сочетании с 10 мг ЦПА, а тестостерона — на фоне применения КОК, содержащего ЦПА или комбинированной терапии по сравнению с КОК, содержащим ДСП.

Эффективность всех применяемых схем лечения была сходной в отношении динамики размеров

Таблица 3

Динамика уровня тестостерона в крови больных СПЯ на фоне различных схем лечения

Схемы лечения	До лечения	3 месяца	6 месяцев	1 год
1. КОК с ЦПА	2,8±0,1	1,5±0,2	1,3±0,2*	1,5±0,2
2. КОК с ЦПА + 2 мг ЦПА	2,8±0,3	1,9±0,3	1,0±0,2***	0,88±0,06+++
3. КОК с ДСП	3,0±0,3	1,8±0,2	1,9±0,3	—
4. аГн-РГ + КОК	3,4±0,2	1,4±0,1	—	—

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с 3-й схемой лечения; *** — $p < 0,001$ по сравнению с 3-й схемой лечения; +++ — $p < 0,001$ при сравнении с 1-й схемой лечения

Таблица 4

Эхографические показатели матки и яичников у больных СПЯ и здоровых женщин

Признак	СПЯ (n=197), M±m	Контроль (n=28), M±m	p для t-критерия	p для U-критерия
Продольный размер матки (см)	4,31±0,04	5,11±0,04	<0,001	<0,001
Передне-задний размер матки (см)	3,4±0,1	3,89±0,02	<0,001	<0,001
Поперечный размер матки (см)	4,1±0,4	4,98±0,04	<0,001	<0,001
Объем матки (см ³)	31,2±0,9	51,6±0,9	<0,001	<0,001
Эндометрий (см)	0,51±0,03	0,98±0,02	<0,001	<0,001
Объем правого яичника (см ³)	12,2±0,4	7,1±0,2	<0,001	<0,001
Объем левого яичника (см ³)	11,7±0,4	7,0±0,1	<0,001	<0,001
Фолликулы (n)	13,7±0,2	6,7±0,8	<0,001	<0,001

Примечание: при сравнении групп использовались критерии Стьюдента (t) и Манна-Уитни (U).

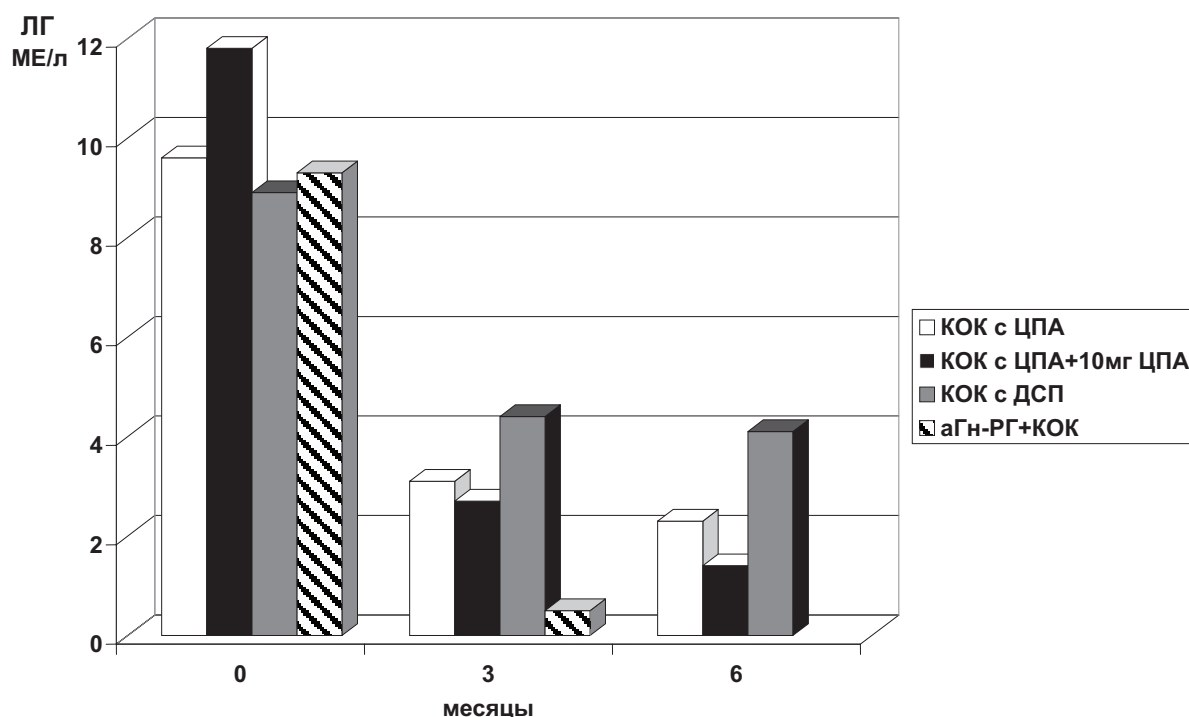


Рис. 1. Динамика уровня ЛГ в крови больных СПЯ на фоне применения различных схем лечения

яичников. Уже через 3 месяца лечения происходила нормализация размеров яичников (рис. 2 и 3). Не было выявлено различий в динамике уменьшения объема яичников на фоне применения различных схем лечения. Через 3 месяца наблюда-

лось достоверное снижение числа фолликулов на всех схемах лечения, не различавшееся на разных видах терапии. Обнаружены значимые различия в отношении динамики структуры яичников между разными схемами лечения. Через 3 месяца ле-

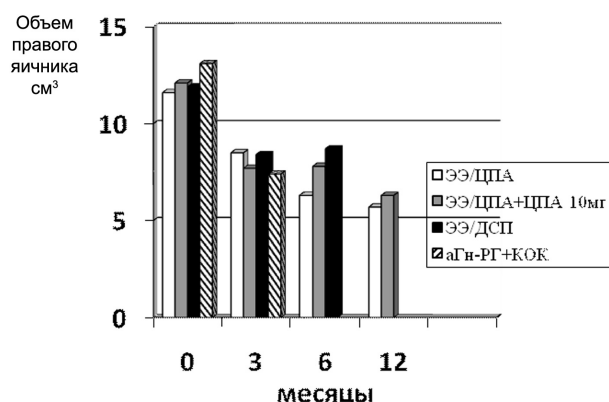


Рис. 2. Динамика объема правого яичника у больных СПЯ на фоне применения различных схем лечения

чения на фоне применения 4-й схемы лечения у большинства больных не было периферического расположения фолликулов в яичниках, что достоверно ($p=0,001$) отличалось от показателей на других видах терапии. Через 6 месяцев лечения были значимые различия как по числу больных с периферическим расположением фолликулов в яичниках ($p=0,002$), так и по числу больных, имевших гиперплазию стромы ($p=0,003$) — наименьшее число больных было на 2-й схеме лечения. Через год от начала лечения найденные различия сохранялись, однако становились менее значимыми ($p=0,045$ по числу больных, имевших периферическое расположение фолликулов и $p=0,029$ — по числу больных, имевших гиперплазированную строму).

Сравнительный анализ эффективности различных схем лечения в терапии гирсутизма был проведен по двум показателям: гирсутному числу и разнице гирсутного числа (гирсутное число до лечения — гирсутное число через 3, 6 или 12 месяцев лечения). Отбор больных на разные схемы лечения антиандрогенами производился в зависимости от степени тяжести гирсутизма до лечения. Большинство больных с гирсутным числом более 20 баллов (в среднем $23,0 \pm 2,2$ балла) получали комбинированную терапию антиандрогенами. Кроме того, на данный вид терапии были переведены и те больные, у которых на фоне монотерапии КОК не произошло уменьшение гирсутного числа. Значение гирсутного числа до лечения было достоверно выше на 2-й схеме лечения по сравнению с его значением на 1-й ($23,0 \pm 2,2$ и $16,0 \pm 1,1$ балла, $p=0,011$) и 3-й схемах лечения ($23,0 \pm 2,2$ и $15,8 \pm 1,9$ балла, $p=0,044$). При этом на данном виде лечения происходило более выраженное снижение гирсутного числа и уже через 6 месяцев не было выявлено различий в гирсутном числе между разными схемами применения антиандрогенов, хотя исходно его значение было зна-

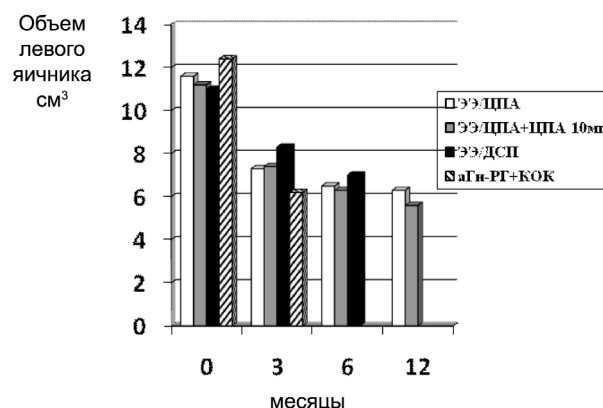


Рис. 3. Динамика объема левого яичника у больных СПЯ на фоне применения различных схем лечения

чительно выше. При этом разница гирсутного числа была значительно больше на фоне применения комбинированной терапии антиандрогенами (2 и 1 схема: $5,43$ и $3,57$ балла, $p=0,042$ и 2 и 3 схема: $5,43$ и $2,0$ балла, $p=0,001$). Через 12 месяцев лечения гирсутное число не различалось между больными, получавшими разные схемы лечения (рис. 4). При этом были значительные различия по разнице гирсутного числа: на 1-й схеме лечения — $3,58$, на 2-й схеме — $9,1$ ($p<0,001$). Полученные данные указывают на более выраженное подавление роста волос на фоне применения комбинированной терапии: КОК в сочетании с 10 мг ЦПА. На фоне применения сочетания аГн-РГ с КОК в течение 3 месяцев было обнаружено уменьшение гирсутного числа с $16,4 \pm 1,6$ до $15,3 \pm 1,4$ балла, что являлось статистически значимым ($p=0,017$). Однако ввиду того, что данный вид терапии применялся на протяжении 3-х месяцев, сравнение с другими видами лечения не проводилось.

Через 6 месяцев применения 1-й схемы лечения у 11 из 12 больных с угревой сыпью произошла ремиссия, что было статистически достоверно согласно парному тесту МакНемара ($\chi^2=5,82$, $p=0,016$). Через 6 месяцев применения 2-й схемы лечения у 11 из 15 больных с угревой сыпью наблюдалась ремиссия ($\chi^2=6,75$, $p<0,009$), на 3-й схеме — у 11 из 12 ($\chi^2=5,82$, $p=0,016$). Не было обнаружено значимых различий между применением различных схем лечения и степенью уменьшения вульгарной сыпи.

Обсуждение полученных результатов

Эффективность лечения СПЯ оценивается по улучшению клинической симптоматики (восстановление овуляторного менструального цикла и наступление беременности, уменьшение симптомов андрогензависимой дерматопатии), нормализации гормональных и ультразвуковых показателей. J. Brown и соавт. [17] по результатам проведенного

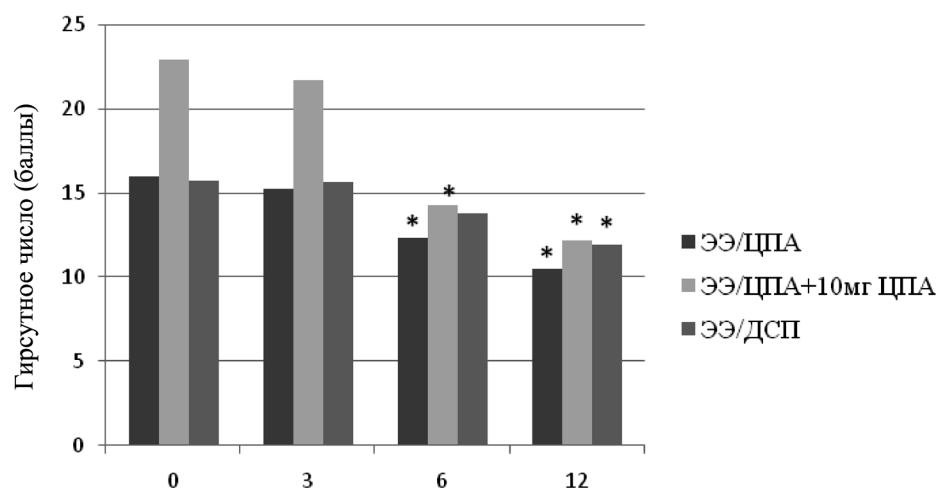


Рис. 4. Динамика гирсутного числа у больных СПЯ на фоне применения различных схем лечения

мета-анализа показали, что при применении индукции овуляции кломифена цитратом у больных СПЯ, предварительно получавших терапию КОК, значительно увеличивается частота наступления беременности по сравнению с применением кломифена без предварительного лечения. Поэтому в задачи нашего исследования входила оценка эффективности различных методов лечения с целью подготовки больных СПЯ к дальнейшей индукции овуляции. Для решения поставленной задачи мы сравнивали эффективность применения различных схем лечения. При сравнении динамики уровней гонадотропных гормонов в крови было обнаружено, что максимальное подавление секреции гонадотропинов происходило на фоне применения аГн-РГ уже через 3 месяца лечения, что являлось весьма закономерным. При использовании других схем лечения происходило менее выраженное, но достоверное снижение уровня ЛГ в крови больных СПЯ уже через 3 месяца лечения. Максимальный антиандрогенный эффект был обнаружен на фоне применения сочетания КОК с 10 мг ЦПА. При этом не происходило снижения уровня андрогенов в крови ниже физиологических значений. Не было выявлено различий в динамике уменьшения объема яичников и числа фолликулов в них на фоне применения различных схем лечения. Через 3 месяца применения аГн-РГ в сочетании с КОК у достоверно меньшего числа больных сохранялось периферическое расположение фолликулов в яичниках. Не было обнаружено различий в частоте нормализации стромы на разных схемах лечения. Применение комбинированной терапии: КОК, содержащий ЦПА, в сочетании с 10 мг ЦПА приводило к нормализации структуры яичников через 6 месяцев лечения у значительно большего числа больных СПЯ, чем монотерапия КОК, содержащими ЦПА или ДСП. Во всех остальных случаях одинаковой эффек-

тивностью для подготовки больных к индукции овуляции обладали как сочетание КОК с аГн-РГ, так и КОК в сочетании с 10 мг ЦПА. Применение антиандрогенов было высокоэффективным при лечении симптомов андрогензависимой дерматии у больных СПЯ. При этом мы обнаружили, что при лечении угревой болезни эффективность КОК, в состав которых входили ЦПА или ДСП, была одинаково высока и существенно не изменялась при добавлении «чистого» антиандрогена (10 мг ЦПА). Наши данные совпадают с мнением других исследователей [12, 24] об одинаковой эффективности ДСП и ЦПА, входящих в состав КОК, при лечении вульгарных угрей. В работе Фалсетти Л. и соавт. [9] было показано, что применение ЭЭ/ЦПА в течение 24 циклов приводит к исчезновению угревой сыпи у всех больных, что совпадает с нашими данными (у 15 из 16 больных через 12 циклов). В случае же оценки эффективности применения различных препаратов для лечения гирсутизма нами было продемонстрировано более выраженное подавление роста волос на фоне применения комбинированной терапии: КОК в сочетании с 10 мг ЦПА. На терапию КОК в сочетании с антиандрогеном отбирались больные со значительно более высокими значениями гирсутного числа, чем на монотерапию КОК. При этом на комбинированной терапии было более быстрое и выраженное уменьшение разницы гирсутного числа, что приводило к одинаковым значениям гирсутного числа 6 месяцев лечения как на монотерапии КОК, так и на комбинированной терапии. Полученные данные указывают на более выраженное подавление роста волос на фоне применения комбинированной терапии: КОК в сочетании с 10 мг ЦПА, что показали и другие авторы [9]. По мнению других исследователей [14], для лечения гирсутизма средней и тяжелой степени целесообразно применение 50 мг ЦПА в сочета-

нии с эстрогенами. Однако мы в ранее проведенном исследовании [7] не обнаружили увеличения степени редукции гирсутизма при повышении дозы ЦПА с 10 мг до 50–100 мг, что говорит о том, что максимальный дозозависимый эффект ЦПА развивается при применении 12 мг. Мы не обнаружили достоверного уменьшения гирсутного числа через 6 месяцев применения ЭЭ/ДСП, что совпадает с данными Palep-Singh M. с соавт. [12], тогда как другие авторы приводят данные об изменении степени выраженности гирсутизма через 0,5 года применения ЭЭ/ДСП [15, 23]. При увеличении продолжительности терапии до 1 года гирсутное число достоверно уменьшалось, что позволяет рекомендовать применение КОК с ДСП для лечения легкой степени гирсутизма у больных СПЯ. В нашем исследовании 71 больная СПЯ до обращения в ИАГ получали терапию КОК. Однако на отмене лечения у всех произошел рецидив, что послужило поводом для повторного назначения данного вида терапии. По данным Фалсети Л. и соавт. [9] рецидив вульгарной сыпи произошел у 21,4% больных через 6 месяцев после отмены КОК, а гирсутизма — у 16–40% в зависимости от степени тяжести (при этом продолжительность терапии составила 4 года). Следовательно, КОК с антиандрогенным эффектом целесообразно применять постоянно из-за высокого риска развития рецидива симптомов андрогензависимой дермопатии.

Выводы

1. Подавление гонадотропной функции гипофиза с помощью агониста гонадотропин-рилизинг гормона в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами у больных СПЯ сопровождается нормализацией уровней андрогенов, размеров и структуры яичников уже через 3 месяца лечения.
2. Применение у больных СПЯ рецепторных антагонистов андрогенов в составе комбинированных оральных контрацептивов, а также в сочетании с антиандрогеном, содержащим 10 мг ципротерона ацетата, приводит к нормализации секреции гонадотропинов гипофизом и андрогенов яичниками через 3 месяца лечения. Нормализация структуры яичников происходит через 6–12 месяцев лечения и зависит от дозы антиандрогена.
3. Для подготовки больных СПЯ к индукции овуляции целесообразно применение терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона в сочетании с в течение 3 месяцев или терапии комбинированными оральными контрацептивами в сочетании с 10 мг ципротерона ацетата в течение 3–6 месяцев. Переход к стимуляции овуляции осуществляется после нормализации гормональных показателей и ультразвуковых параметров яичников.
4. Использование метформина с целью лечения гирсутизма у больных СПЯ нецелесообразно ввиду его низкой эффективности.
5. Высокоэффективным методом лечения гирсутизма является использование антиандрогенов в составе комбинированных оральных контрацептивов и их сочетания с 10 мг ципротерона ацетата. Дозозависимый эффект при лечении гирсутизма проявляется через 6 месяцев и возрастает с увеличением продолжительности лечения.
6. Для лечения угревой сыпи целесообразно использование монотерапии комбинированными оральными контрацептивами, в состав которых входит ципротерона ацетат или дроспиренон.

Литература

1. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона в сочетании с низкодозированными эстроген-гестагенными оральными контрацептивами в терапии синдрома поликистозных яичников / Е. Л. Соболева [и др.] // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. — 2006. — № 1. — С. 25–27.
2. Алиева Э. А. Синдром поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — М., 1991. — 44 с.
3. Дедов И. И., Андреева Е. Н., Карпова Е. А. Синдром поликистозных яичников. Этиология, патогенез, диагностика и лечение: практические рекомендации для врачей. — М., 2010. — 52 с.
4. Данченко О. В., Шимановский Н. Л. Эффективность и безопасность длительного применения препарата Диане-35 для лечения симптомов андрогенизации // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8, № 11. — С. 449–453.
5. Разнатовский К. И., Барина А. Н. Себорея и вульгарные угри. Современные подходы к лечению: учебное пособие. — СПб.: Изд-во МАПО, 2009. — 36 с.
6. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы / И. И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 56, № 4. — С. 3–8.
7. Соболева Е. Л., Потин В. В. Антиандрогены в терапии гирсутизма // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 6. — С. 47–49.
8. Терапия гирсутизма у больных синдромом поликистозных яичников: сравнение эффективности диане-35 и бусерелина в сочетании с мерсилоном / Е. И. Манухина [и др.] // Проблемы репродукции. — 2002. — № 6. — С. 37–39.
9. Фалсети Л., Гамбера А., Тиси Дж. Оценка эффективности влияния комбинации этинилэстрадиола и ципротерона ацетата на эндокринные, клинические и ультразвуковые показатели при синдроме поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 4. — С. 53–56.

10. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain / M. Asuncion [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 2434–2438.
11. *Acien P., Mauri M., Gutierrez M.* Clinical and hormonal effects of the combination gonadotrophin-releasing hormone agonist plus oral contraceptive pills containing ethinyl-oestradiol (EE) and cyproterone acetate (CPA) versus the EE-CPA pill alone on polycystic ovarian disease-related hyperandrogenisms // *Hum. Reprod.* — 1997. — Vol. 12, N3. — P. 423–429.
12. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome / M. Palep-Singh [et al.] // *J. Fam. Plann. Reprod. Health. Care.* — 2004. — Vol. 30, N3. — P. 163–165.
13. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients / R. Aziz [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 453–462.
14. Anti-androgen treatments / A. Bachelot [et al.] // *Ann. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 71, N1. — P. 19–24.
15. *Batukan C., Muderris I. I.* Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 85. — P. 436–440.
16. Clinical and hormonal effects of gonadotropin-releasing hormone agonist plus an oral contraceptive in severely hirsute patients with polycystic ovary syndrome / L. Ciotta [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1996. — Vol. 65, N1. — P. 61–67.
17. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS / J. Brown [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — Vol. 4. — CD002249.
18. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study / M. Guido [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, N6. — P. 2817–2823.
19. *Ehrmann D. A.* Polycystic ovary syndrome // *The New England J. Med.* — 2005. — Vol. 352, N12. — P. 1223–1236.
20. *Falsetti L., Pasinetti E.* Treatment of moderate and severe hirsutism by gonadotropin-releasing hormone agonists in women with polycystic ovary syndrome and idiopathic hirsutism // *Fertil. Steril.* — 1994. — Vol. 61, N5. — P. 817–822.
21. *Franks S.* Polycystic ovary syndrome: a changing perspective // *Clin. Endocrinol.* — 1989. — Vol. 31, N1. — P. 87–120.
22. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment / B. O. Yildiz [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* — 2008. — Vol. 26, N1. — P. 111–120.
23. *Pehlivanov B., Mitkov M.* Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care.* — 2007. — Vol. 12, N1. — P. 30–35.
24. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea / W. A. van Vloten [et al.] // *Cutis.* — 2002. — Vol. 69, suppl. 4. — P. 2–15.
25. The treatment of polycystic ovary syndrome / S. Ajossa [et al.] // *Minerva Ginecol.* — 2004. — Vol. 56, N1. — P. 15–26.

Статья представлена М. И. Ярмолинской,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

EFFICACY OF DIFFERENT KINDS OF TREATMENT POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Soboleva E. L., Potin V. V.

■ **Summary:** 197 patients with PCOS were examined with hormonal and ultrasound methods. The patients was given combined oral contraceptives and it's combination with gonadotropin-releasing hormone agonist or 10 mg cyproterone acetate. After 3 month of all kinds of treatment normalization of ovaries size was demonstrated. Therapy by combined oral contraceptive and gonadotropin-releasing hormone agonist has the greatest effect on decrease of gonadotropins level. All kinds of therapy were effective for treatment acne vulgaris. The most effective treatment of hirsutism was therapy combined oral contraceptives combined with 10 mg cyproterone acetate.

■ **Key words:** polycystic ovary syndrome; treatment; combined oral contraceptives; gonadotropin-releasing hormone agonist; cyproterone acetate; drospirenone; hirsutism; acne vulgaris.

■ Адреса авторов для переписки

Соболева Елена Леонидовна — с. н. с., к. м. н.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, отдел
эндокринологии репродукции.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: doclena@inbox.ru.

Потин Владимир Всеволодович — д. м. н., профессор, зав. отделом эн-
докринологии и репродукции.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.

Soboleva Elena Leonidovna — Senior research associate, Ph. D.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS,
Reproductive Endocrinology Department.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: doclena@inbox.ru.

Potin Vladimir Vsevolodovich — MD, PhD, specialist, professor, the
head Department Reproductive Endocrinology.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.