

Влияние стероидных антиандрогенов при лечении больных с синдромом поликистозных яичников на метаболические параметры
С.Н. Гайдуков, Ю.А. Гуркин, Н.Г. Безуглова.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, кафедра
детской и подростковой гинекологии ФУВ.

В течение последних десятилетий стало очевидным, что инсулин и инсулиноподобные факторы роста играют важную роль в регуляции репродуктивной функции. Установлена тесная взаимосвязь содержания инсулина в сыворотке крови и уровня яичниковых андрогенов, свидетельствующая о том, что гиперинсулинемия (ГИ) играет важную роль, в возникновении СПЯ. Инсулин способен увеличивать продукцию яичниковых андрогенов путем стимуляции собственных рецепторов и рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1, а также путём подавления синтеза тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина (ТЭСГ) в печени и повышения концентрации свободных фракций андрогенов.

Учитывая вышеизложенное возникла необходимость в осмыслении имеющихся методов лечения. На сегодняшний день для лечения нарушений менструального цикла, акне и гиперандрогении у пациенток с СПЯ применяют комбинированные оральные контрацептивы (КОК). По данным литературы эти препараты обладают антигонадотропными и антиандрогенными свойствами, снижают уровень андрогенов и приводят к нормализации менструального цикла. Однако имеются публикации, указывающие на отрицательное влияние терапии КОК на углеводный и липидный обмен.

Цель исследования - оценка влияния стероидных антиандрогенов на гормональные и метаболические параметры у больных с СПЯ.

Материалы и методы.

12 месячный курс терапии диане-35 в циклическом режиме проведен 50 пациенткам в возрасте от 15 до 19 лет (средний возраст $17,0 \pm 0,5$ года) с СПЯ без ГИ. Антропометрические показатели больных с СПЯ до и после лечения диане-35 отражены в таб 1. В данной группе больных нарушение менструального цикла сочеталось с гирсутизмом – 100% случаев и угревой сыпью в 71% случаев. Нарушения менструального цикла было в 95% случаев: олигоменорея – 28%, опсоменорея – 40%, вторичная аменорея – 27%. Гирсутное число по шкале Ферримана-Галвея было $15,6 \pm 2,4$. У 42 (83,3%) больных были эхографические признаки СПЯ. Наличие яичниковой гиперандрогении подтверждало повышение уровня тестостерона (Т), ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ. ГА, обусловленная врожденной гиперплазией коры надпочечников была исключена путём проведения АКТГ пробы. У больных не диагностировано сахарного диабета, НТГ и высокого уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ). Концентрация гормонов в плазме периферической крови (ЛГ, ФСГ, ЛГ/ФСГ, Т, ТЭСГ)

определялась с помощью автоматического иммунохемилюминисцентного анализатора IMMULITE. Всем пациенткам с целью диагностики нарушений углеводного обмена осуществлялся глюкозо-толерантный тест (ГТТ). Концентрация глюкозы в крови определяли глюкозооксидантным методом экспресс-анализа на портативном глюкометре “One Touch” тестполосками “Lifesean” фирмы “Johnson and Johnson” (США). Степень нарушений толерантности к глюкозе оценивалась согласно классификации, принятой ВОЗ. Состояние половых органов уточняли при ультразвуковом исследовании аппаратом “Брюль”, разрешающая способность датчика 7,5 МГц. Вычисляли яичниково-маточный индекс (ЯМИ).

Результаты исследований.

Как видно из таблицы 1, на фоне терапии КОК прослеживается тенденция к повышению массы тела.

Таблица 1.

Антропометрические показатели больных с СПЯ до и после лечения диане-35.

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев лечения
Масса, кг	58,5±2,15	60,8±2,04*
ИМТ, кг/м ²	20,5±0,45	22,3±0,65
ОТ, см	68,7±1,15	70,7±1,4*
ОБ, см	94,7±1,35	97,2±1,30*
ОТ/ОБ	0,73±0,01	0,73±0,01

*- достоверность различия по сравнению с исходным значением $p < 0,05$.

Несмотря на отсутствие достоверных различий по антропометрическим показателям до и после лечения, масса тела больных увеличилась в среднем на 3,8±1,85%. У 6 пациенток отмечена избыточная масса тела $25 < \text{ИМТ} < 30$ кг/м².

Несмотря на тенденцию к повышению массы тела, терапия диане-35 оказывала положительное влияние. Через 6 месяцев гормональной терапии наблюдали снижение интенсивности патологического роста и сальности волос, уменьшение угревой сыпи. У 35 (70%) больных гирсутное число до лечения составляло 15,6±2,4, после применения диане-35 несколько снизилось до 13,1±0,9, что можно рассматривать как эффект от гормональной терапии.

При УЗИ органов малого таза на 5 день менструального цикла размеры яичников уменьшились, яичниково-маточный индекс составил 3,6 (до начала лечения 3,9±0,2), в ткани яичников отмечено снижение числа мелких полостных фолликулов диаметром 0,5 см (до лечения 7–8, после лечения 4–5), некоторое уменьшение гиперэхогенности стромы. У всех больных выявлено снижение концентрации тестостерона в крови до 2,7±0,3 нмоль/л (до начала лечения 3,1 ±0,99 нмоль/л), уровень ЛГ (13,1±1,47 МЕ/л) и ФСГ (5,5,1±0,52 МЕ/л) в плазме крови при проведении терапии не изменялся ($p < 0,05$). Далее больным рекомендовали продолжить терапию диане-35 в течение ещё 6 месяцев. Во время второго курса гормональной терапии на 2–3 день после прекращения приёма препарата наблюдали

умеренное, безболезненное менструальноподобное кровотечение, которое продолжалось 3–4 дня. При осмотре пациенток отмечали значительное уменьшение роста волос, исчезновение угревой сыпи и жирной себореи. Гирсутное число в отдалённые сроки не превышало 10–13 баллов.

При УЗИ органов малого таза через 2 месяца после окончания лечения оба яичника уменьшились в размерах (3,8×2,5×2,1см), ЯМИ соответствовал норме (2,4±0,2).

Уровень ЛГ в крови снизился на 5 день менструального цикла, составляя 5,0±0,82 МЕ/мл (до лечения 13±3,9 МЕ/мл). Уровень ФСГ -4,3±0,37 МЕ/мл (до лечения 5,1±0,52 МЕ/мл). Концентрация тестостерона значительно уменьшилась с 3,1±0,99 нмоль/л до 2,0±0,91 нмоль/л,

Надо отметить, что у пациенток одновременно со снижением андрогенов соотношение ЛГ и ФСГ нормализовались только через год от начала лечения.

Проведенная терапия, способствовала двукратному увеличению уровня ТЭСГ, что наряду со снижением Т приводит к трёхкратному снижению свободного андрогенного индекса (САИ) ($T(\text{нмоль/л}) \times 100 / TЭСГ(\text{нмоль/л})$) ($p < 0,05$). Корреляционный анализ позволил установить прямую взаимосвязь снижения уровня Т, САИ и уменьшения объема яичников.

Наряду с положительным влиянием на гормональные параметры стероидные антиандрогены оказывают отрицательное влияние на параметры углеводного обмена. Несмотря на то, что у всех больных содержание глюкозы натощак как до , так и после лечения было в пределах нормы, отмечена тенденция к повышению гликемических ответов на фоне ГТТ (таб 2).

Таблица 2.

Гликемические и инсулиновые ответы на ГТТ у больных с СПЯ до и после лечения диане-35.

Показатель	Глюкоза, ммоль/л		Инсулин, мкЕД/мл	
	До лечения	Через 12 мес лечения	До лечения	Через 12 мес лечения
Исходный уровень	4,0±0,9	4,4±0,1	7,4±2,84	15,5±2,09*
Через 30 мин	6,8±1,2	8,0±0,7	45,5±3,04	85,5±3,04*
Через 90 мин	5,8±0,3	6,05±0,9	41,5±3,1	65,5±2,41*

*- достоверность различия по сравнению с исходным значением $p < 0,01$.

Наиболее выраженные изменения касались содержания ИРИ в сыворотке крови больных, что выразалось в двукратном увеличении данного показателя натощак после 12 месяцев терапии диане-35. Несмотря на это, после лечения ГИ натощак не была выявлена ни у одной пациентки. Сравнительный анализ инсулиновых ответов на нагрузку глюкозой

показал, что терапия антиандрогенами приводит к выраженному увеличению секреторных ответов ИРИ.

В таблице 3 отражено влияние терапии диане-35 на липидный спектр крови .

Таблица 3. Показатели липидного спектра крови больных с СПЯ до и после терапии диане -35.

Показатель	До лечения	Через 12 мес лечения
ХС, ммоль/л	4,71±0,13	5,34±0,14*
ТГ, ммоль/л	0,91±0,03	1,9±0,92*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,07	1,39±0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,14	3,39±0,14*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,29±0,02	0,77±0,01*
КА	2,46±0,24	3,14±0,3*

*- достоверность различия по сравнению с исходным значением $p < 0,01$. КА- коэффициент атерогенности.

Таким образом, терапия диане-35 способствует достоверному уменьшению уровня Т и свободных фракций андрогенов за счёт как снижения ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в яичниках и периферической блокады рецепторов, так и повышения уровня ТЭСГ. Эти изменения могут способствовать развитию дислипидотеинемии, изменениям углеводного обмена , повышению массы тела, уровня ИРИ.

Полученные результаты позволяют заключить, что терапия стероидными антиандрогенами показана лишь больным без метаболических нарушений, поскольку ее проведение может провоцировать возникновение метаболических расстройств, на фоне лечения целесообразно проводить мониторинг не только гормональных, но и метаболических параметров крови. Данные настоящего исследования, выполнены на небольшом числе леченных больных, носят предварительный характер и требуют дальнейшего изучения влияния различных методов терапии на метаболические параметры.