

К. НАППИ, Ф. ЛЕОНЕ, А. НИКОТРА,
М. ДЖ. ФАРЕЙС, К. ДИ. КАРЛО,
Ю. МОНТЕНМЭГНО

ДЕЙСТВИЕ ДВУХ МОНОФАЗНЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ, СОДЕРЖАЩИХ 150 МКГ ДЕЗОГЕСТРЕЛА В КОМБИНАЦИИ С 20 ИЛИ 30 МКГ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА НА ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ И ЯИЧНИКОВОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ *

Для девочек-подростков в ранние годы после наступления первой менструации характерны частые случаи нерегулярности менструальных циклов и отсутствия овуляции, нередко связанные с клиническими признаками гиперандрогении, включая гирсутизм и акне [4]. Зачастую у таких девушек-подростков как строение яичников, так и эндокринные особенности не позволяют отличить заболевание от синдрома поликистозных яичников (СПЯ), наблюдаемого у взрослых. Действительно, увеличение объема яичников и множественность фолликулов [3, 4] сопровождаются увеличением концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), андростедиона (А), тестостерона (Т) и уменьшением уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в плазме [1, 6].

Это состояние яичниковой гиперандрогении является вторичным по отношению к состоянию недоразвитости всей системы гипоталамус - гипофиз - яичники [7] и обычно становится обратимым с началом регулярной овуляции [8]. С другой стороны, подростки с устойчивой яичниковой гиперандрогенией обладают предрасположенностью к возникновению ГСПГ в более старшем возрасте [4, 9].

Лечение симптомов яичниковой гиперандрогении у девушек-подростков комбинацией оральных контрацептивов, понижающей высокий ЛГ и андрогенные уровни, может осуществляться лечебными и/или профилактическими дозами для остано-

вки развития морфофункционального процесса в яичниках, включая ГСПГ [6, 10, 11]. Кроме того, комбинация оральных контрацептивов способствует улучшению косметических проявлений яичниковой гиперандрогении (гирсутизм, акне и себорея) и обеспечивает контрацептивную защиту. Показано, что малые дозы контрацептивных препаратов оказывают положительное кратковременное воздействие на гиперандрогенную картину у девушек с олигоменореей [1, 2]. Кроме того, не так давно мы продемонстрировали, что соединение 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 150 мкг дезогестрела способно снижать повышенный ЛГ и андрогенные уровни и уменьшать гиперандрогенные признаки у подростков с яичниковой гиперандрогенией [3].

В этой работе мы сравнивали клиническую и гормональную эффективность комбинаций низких доз монофазных оральных контрацептивов, содержащих различные количества ЭЭ (20 мкг или 30 мкг), и одинаковое количество дезогестрела (150 мкг) при воздействии на девушек-подростков с яичниковой гиперандрогенией.

Материалы и методы

Обследовались 14 девочек-подростков в возрасте от 14 до 19 лет с клиническими и гормональными признаками яичниковой гиперандрогении; девушки были проинформированы и дали свое согласие. В течение 12 месяцев, предшествовавших обсле-

*Статья предоставлена компанией «Органон» (Нидерланды).

Усредненные возраст, отношение роста к весу, возраст наступления первой менструации, гинекологический возраст и длительность цикла (\pm стандартное отклонение) подростков с яичниковой гиперандрогинией, проходивших лечение оральными контрацептивами, содержащими 20 мкг ЭЭ - 150 мкг дезогестрела (группа А) или 30 мкг ЭЭ - 150 дезогестрела (группа В), и девушек-подростков контрольной группы (группа С).

Таблица 1

	Группа А	Группа В	Группа С
Возраст (лет)	17,4 \pm 1,2	17,1 \pm 1,3	17,1 \pm 1,3
Отношение роста к весу	3,1 \pm 0,4	3,0 \pm 0,3	3,0 \pm 0,3
Возраст наступления первой менструации	13,2 \pm 1,4	12,9 \pm 1,3	12,9 \pm 1,3
Гинекологический возраст (лет)	4,5 \pm 1,3	4,6 \pm 1,4	4,6 \pm 1,4
Длительность цикла	55 \pm 15	57 \pm 20	57 \pm 20

Усредненные основные гормональные концентрации и данные ультразвукового исследования (\pm стандартное отклонение) подростков с яичниковой гиперандрогинией, проходивших лечение оральными контрацептивами, содержащими 20 мкг ЭЭ - 150 мкг дезогестрела (группа А) или 30 мкг ЭЭ - 150 дезогестрела (группа В), и девушек-подростков контрольной группы (группа С).

Таблица 2

	Группа А	Группа В	Группа С
ФСГ (мМЕ мл)		6,3 \pm 1,7	8,5 \pm 2,3
ЛГ (мМЕ мл)	14 \pm 2,5**	16 \pm 2,6	7,5 \pm 1,5
А (нг мл)	25 \pm **	2,8 \pm 1**	1,6 \pm 0,6
Общие Т (нг мл)	1 \pm 0,2*	1,1 \pm 0,3	0,7 \pm 0,1
Свободные Т (нг мл)	2,4 \pm 0,5**	2,2 \pm 0,6**	1,3 \pm 0,8
ДГЭА-С (мкг дп)		280 \pm 55	240 \pm 58
ГСПГ (мкг дп)	0,6 \pm 0,1**	0,8 \pm 0,1**	1,3 \pm 0,2
ПРЛ (нг мл)		12 \pm 2,9	11 \pm 3,3
Объем яичников (куб.см)	121 \pm 2**	13 \pm 3**	7 \pm 1,5
Количество кист		4,9 \pm 0,8**	1,6 \pm 0,3

В сравнении с группой С: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

дованию, никто из них не лечился никакими гормональными препаратами и не было представлено никаких противопоказаний к применению оральных контрацептивов. Развитие молочных желез и лобковых волос соответствовало 4-5-й стадии полового созревания.

Обследуемые страдали от олигоменореи (межменструальные интервалы составляли от 45 до 180 дней), связанной с гормональными и клиническими признаками яичниковой гиперандрогении. Действительно, у них было повышенное содержание в плазме ЛГ, А, свободного и общего Т, низкие комбинации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ГСПГ, а также наличие умеренного гирсутизма и/или

акне и себореи. Степень выраженности гирсутизма оценивалась с применением шкалы Ферримана и Гэллуэя [13] (интервал значений индекса от 8 до 14). Ожирение, определяемое как превышение веса над ростом, большее, чем 90% полноты, отмечено у шести пациенток.

Андроген-секретирующие опухоли, врожденная надпочечниковая гиперплазия и гиперпролактинемия были исключены. У всех подростков с помощью ультразвукового исследования были выявлены увеличенные яичники с микрокистами. Диагноз поликистозных яичников был подтвержден лапароскопией или/и яичниковой биопсией у семи обследуемых.

Девушки были разделены на

две группы, из семи человек каждая. Группа А лечилась комбинацией из 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела («Органон», Нидерланды), а группа В - из 30 мкг ЭЭ и 150 дезогестрела («Органон», Нидерланды), и обе ничего не знали ни о своей, ни о другой группе. Лечение длилось 21 день, начиная с первого дня менструального кровотечения, и продолжалось в течение последующих 6 месяцев. Последующие курсы приема таблеток должны были начинаться после семидневного перерыва в лечении. В процессе курса лечения не применялось никаких других гормональных препаратов. Всех пациенток просили соблюдать диету, обеспечивающую 1000 - 1200 ккал в день.

Две группы были примерно идентичны по возрасту, соотношению роста и веса, по возрасту наступления первой менструации, гинекологическому возрасту, по длительности цикла (табл. 1) и особенностям эндокринной системы и яичников (табл. 2). Все эти основные параметры сравнивались с параметрами контрольной группы (группа С), состоящей из 10 здоровых, с нормальным менструальным циклом (в последние 12 месяцев межменструальный интервал 26 - 32 дня) девушек-подростков с циклами овуляции без клинических и гормональных признаков яичниковой гиперандрогении.

У нормальных пациенток и у пациенток с яичниковой гиперандрогенией основные анализы крови проводились между 8 и 9 часами с пятого по седьмой день менструального цикла.

У обследуемых с яичниковой гиперандрогенией дополнительные анализы крови делались в течение приема орального контрацептива (между 18-м и 21-м днями третьего и шестого циклов лечения). Анализы крови были помещены в гепаринизированные пробирки и отцентрифугированы. Плазма была отделена и до анализа хранилась при -20°C . Обследования плазмы были проведены для ФСГ, ЛГ, свободного и общего Т, А, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), ГСПГ и пролактина (ПРЛ). С помощью ультразвукового исследования проводились оценка объема и структуры яичников до и во время лечения в те же дни, когда осуществлялся гормональный анализ, с применением ЦГР-сканера с колебаниями типа В и с преобразователем 3,5 Мгц в реальном времени. Объем яичников (V) вычислялся по формуле Гохари и др. [14].

До и во время лечения у обследуемых ежемесячно контролировалась величина гирсутизма.

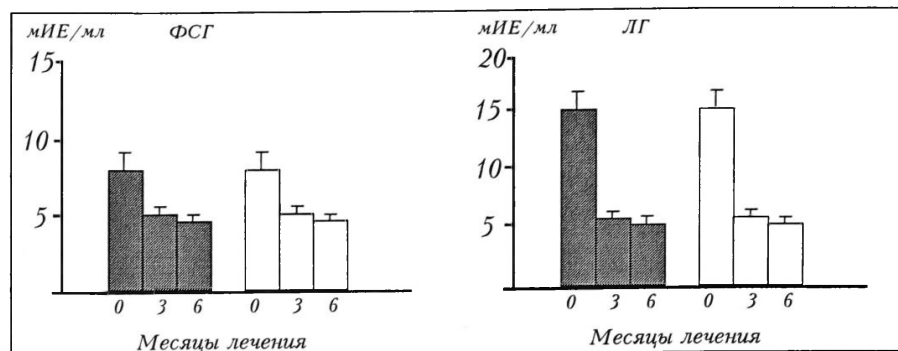


Рис. 1. Средние концентрации в плазме ФСГ и ЛГ (\pm стандартное отклонение) до лечения и во время третьего и шестого лечения двумя оральными контрацептивами, содержащими 20 мкг ЭЭ, 150 мкг дезогестрела (заштрихованные прямоугольники) или 30 мкг ЭЭ, 150 мкг дезогестрела (не заштрихованные прямоугольники), у подростков с яичниковой гиперандрогенией: в сравнении с основными значениями: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Концентрации ФСГ, ЛР, Т и ПРЛ определялись радиоиммунным методом (РИА) «Biodata» (Италия). Для исследования свободного Т применялся набор «The Diagnostic Products Corporation» (Лос-Анджелес, Калифорния). Исследование А проводилось после экстракции эфирами методом РИА «Bio-Merieux» (Франция). Анализ ДГЭА-С был выполнен набором «Bio-Merieux». Концентрация ГСПГ была измерена по методике Nisula и др. [15]. Был проведен статистический анализ полученных результатов по методу Стьюдента для парных и непарных величин.

Результаты

До лечения у подростков с олигоменореей (группы А и В) отмечались высокие основные показатели концентраций ЛГ, А, общего и свободного Т, ДГЭА-С по сравнению с контрольными пациентками (группа С). В группах А и В уровни ГСПГ были значительно ниже, чем в контрольной группе. Величины ФСГ и ПРЛ были примерно одинаковыми в обеих группах с яичниковой гиперандрогенией (табл. 2). Более того, у всех девушек с олигоменореей наблюдались размеры яичников, превышающие средние значения, и

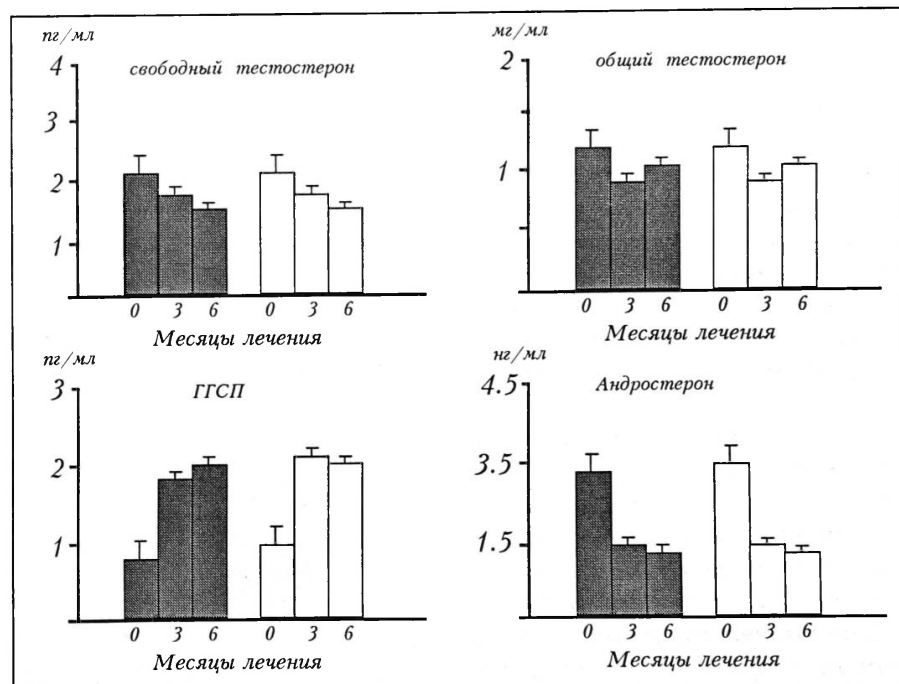


Рис. 2. Средние концентрации в плазме свободного и общего Т, ГСПГ и А.

множественность фолликулов по крайней мере с четырьмя эхонегативными кистными структурами.

Применение двух монофазных оральных контрацептивов, содержащих различные количества ЭЭ (20 мкг или 30 мкг) и одинаковое количество дезогестрела (150 мкг) привело к значительному снижению ЛГ, ФСГ (рис. 1) свободного Т и А, с одновременным существенным увеличением ГСПГ (рис. 2). Уменьшение общего Т (рис. 2) и ДГЭА-С (рис. 3) в обеих группах было не очень значительным. Изменений в величине ПРЛ не отмечалось.

В шестом цикле лечения в обеих группах подростков, проходящих лечение, наблюдалось значительное уменьшение общего объема яичников и уменьшение количества или полное исчезновение эхонегативных кистозных образований в обеих яичниках (рис. 4).

Помимо этого, после шести месяцев лечения в двух подвергшихся лечению группах отмечалось существенное снижение индекса Ферримана-Галлаве по сравнению с его первоначальным значением (рис. 5). Никакого явного принципиального различия между двумя группами не выявлено. В частности, у всех обследуемых в течение трех месяцев наблюдалось уменьшение гирсутизма и частоты выпадения волос, а в течение шести месяцев - прогрессивное улучшение всей картины яичниковой гиперандрогении. Очевидное улучшение в части себореи и прыщей отмечено у подростков, страдавших ими до начала лечения.

Нерегулярные кровотечения отмечены у двух девушек-подростков из группы А и у одной из группы В в первые месяцы приема лекарств, но после шести месяцев сообщалось только об одном нерегулярном кровотечении в группе А. У всех подростков были кровотечения отме-

ны. В обеих находящихся на лечении группах не зафиксировано увеличения массы тела обследуемых.

При использовании обоих препаратов отрицательные побочные эффекты, такие, как тошнота, головная боль, нервозность и болезненность груди, были редкими. Вообще говоря, эти субъективные жалобы отмечались исключительно в начальных циклах лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты подтверждают несколько сообщений [1-6], отмечающих, что основой нерегулярных циклов в первые годы после наступления менархе является яичниковая гиперандрогения, зависящая от ЛГ. Она характеризуется высокими ЛГ, А и Т, низкими концентрациями в плазме ГСПГ, а также увеличенными яичниками и множественностью фолликулов. Такое состояние яичниковой гиперандрогении имеет место из-за недоразвитости у подростков системы гипоталамус-гипофиз-яичники [7], включая "десинхронизацию ЛГ-часов" достижения половой зрелости, что в результате приводит к повторяющейся положительной обратной связи, стимулирующей теку яичников вырабатывать избыточное количество андрогенов.

Существует вполне обоснованное предположение, что подростки с персистирующими нарушениями и увеличенными по-

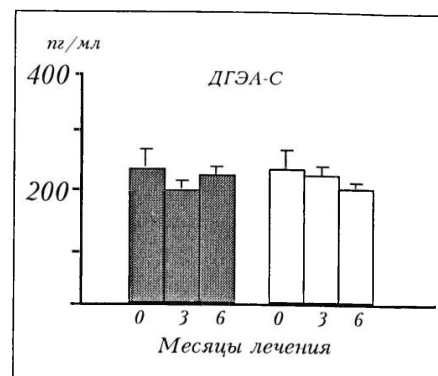


Рис. 3. Средние концентрации в плазме ДГЭА-С.

ликстозными яичниками могут сохранять это состояние яичниковой гиперандрогении и быть предрасположенными к наступлению и существованию СПЯ [4, 9]. Длительная андрогения вызывает утолщение белковой оболочки и основной мембраны, что затем приводит к нарушению фолликулогенеза [17].

Вполне вероятно, что снижение высоких эндогенных уровней ЛГ и андрогенов может быть расценено как начало медицинского вмешательства, способного задержать и/или остановить развитие морфофункционального процесса, который является характеристикой СПЯ [6]. Действительно, супрессия яичников, возможно, поможет в дальнейшем избежать патологических изменений в яичниках, хотя подтверждения этого на основе длительных контрольных исследований не имеется.

Полное подавление избы-

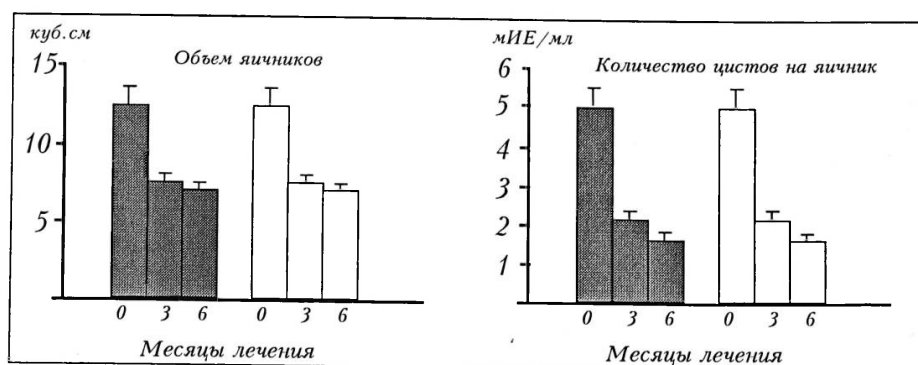


Рис. 4. Средние объем яичников и количество кист на яичниках.

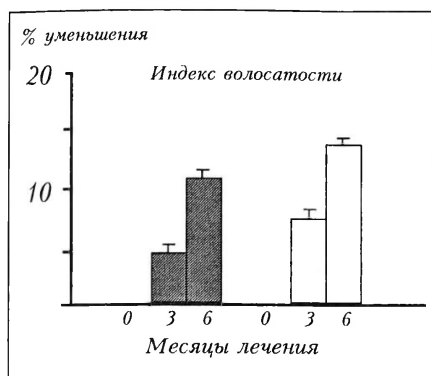


Рис. 5. Средний процент уменьшения индекса гирсутизма.

точной выработки андрогенов яичником зависит от подавления уровней ЛГ до нормального диапазона, создаваемого угнетающим действием прогестина, входящего в таблетки. Эстрогенный компонент приносит дополнительную пользу при яичниковой гиперандрогении, увеличивая уровни ГСПГ, и тем самым приводя к уменьшению свободного Т. Для увеличения ГСПГ и уменьшения общего и свободного Т низкие дозы орального контрацептива также эффективны, как и высокие дозы препаратов.

В нашем обследовании прием двух монофазных оральных контрацептивов, содержащих 150 мкг дезогестрела и различные дозы ЭЭ (20 мкг или 30 мкг), вызвал уменьшение ЛГ, ФСГ, свободного и общего Т, А и ДГЭФ-С, и одновременно существенное увеличение ГСПГ. Никакой значительной разницы между двумя группами лечившихся в отношении всех этих гормональных изменений не наблюдалось. Кроме того, обе комбинации дали благоприятное короткое воздействие на клиническую картину яичниковой гиперандрогении, хорошие результаты повторного контроля и отличную переносимость у пациенток.

Очевидно, что низкое содержание эстрогена в использованных нами оральных контрацептивах может создавать меньшее антиандрогенное воздей-

ствие, чем более высокое содержание эстрогена в других оральных контрацептивах. Но дезогестрел является прогестином с высокой гестагенной активностью и более низкой собственной андрогенностью [18], чем другие производные от 19-нортестостерона, и, следовательно, не препятствует, а, наоборот, усиливает положительные антиандрогенные воздействия эстрогенной составляющей. В самом деле, в нескольких последних статьях отмечается, что прием оральных контрацептивов, содержащих дезогестрел, полезен как для пациенток, страдающих гирсутизмом [19] и СПЯ [20], так и для женщин, которые склонны к гирсутизму и появлению акне [21].

В частности, благодаря дезогестрелу и низкому содержанию эстрогенов, препарат, состоящий из комбинации 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела, может служить как лечебным, так и контрацептивным средством для подростков с олигоменореей и с клиническими и гормональными признаками яичниковой гиперандрогении. Мы полагаем, что его прием может также оказаться полезным и найти широкое применение у сексуально активных не гиперандрогенных девушек, у которых еще не закончено созревание репродуктивной системы и которые имеют склонность к побочным андрогенным воздействиям принимаемых лекарств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Apter D. (1980). Serum steroids and pituitary hormones in female: a partly longitudinal study. *Clin. Endocrinol.*, 12, 107-20.
2. Sieberg R., Nilsson C.G., Stenman U.K. and Widmola Q. (1986). Endocrinologic features of oligomenorrheic girls. *Fertil. Steril.*, 46, 852-6.
3. Nappi C., Farace M.J., Minutolo M. Tomasseli A.P. and Montemagno U. (1987). Effect of a combination of ethynilestradiol in adolescents with oligomenorrhea and ovarian hyperandrogenism. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 25, 209-19.
4. Venturoli S., Porcu E., Fabbri R., Magrini O., Paradisi R., Palloti G., Gammi L. and Flamigni C. (1987). Postmenarcheal evolution of endocrine pattern and ovarian aspects in adolescents with menstrual irregularities. *Fertil. Steril.*, 48, 78-85.
5. Venturoli S., Porcu E., Paradisi R., Orsini L. F. and Flamigni C. (1984). Ovaries and menstrual cycles in adolescents. *Gynecol. Obstet. Incest.*, 17, 219-22.
6. Emans S. J., Grase E. and Golstein D. P. (1980). Oligomenorrhea in adolescent girls. *J. Pediatr.*, 97, 815-19.
7. Baird D.T. (1976). Pituitary-ovarian relationships in disorders of menstruation. In: James V. H. T., Serio V. and Guisti G. (ed.). *The Endocrine Function of the Human Ovary*. h.349. (New York, Academic Press).
8. Moll G. W. and Rosenfield R. L. (1983). Plasma free testosterone in the diagnosis of adolescents polycystic ovary syndrome. *J. Pediatr.*, 102, 461-4.
9. Venturoli S., Porcu E., Paradisi R., Flamigni C. (1981). Hyperandrogenism in postmenarcheal oligomenorrhea: a stage of polycyclic ovary. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 97, (Suppl. 234), 72.
10. Jung-Hoffmann C. and Kuhl H. (1987). Divergent effects of two low-dose oral contraceptives on sex hormone binding-globulin and free testosterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 156, 199-203.
11. Raj S. G., Raj M. H. G. Talbert L. M., Sloan C. S. and Hicks B. (1982). Normalization of testosterone levels using a low estrogen-containing oral contraceptive in women with polycystic ovarian disease. *Obstet. Gynecol.*, 60, 15-19.

12. Seigberg R., Nilsson C G., Stenman U. H. and Whidholm O. (1984). Sex hormone profile in oligomenorrheic adolescent girls and the effect of oral contraceptive. *Fertil. Steril.*, 41, 888-93.
13. Ferriman D. and Gallwey J. D. (1961). Clinical assesment of body hair in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 21, 1440-7.
14. Gohari P., Berkowits R. L. and Hobbins. J. C. (1987). Predictions of intrauterine growth retardation by determination total intrauterine. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 127 (3), 255-60.
15. Nisula B. C., Loriaux D. L. and Wilson Y. A. (1978). Solid phase method for measurements of testosterone-estradiol binding globulin in human serum. *Steroids.*, 31 (5), 681-90.
16. Zumoff B., Freeman R., Coupey S., Saenfdsc P., Markowitz M. and Kream J. (1983). Achronobiologic abnormality in LH secretion in teenage girls with polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 309, 1206-9.
17. Amirikia H., Savoy-Moore R. T., Sundareson F. S and Moghissi K. S. (1986). The effects of lond-term androgen treatment. *Ferrill. Sterill.*, 45, 202-8.
18. Derginr E. W., Hamburger A. D., De Jager E. and Van der Vies J. (1981). Binding of contraceptive progetogen ORG 2969 and its metabolites to receptor proteins and human SHBG. *J. Steroid Biochem.*, 14, 175-83.
19. Demis P., Newman M. and Anderson D. C. (1985). The treatment of hirsutism with a combination of desogestrel and ethinylestradiol. *Clin. Endocrinol. (Ox.)*, 22, 29-36.
20. Cullberg G. (1985). Low-dose desogestrel - ethinylestradiol combination jn hirsutism, androgen and sex hormone binding globulin in women with policectic ovary syndrome. *Acta Obstet. Ginecol. Scand.*, 64, 195-202.
21. Hammond G. L., Langley M. S., Robinson P. A. and Lund L. (1984). Serum steroid binding protein concentration, distribution of progetogens and bioavailability of testisteront during treatment with contraceptives containing or levonorgestrel. *Fertil. Sterill.*, 42, 44-52.
22. Rey-Stocker I., Zufferey M-M., Lemarchand M-T. and Rais M. (1980). Sensibilitat der hypophyse der gonaden und der schiddruse beim jungen machen vol und nach kombinierten oralen kontraception. *Gyndäkol. Rundsch.*, S, 135-61.
23. Prader A. and Zachmann M. (1979). Treatment of excessively tall girls and boys with sex hormones. *Pediatrics*, 62, 1202-10.