

Современные представления о лечении синдрома поликистозных яичников

Ю.А. Гуркин, Н.Г. Безуглова.

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

Впервые хирургическое лечение синдрома поликистозных яичников (СПЯ) было предложено в 1935г. Stein и Leventhal в виде двусторонней резекции яичников. Основным недостатком клиновидной резекции яичников является образование спаек в брюшной полости, снижение фолликулогенеза и к сожалению, эффект от хирургического лечения редко бывает постоянный. Все это послужило основой для совершенствования консервативных методов терапии, которые следует использовать как первый этап лечения больных с СПЯ. Мы исходили из того, что в основе современного подхода к патогенетическому лечению СПЯ лежит снижение инсулинорезистентности, ликвидация или нейтрализация гиперандрогении и её клинических проявлений, восстановление нормальной функции яичников.

В общих чертах, терапия должна быть направлена на уменьшение концентрации андрогенов, уровня ЛГ и инсулина, при бесплодии – на индукцию овуляции. Лечение зависит от клинко-патогенетического варианта СПЯ. Тактика ведения пациенток с СПЯ должна быть индивидуальной. При нормальной массе тела, без гиперинсулинемии, показано назначение диане–35 по 1 таб. с 1 по 21 день цикла в течение 6–12 мес.; для имеющих избыточную массу тела и/или гиперинсулинемию – метформина по 500мг 3 раза в сутки, под контролем сахара крови в сочетании с мероприятиями по нормализации веса; у пациенток с признаками диэнцефальных нарушений – дифенин по 1 таб. 2 раза в день в комплексе с верошпироном по 100 мг/сутки с 14 по 26 день менструального цикла, в течение 4–6 месяцев.

4. В предоперационном периоде необходима коррекция метаболических нарушений на фоне диеты и/или медикаментозной терапии, что повышает эффективность хирургического лечения.

В юношеском возрасте терапия “типичной” формы СПЯ должна быть направлена на восстановление менструальной функции, и проводиться с учётом наличия или отсутствия инсулинорезистентности, образа пищевого поведения. Терапия предусматривала два основных сценария лечения. При нормальной массе тела без ГИ назначался – антиандрогенный эстроген–гестагенный препарат (диане–35). Во время приёма диане–35 ежемесячно отмечались умеренные кровянистые менструальноподобные выделения в течение 3–4 дней. Через 6 месяцев лечения наблюдали: снижение уровня тестостерона – 1,5-2,1 нмоль/л (до лечения 2,7-4,0 нмоль/л), ДГЭА – 8,5-15 нмоль/л (до лечения 13-20 нмоль/л), концентрация ЛГ снизилась до 6,8-10 мМЕ/мл.

В тех случаях, где имелась избыточная масса тела и/или ИР использовались – сенситайзеры инсулина (метформин) в сочетании с мероприятиями по нормализации веса. Лечение проводилось в течение 3–5 месяцев. Терапия метформином переносилась хорошо, незначительные побочные явления в виде диареи и диспепсии наблюдались первые 2–3 дня приёма препарата (у 2-х больных) и в последующем купировались самостоятельно. Выбор метформина был обусловлен тем, что улучшает чувствительность тканей к инсулину, снижает уровень глюкозы в крови и тканях. Одним из важных свойств метформина является способность повышать чувствительность тканей к инсулину за счёт снижения жировой и накопления мышечной массы тела на фоне проводимого лечения (134,145,167). Нами было установлено, что через 4 месяца приёма препарата отмечалось снижение уровня ЛГ до 8–11 мМЕ/мл (до лечения от 16 до 19 мМЕ/мл), у 3 пациенток нормализовался менструальный цикл, у 2 других нормализация цикла произошла через 5 месяцев лечения. Эти данные позволяют рассматривать применение метформина в качестве нового подхода к лечению гиперандрогении яичникового генеза и нарушенной овуляции при СПЯ. Они также позволяют предполагать, что длительный прием метформина может быть полезным в лечении инсулинорезистентности в

плане снижения риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений у этой группы пациенток. Метформин способствует разрыву патогенетической взаимосвязи между гиперинсулинемией и гормональными нарушениями при СПЯ.

У 22 больных с ожирением, гирсутизмом, нарушенным соотношением ЛГ/ФСГ без ИР использован в качестве антиандрогенной, дигидратационной терапии верошпирон, механизм действия которого заключается в подавлении образования ДГТ из тестостерона в коже, волосяных фолликулах и сальных железах (142,145,154). В результате проведенного лечения уровень тестостерона в крови снизился на 80%. Терапия пациенток с гинекологической патологией и ожирением крайне затруднительна и не редко даёт неадекватную ответную реакцию на гормональную терапию. Поэтому коррекцию гинекологических нарушений имеет смысл проводить только после предварительного уменьшения массы тела. В процессе лечения нам удалось добиться уменьшения массы тела на 5–10% от исходного и стабилизации массы тела без дальнейшего нарастания.

Для восстановления фертильности сегодня существуют 2 пути: первый- использование медикаментозных препаратов, обеспечивающих фолликулогенез в яичниках; второй путь- оперативное лечение. В настоящее время в связи с развитием оперативной эндоскопии появляется все больше сторонников проведения операции лапароскопическим путем. Лапароскопический доступ представляется заманчивым, его преимуществами перед лапаротомией являются сочетание максимальной информативности с незначительной оперативной травмой, снижение частоты возникновения спаечного процесса в малом тазу, сохранение функционального резерва яичников и существенное сокращение времени пребывания больных в стационаре после операции.

Лапароскопия с лечебной целью была проведена у 30 (75%) из 40 больных с “типичной” формой СПЯ. Причем 25 из 30 оперируемых пациенток имели избыточную массу тела, у 3 пациенток обнаружена ГИ.

Всем проводилось предварительное лечение, направленное на снижение массы тела и коррекцию метаболических нарушений. Наиболее частая ошибка в ведении таких больных – попытка коррекции менструальной и репродуктивной функции (особенно стимуляции овуляции) без предварительного уменьшения массы тела. При длительной стимуляции овуляции без соответствующей коррекции массы тела может развиваться синдром истощения яичников. Двум девушкам была выполнена клиновидная резекция яичников, с иссечением 2/3 коркового слоя (длительность их заболевания более 5 лет), 25 пациенткам термокаутеризация яичников. При лапароскопии использовали эндотермокоагулятор, так как его преимущества по сравнению с моно – или диатермокоагулятором состоит в том, что при этом температурном режиме происходит коагуляционный некроз тканей без их обугливания (100,102,118). Тем не менее, негативной стороной диатермокоагуляции является деструктивное влияние на часть оставшегося фолликулярного аппарата яичника (90,171).

После оперативного вмешательства (клиновидная резекция или термокаутеризация яичников) у всех пациенток была менструальноподобная реакция, на третьи сутки наблюдался подъём базальной температуры до 37,1–37, 3° С, которая сохраняется в течение 5–8 дней. На 7–е сутки после оперативного вмешательства отмечалось снижение уровня ЛГ в плазме до 8–11 мМЕ/мл с одновременным повышением концентрации ФСГ до 3,5–8 мМЕ/мл и эстрадиола до 120–200 пмоль/л. Проведенный УЗ мониторинг яичников показал, что у 88,9% больных через 1,5-2 мес. после лапароскопии восстановился овуляторный цикл. У 3 пациенток беременность наступила самостоятельно через 6-8 месяцев после хирургического лечения. 18 пациенткам проведена стимуляция овуляции клостилбегидом (25,50,84). Всего в первой группе беременность наступила у 12 (30%) девушек и протекала на фоне сохраняющей терапии.

Следует отметить, что оперативное лечение эффективно, и оправдано с точки зрения восстановления фертильности при ”типичной” форме СПЯ. К

сожалению, эффект от хирургического лечения редко бывает постоянный. Проблема временного эффекта в лечении СПЯ вызывает вопрос о дальнейшей тактике ведения пациенток, поэтому необходима профилактика рецидивов СПЯ. Это создание физиологического покоя оперированным яичникам, путем назначения после операции комбинированных оральных контрацептивов, это мероприятия направленные на снижение массы тела и коррекцию метаболических нарушений. Наиболее частая ошибка в ведении таких больных – попытка коррекции менструальной и репродуктивной функции хирургическим путём без предварительного уменьшения массы тела, коррекции метаболических нарушений, что приводит к снижению эффективности лапароскопической эндотермокоагуляции яичников и отрицательной реакции, больных на гормональную стимуляцию яичников.

Пациенткам второй группы (50) со “смешанной” формой заболевания с целью коррекции менструального цикла и лечения кожных проявлений гиперандрогении назначалась циклическая гормональная терапия с применением диане–35. Это препарат выбора при СПЯ за счёт уникальной комбинации этинилэстрадиола с сильным антиандрогеном ципротероном ацетатом. Причём последний, кроме антиандрогенного действия, обладает выраженным антигонадотропным и гестагенным эффектом. Известно, что диане–35 увеличивает синтез в печени глобулина, связывающего половые стероиды, тормозит секрецию ЛГ гипофизом и снижает выработку тестостерона в надпочечниках, в результате чего снижается свободная фракция андрогенов сыворотки. Кроме того, входящий в состав диане–35 ципротерон ацетат конкурентно ингибирует тканевые рецепторы андрогенов, уменьшая тем самым проявления андрогенизации. Такое сочетание свойств является оптимальным для его применения при СПЯ (3,30,110,185,186).

Через 6 месяцев гормональной терапии наблюдали снижение интенсивности патологического роста и сальности волос, уменьшение угревой сыпи. У 35 (70%) больных гирсутое число до лечения составляло 13–18, после применения диане–35 снизилось до 12–14, что можно

рассматривать как эффект от гормональной терапии. Уровень ЛГ в крови снизился на 5 день менструального цикла и составил 6,4–8,7 мМЕ/мл (до лечения 13 ± 4 мМЕ/мл). В то время как уровень ФСГ повысился 7,6–10,3 мМЕ/мл в то время как до лечения был $4,3 \pm 8,7$ мМЕ/мл. Отмечено значительное снижение концентрации тестостерона с $3,92 \pm 0,58$ нмоль/л до 1,4–2 нмоль/л, ДГЭА с $34 \pm 1,2$ нмоль/л до 20–25 нмоль/л, 17–ОН – прогестерона с 13,3 до 9,5 нмоль/л. После временной отмены диане–35 пациенткам рекомендуется циклическая витаминотерапия на 3 месяца.

Надо отметить, что у пациенток второй группы одновременно со снижением андрогенов соотношение ЛГ и ФСГ нормализовались только через год от начала лечения, кроме того, было выявлено уменьшение гирсутизма и других кожных проявлений гиперандрогении, а так же уменьшение размеров яичников. Всё это может свидетельствовать о достаточной эффективности проведенной терапии.

Подобные критерии при положительной оценке лечения “смешанной” формы СПЯ описывали и другие авторы (3,6,15). Однако, по их данным, уже через 8 месяцев после отмены циклической гормональной терапии диане–35 у 60% пациентов со “смешанной” формой СПЯ, вновь констатированы задержки менструаций и появление избыточного роста волос, то есть циклическая гормональная терапия имела временный положительный характер (24,30,43,94).

Следовательно, анализируя полученные результаты и данные литературы, пациентки со “смешанной” формой СПЯ должны получать достаточно длительную терапию (76,90,102,122).

У пациенток третьей группы с “центральной” формой синдрома поликистозных яичников превалирующей явилась терапия, направленная на уменьшение массы тела и регуляцию нарушений нейромедиаторного обмена.

Через 3 месяца терапии дифенином у 29 (70%) пациенток восстановился нормальный ритм менструального цикла. У 20 из них на фоне лечения отмечено улучшение частотно-амплитудных характеристик

основного ритма покоя (α -ритма) и нормализация его пространственного распределения; на ЭЭГ α -ритм приобрёл доминирующий характер. Амплитуда его в задних отделах мозга снизилась с 90–120 до 60–80 мкВ; уменьшилась, а в некоторых случаях снизилась выраженность генерализованной медленноволновой активности. У 10 (4,2%) пациенток после лечения отмечено снижение влияния структур лимбического комплекса.

После 6 месячного курса лечения в 80% случаев отмечено снижение массы тела на 10–12 кг. Причём максимальное снижение произошло у девочек с наибольшей массой тела. Все пациентки отметили уменьшение или исчезновение жалоб, связанных с нарушениями со стороны центральной нервной системы. При ЭхоЭГ и РЭГ выявлена положительная динамика. Гирсутное число уменьшилось на 1–2 балла относительно исходных 13–15 баллов.

При УЗИ органов малого таза отмечено некоторое уменьшение размеров яичников, ЯМИ снизился до 3,8–3,7 (до лечения 3,9–4,1). Заметные изменения в структуре яичников в виде уменьшения количества мелких фолликулов. Данные М-эхо соответствовали дню менструального цикла.

При исследовании гормональных параметров у 42 пациенток третьей группы, уровень ЛГ в крови снизился с 20–22 до 17–19 мМЕ/мл. При этом соотношение ЛГ/ФСГ составило 1:1. Концентрация тестостерона и экскреции 17-КС с мочой также заметно снизились.

Сравнительный анализ полученных данных до и после 6 месячного лечения девушек дифенином убеждает в целесообразности использования препаратов нейромедиаторного действия для регуляции гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений.

Таким образом, на основании вышеизложенных данных можно сделать заключение о необходимости строго дифференцированного подхода к лечению девушек-подростков с СПЯ и о достаточной эффективности патогенетически обоснованной терапии у данного контингента больных.

Применение препарата из группы сенситайзеров (метформина) у девушек–подростков с СПЯ и гиперинсулинемией приводит к ликвидации ГИ. Наблюдается отчётливое угнетение исходно избыточной секреции андрогенов, как в надпочечниках, так и в яичниках, но синтез всех других стероидных гормонов не нарушается. В результате устраняется ингибирующий эффект андрогенов на гипофизарно – овариальную систему и собственно на фолликулярный аппарат яичников. Уже к концу первого полугодия применения сенситайзеров, проявляется наиболее существенный эффект терапии СПЯ – восстанавливается регулярный менструальный цикл. Применение дифенина у девушек–подростков с “центральной” формой СПЯ приводит к нормализации ЭЭГ, снижению уровня тестостерона и индекса ЛГ/ФСГ, что убеждает в целесообразности использования его для регуляции гипоталамо–гипофизарных взаимоотношений.

Одной из важнейших проблем современной гинекологической эндокринологии является раннее выявление нарушений становления репродуктивной функции у девочек–подростков. Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – наиболее частая форма эндокринопатии, встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста и составляет 80%, а по некоторым данным, даже 90% всех форм гиперандрогении. Приступая к изучению актуальной проблемы – синдрома поликистозных яичников у девушек–подростков мы так же, как и другие авторы (6,10,15), сочли целесообразным выделить трёх клинических форм СПЯ : “типичная”, ”смешанная” и ”центральная”. Терапию различных форм СПЯ проводили в соответствии с выявленными клинико–патогенетическими особенностями.

4.1. Лечение пациентов с “типичной” формой синдрома поликистозных яичников (1 группа).

Первая группа больных, с типичной, собственно овариальной формой СПЯ, состояла из 40 человек. 11 (27,5%) пациенткам без ожирения и метаболических нарушений, с целью регуляции менструального цикла проводилось комплексное лечение, включающее – циклическую витаминотерапию (Ю.А.. Гуркин, 1995) в течение 3 месяцев:

с 1 по 15 день менструального цикла:

нейромультивит по 1 таб 2 раза в день,
токоферола ацетат по 100мг 2раза в день,
фолиевая кислота по 0,001г.- 3раза в день.

с16 по 30 дни менструального цикла:

токоферола ацетат по 100мг 2раза в день,
глутаминовая кислота по 0,25 г.-3раза в день,
кислота аскобиновая по 0,1г. – 2 раза в день.

в течение 3 месяцев с 1 по 10 день менструального цикла ФТЛ – вибрационный массаж паравертебральной зоны и интраназальный электрофорез с вит. В1 и В6 через день.

В результате проводимого “подготовительного” лечения нормализации менструального цикла не наблюдалось. В последующем, в качестве корригирующей терапии 7 пациенткам был назначен дюфастон по 10 мг – 2 раза в день с 16 по 25 день менструального цикла сроком на 3 – 6 месяцев. 4 пациенткам назначили диане – 35 по 1 таб. в сутки 21 день с 7 дневными перерывам, сроком на 6 месяцев в контрацептивном режиме. Во время лечения у всех девушек ежемесячно отмечалась менструальноподобная реакция, наступившая на 2–4 день окончания приёма дюфастона или диане–35 (82).

У 29 (72,5%) пациенток с избыточной массой тела основное внимание уделяли таким факторам, как сбалансированное питание (доля белков в суточном рационе должна составлять – 15%, жиров – 30%, углеводов –55%), уменьшение суммарной калорийности потребляемой пищи, увеличение физической активности. В результате эпидемиологических исследований установлено, что к ожирению приводит чрезмерное потребление жира, в связи с этим сокращение калорийности диеты должно достигаться за счёт ограничения жиров до 30% , а не углеводов (108,109,115).

7 (17,5%) пациенток с избыточной массой тела и гиперинсулинемией принимали метформин по 500 мг 3раза в день, под контролем инсулина и сахара крови переходили на поддерживающую терапию до 250мг. В процессе

лечения оценивали переносимость препарата, наличие и характер побочного действия по субъективным ощущениям больных. Клиническую эффективность лечения определяли по динамике потери массы тела, ИМТ и отношения ОТ/ОБ, восстановлению менструального цикла, наступлению беременности. Функцию яичников оценивали по результатам тестов функциональной диагностики, динамического ультразвукового контроля за ростом фолликула в яичниках и состоянием эндометрия. Овуляторность менструального цикла подтверждали определением прогестерона в плазме крови на 21-23-ий день менструального цикла. Лечение проводилось в течение 3–5 месяцев. Терапия метформином переносилась хорошо, незначительные побочные явления в виде диареи и диспепсии наблюдались первые 2–3 дня приёма препарата и в последующем купировались самостоятельно. Метформин относится к группе сенситайзеров, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, снижает уровень глюкозы в крови и тканях путём подавления гликогеногенеза в печени, снижает уровень триглицеридов. Одно из важных свойств метформина – способность повышать чувствительность тканей к инсулину за счёт снижения жировой и накопления мышечной массы тела на фоне проводимого лечения (134,145,167). В первый месяц приема метформина пациентки отмечали снижение аппетита, каждый месяц вес девушек уменьшался на 3–4 кг (они строго соблюдали рекомендации относительно диеты и образа жизни). Через 4 месяца приёма препарата отмечалось снижение уровня ЛГ до 8–11 мМЕ/мл (до лечения 16–19 мМЕ/мл), у 3 пациенток нормализовался менструальный цикл, у 2 других нормализация цикла произошла через 5 месяцев лечения.

Остальные 22 пациентки с ожирением, гирсутизмом, нарушенным соотношением ЛГ/ФСГ без ИР получали в качестве антиандрогенной, дегидратационной терапии верошпирон по 150–200 мг /сут. с 14 по 26 день менструального цикла в течение 4–6 месяцев. Назначение антиандрогенной дегидратационной терапии (верошпирон) предпочтительно производить во вторую фазу цикла, так как при его непрерывном приеме часто наблюдаются

маточные кровотечения. Механизм действия верошпирона заключается в подавлении образования ДГТ из тестостерона в коже, волосяных фолликулах и сальных железах (142,145,154). Уровень Т в крови при лечении верошпироном в течение 6 месяцев снизился на 80%.

Лапароскопия с лечебной целью проведена 30 (75%) из 40 больных с “типичной” формой СПЯ. 21 пациентке произведена визуальная оценка состояния органов малого таза, в связи с желанием иметь ребёнка и 9 пациенткам в связи с неэффективностью проводимой консервативной терапии. 25 из 30 оперируемых пациенток имели избыточную массу тела, у 3 пациенток обнаружена ГИ. Всем проводилось предварительное лечение, направленное на снижение массы тела и коррекцию метаболических нарушений. 5 девушкам из них выполнена клиновидная резекция яичников, с иссечением 2/3 коркового слоя (длительность их заболевания более 5 лет), и 25 пациенткам термокаутеризация яичников. При лапароскопии использовали эндотермокоагулятор, так как его преимущества по сравнению с моно – или диатермокоагулятором состоит в том, что при этом температурном режиме происходит коагуляционный некроз тканей без их обугливания (100,102,118). К сожалению, негативной стороной диатермокоагуляции является деструктивное влияние на часть оставшегося фолликулярного аппарата яичника (168).

Интраоперационно обнаружилась картина сходная для всех 30 наблюдений: яичники имели округлую форму с гладкой утолщённой капсулой белесовато–жемчужного цвета, увеличены в размерах (в пределах 4–6 см). При инструментальной “пальпации” отмечалась повышенная плотность ткани яичников (за счёт утолщения белочной оболочки и множества мелких полостных фолликулов); стигмы овуляции отсутствовали. Сквозь белочную оболочку яичников просматривались фолликулы до 0,5 см в диаметре, на поверхности визуализировались мелкие древовидно ветвящиеся сосуды. Видимой патологии тела матки, маточных труб и брюшины не

выявлено. У всех 15 пациенток интраоперационно отмечалось уменьшение размеров тела матки, что подтверждало результаты ультразвукового исследования органов малого таза, а также ректоабдоминального и влагалищнобрюшностеночного исследований, проводимых до операции.

После оперативного вмешательства (клиновидная резекция или термокаутеризация яичников) у всех пациенток была менструальноподобная реакция, третьи сутки наблюдался подъём базальной температуры до 37,1-37,3° С, которая сохраняется в течение 5–8 дней. На седьмые сутки после оперативного вмешательства снизился уровень ЛГ в плазме $-9,75 \pm 1,25$ мМЕ/мл (до операции $12,9 \pm 6,1$ мМЕ/мл*). Отмечено повышение концентрации ФСГ до $5,75 \pm 2,25$ мМЕ/мл (до операции $4,6 \pm 1,4$ мМЕ/мл*) и эстрадиола $160,1 \pm 39,9$ пмоль/л (до операции $93,84 \pm 56,4$ пмоль/л*). *- достоверность различия по сравнению с исходным значением $p < 0,05$.

9 пациенткам с “типичной” формой СПЯ в первый день менструации, наступившей после лапароскопии, назначили комбинированный оральные контрацептив диане-35 по стандартной контрацептивной схеме на протяжении 6 месяцев, с последующим эхографическим исследованием яичников и динамическим мониторингом ЛГ, ФСГ, Т, ДГЭА в плазме периферической крови. Диане-35 является препаратом выбора при СПЯ за счёт уникальной комбинации этинилэстрадиола с сильным антиандрогеном ципротероном ацетатом. Последний, кроме антиандрогенного действия, обладает выраженным антигонадотропным и гестагенным эффектом. Известно, что диане-35 увеличивает синтез в печени глобулина, связывающего половые стероиды, тормозит секрецию ЛГ гипофизом и снижает выработку тестостерона в надпочечниках, в результате чего снижается свободная фракция андрогенов сыворотки. Кроме того, входящий в состав диане-35 ципротерон ацетат конкурентно ингибирует тканевые рецепторы андрогенов, уменьшая тем самым проявления андрогенизации. Такое сочетание свойств является оптимальным для его применения при СПЯ (3,30,110,185,186).

На протяжении 6 месяцев после лапароскопии у 9 пациенток ежемесячно отмечались менструальноподобные кровотечения в течение 3–4 дней, умеренные наступающие на 2–4 день после окончания цикла приёма диане–35. Через 6 месяцев после оперативного лечения наблюдали снижение уровня тестостерона – $1,8 \pm 0,3$ нмоль/л (до операции $3,35 \pm 0,65$ нмоль/л), ДГЭА – $11,75 \pm 3,25$ нмоль/л (до операции $16,6 \pm 3,4$ нмоль/л), концентрация ЛГ снизилась до $8,4 \pm 1,6$ мМЕ/мл ($p < 0,05$).

Далее было рекомендовано продолжить приём диане – 35 ещё в течение 6 месяцев с повторным обследованием после окончания лечения. Через 2 месяца после отмены диане – 35 у 9 пациенток 1 группы уровень тестостерона и ДГЭА оставался низким, концентрация ЛГ в плазме оставалась такой же, как после первого курса гормонотерапии.

У 3 пациенток беременность наступила самостоятельно через 3–4 месяцев после хирургического вмешательства. 12 проводилась стимуляция овуляции клостилбегидом (25,50,84). Всего в 1 группе беременность наступила у 12 (30%) девушек и протекала на фоне сохраняющей терапии.

Клинический пример сочетания трех видов овариальной патологии.

Пациентка П. Е., 17 лет. г. Санкт-Петербург гинекологическое отделение детской инфекционной больницы №5 им. Н.Ф. Филатова, история болезни № 8440.

Обратилась с жалобами на редкие менструации, менструальный цикл 60-75 , избыточное оволосение.

Из анамнеза. Менархе с 12 лет, цикл не установился, менструации всегда редкие и обильные. Гинекологические заболевания отрицает.

Соматические заболевания: частые ОРВИ, хронический тонзиллит, гайморит.

Наследственность: у матери болезнь Штейна-Левенталя (подтверждённая гистологически), у бабушки – гипертоническая болезнь, у отца- ожирение.

Объективно: Телосложение нормостеническое: рост -168см, вес -58 кг, МРИ-22. ОТ/ОБ \leq 0,85 (0,76). Оволосение по женскому типу, избыточное. Ма-5, мягкие, безболезненные при пальпации, выделений из сосков нет.

Результаты обследования.

До лечения- ЛГ- 13,7 МЕ/л; ФСГ- 4,2 МЕ/л ; ЛГ/ФСГ-3,2 МЕ/л ;Т- 4,34 нмоль/л; Прол-8,83 ng/ml; Е2-37,68 пмоль/л. К- 234,6. ТТГ- 2,34 мМЕ/л, СТ4- 15,8 пмоль/л, СТ3-1,89 нмоль/л АТкТГ- 54,27 МЕ/мл. ДЭА- 7,5 нг/мл. Сахарная кривая- 4,9- 5,8-5,2 ммоль/л Проба с гестагенами положительная. Боковой снимок черепа в двух проекциях с прицельным снимком турецкого седла- патологии изменений свода черепа и турецкого седла не выявлено. По данным УЗИ органов малого таза – матка 38×27×33 мм. Яичники: правый 48 ×29 ×34, левый -49 ×28 ×35 с округлым аваскулярным образованием 2,5×2,5 см повышенной эхогенности. Объём яичников более 13см, строма гиперэхогенная, под капсулой визуализируются полостные фолликулы диаметром 6-8 мм.

Диагноз предварительный: СПЯ, киста левого яичника.

Лечение:

Операция. Лапароскопия, удаление опухоли левого яичника и правосторонней параовариальной кисты. Протокол операции: в малом тазу небольшое количество выпота. Яичники с обеих сторон увеличены с плотной белочной оболочкой, гладкой поверхностью. Фолликулы через белочную оболочку не просматриваются. Левый яичник несколько больше правого, содержит в своей толще плотное включение. Справа обнаружена параовариальная киста.

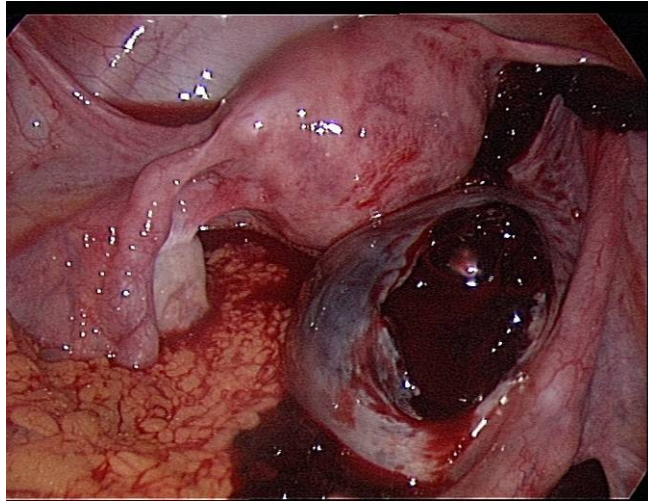
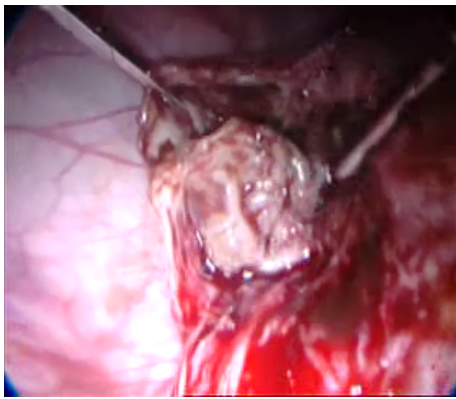
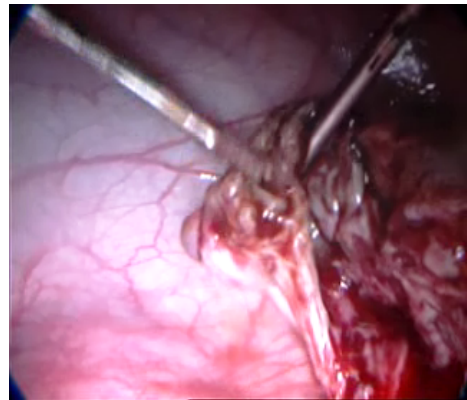


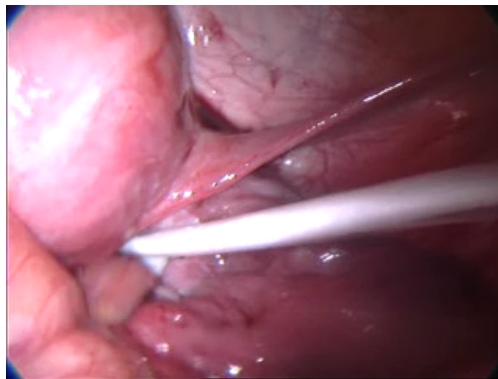
Рис 1. Зрелая тератома яичника .



1.



2.



3.

Рис.№ 15. Этапы операции по энуклеации тератомы яичника (1,2 – энуклеация кисты яичника, 3.- дренирование малого таза).

г/о № 10521-522- параовариальная киста; г/о № 10520 дермоидная киста, г/о 10519 склероз коркового слоя, китозно-атрезирующие фолликулы.

Послеоперационный период без особенностей. Повторные гормональные исследования: снижение соотношения ЛГ/ФСГ до 1,3; Т- до 2,8 нмоль/л; ДЭА до 6,9 нг/мл.

Диагноз заключительный: СПЯ, зрелая тератома левого яичника.

Тактика ведения пациенток с “типичной” формой СПЯ, которой мы придерживались в процессе исследований, представлена в таблице 10.

Таблица № 10 .

Алгоритм лечения девушек–подростков с “типичной” формы СПЯ.

При ИР и ГИ с ожирением или нормальной массой тела.	1)Снижение веса, низкокалорийная диета; 2)метформин 500 мг по 1 т. 3 раза в день 3-6 месяцев, под контролем инсулина крови переходя на поддерживающую дозу 250 мг; 3)дюфастон 10 мг 2 раза в день с 16 по 25 день менструального цикла 6 мес.
Без метаболических нарушений, при признаках гиперандрогении, нарушении соотношения ЛГ/ФСГ, ожирении.	1)Верошпирон 150мг в сутки с 14 по 26 день менструального цикла 3-6 месяцев; 2)диане-35 по 1т. с 1 по 21 день менструального цикла, 6-12 месяцев.
При неэффективности консервативной терапии и заинтересованности в беременности.	1)Хирургическое лечение; 2)стимуляция овуляции.

4.2 Лечение больных со “смешанной” формой синдрома поликистозных яичников (2 группа).

Пациенткам 2 группы (50 человек) со “смешанной” формой заболевания с целью коррекции менструального цикла и лечения кожных

проявлений гиперандрогении (избыточный рост волос, угревая сыпь, жирная себорея) назначалась циклическая гормональная терапия с применением диане-35. Приём препарата рекомендован на 12 месяцев, с контрольным обследованием через 6 и 12 месяцев (ультразвуковое исследование органов малого таза, гормональный анализ ЛГ, ФСГ, Т, ДГЭА, ДГЭА-С).

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 $15,6 \pm 2,4$, после применения диане-35 несколько снизилось до $13,1 \pm 0,9$ ($p < 0,05$), 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 $3,7 \pm 0,2$), 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 II группы выявлено снижение концентрации тестостерона в крови до $2,7 \pm 0,3$ нмоль/л* (до начала лечения $3,92 \pm 0,58$ нмоль/л), ДГЭА хотя и снизился до $28 \pm 2,3$ нмоль/л у 38 (76%) больных, однако оставался высоким относительно нормы (норма-). Уровень ЛГ (13 ± 4 мМЕ/л) и ФСГ ($6,5 \pm 2,2$ мМЕ/л) в плазме крови при проведении терапии не изменялся. *- достоверность различия по сравнению с исходным значением $p < 0,05$.

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 2 группы 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 ($3,8 \times 2,5 \times 2,1$ см), ЯМИ соответствовал норме (3,5).

Уровень ЛГ в крови снизился на 5 день менструального цикла, составляя $7,55 \pm 1,15$ мМЕ/мл* (до лечения $13 \pm 3,9$ мМЕ/мл). Уровень ФСГ повысился на 5 день менструального цикла, составляя $8,95 \pm 1,35$ мМЕ/мл* (до лечения $4,3 \pm 8,7$ мМЕ/мл). Концентрация тестостерона значительно уменьшилась с $3,92 \pm 0,58$ нмоль/л до $1,7 \pm 0,3$ нмоль/л, отмечалось и снижение ДГЭА с $34 \pm 1,2$ нмоль/л до $22,6 \pm 2,4$ нмоль/л. Показатели 17-ОН – прогестерона соответствовали норме ($9,5 \pm 0,6$ нмоль/л). После отмены диане-35 пациенткам рекомендовали циклическую витаминотерапию на 3 месяца. *- достоверность различия по сравнению с исходным значением $p < 0,05$.

Надо отметить, что у пациенток 2 группы одновременно со снижением андрогенов соотношение ЛГ и ФСГ нормализовались только через год от начала лечения, кроме того, было выявлено уменьшение гирсутизма и других кожных проявлений гиперандрогении, а так же уменьшение размеров яичников. Всё это может свидетельствовать о достаточной эффективности проведенной терапии.

Подобные критерии при положительной оценке лечения “смешанной” формы СПЯ описывали и другие авторы (41,42). Однако, по их данным уже через 8 месяцев после отмены циклической гормональной терапии диане-35 у 60% пациентов со “смешанной” формой констатированы задержки менструаций на 1–2,5 недели и появление избыточного роста волос, то есть циклическая гормональная терапия имела временный положительный характер и предотвращала рецидив (24,30,43,94).

Следовательно, анализируя полученные результаты и данные литературы, пациентки со “смешанной” формой СПЯ должны получать достаточно длительную терапию (76,90,102,122). При этом хотелось бы отметить, что назначение глюкокортикоидов, неоправданно, так как основой

“смешанной” формы СПЯ является функциональная гиперандрогения надпочечников в сочетании с гиперандрогенией яичникового происхождения (52,56,57,82). Кроме этого, лечение глюкокортикоидами требует длительного применения, начиная с юношеского возраста, а это сопряжено с высоким риском развития, в частности, экстрагенитальной патологии (2,18,24).

От оперативного лечения больных со смешанной формой СПЯ мы отказались в связи с указанием многих авторов на его неэффективность при овариальной и надпочечниковой гиперандрогении (72,78) и учитывая, что большинство (91%) пациенток было моложе 17 лет.

В качестве клинического примера – приводим историю болезни пациентки со “смешанной” формой синдрома поликистозных яичников.

Больная Б.А., 15,5 лет. МКДЦ Петроградского района, амбулаторная карта.

Обратилась с жалобами на прогрессирующий гирсутизм с периода менархе, нерегулярные, скудные, редкие менструации, по 3-4 дня с интервалами 45-50 дней.

Из анамнеза. Менархе с 13 лет. Менструальный цикл неустойчивый. С возраста менархе усиливается гирсутизм и угревая сыпь на лице и спине. Половая жизнь с 14 лет, контрацепция барьерная. Гинекологические заболевания отрицает.

Перенесенные заболевания: детские инфекции без осложнений.

Наследственность: неотягощена.

Объективно: рост-169 см, вес- 60 кг. МРИ-21.(N) Телосложение –по женскому типу. Гирсутизм II степени выраженности, множественные акне на коже лица и спины. Молочные железы развиты правильно (Ma2), отделяемого из сосков нет. Строение наружных половых органов без особенностей.

Дополнительные исследования. При трансвагинальном УЗИ на 18 день цикла матка- 46× 36 × 44 мм, М-эхо-6мм. Яичники: правый 30 ×21 ×32, левый -29 ×24 ×31мм. Объём более 11см, строма гиперэхогенная, под капсулой визуализируются кистозные фолликулы диаметром 6-8 мм.

Гормональные исследования. ЛГ- 8 МЕ/л, ФСГ- 6,5 МЕ/л, ПРЛ- 332 мМЕ/л, Т-4,8 нмоль/л, ДЭА- 8,4 нг/мл, 17- ОНП-1 нг/мл. Проба с дексаметазоном – уменьшение содержания тестостерона, ДЭА и 17 ОНП – на 40 % .

МРТ: изменений формы и размеров надпочечников не выявлено.

Диагноз: СПЯ, смешанная форма.

Лечение описано выше, восстановился менструальный цикл и уменьшился гирсутизм на фоне приёма КОК.

Тактика ведения пациенток со “смешанной” формой СПЯ, которой мы придерживались в процессе исследований, представлена в таблице 11.

Таблица № 11 .

Алгоритм лечения девушек–подростков со “смешанной” формой СПЯ.

Методы лечения	Количество пациенток (N=50)	Общая длительность терапии (месяцы)
Гормональная терапия (Диане-35)	50	12
Циклическая витаминотерапия	50	3

4.3. Лечение пациенток с “центральной” формой синдрома поликистозных яичников (3 группа).

Самым частым симптомом явилось ожирение III – IV степени (98%). У пациенток данной группы преобладающей явилась терапия, направленная на уменьшение массы тела, регуляцию нарушений нейромедиаторного обмена (дифенин), совместно с коррекцией инсулинорезистентности, дегидратационной и антиандрогенной терапией препаратом верошпирон.

Пациенткам была рекомендована низкокалорийная диета в пределах 1500–2200 ккал/сут., с ограничением жиров и легко усвояемых углеводов, ограничением потребности соли до 3–5г в сутки, физические нагрузки (плавание), ФТЛ (интраназальный электрофорез с тиамин (вит. В1), гальванический воротник по Щербаку), общий массаж. По показаниям проводили коррекцию функции щитовидной железы (4 пациенткам), санацию хронических очагов инфекции (17 пациенткам).

Эффективность терапии оценивали по динамике клинических симптомов, данных ЭЭГ, ультразвукового исследования, секреции гонадотропинов, тестостерона.

42 (70%) пациентки 3 группы с признаками раздражения диэнцефальных отделов головного мозга, нарушением венозного оттока, повышенным внутричерепным давлением принимали дифенин (противосудорожный препарат, обладающий блокирующим действием на адренэргические структуры ЦНС) по одной таблетке (0,117г дифенина и 0,032г гидрокарбоната натрия) 2 раза в день в течение 6 месяцев (139,97). Трём больным лечение было продолжено до 9 месяцев. Фолиевая кислота по 0,001г 3 раза в день 20 дней в комплексе с антиандрогенной дегидратационной терапией (верошпирон) по 100 мг/сутки с 14 по 26 день менструального цикла на 4–6 месяцев. Надо отметить, что при использовании дифенина необходимо исследовать функцию щитовидной железы, так как при длительном приёме дифенин может снижать уровень свободного Т4 в сыворотке крови, но при этом, как правило не повышает уровень ТТГ. Описан транзиторный гипотиреоз при приёме дифенина. Механизм развития гипотиреоза связывают с влиянием препарата на иммунную систему (аутоиммунный транзиторный гипотиреоз), и на активность тиреоидной пероксидазы (влияние прямое или опосредованное через иммунную систему) (24).

Через 3 месяца терапии дифенином у 29 (70%) пациенток восстановился нормальный ритм менструального цикла. У 20 из них на фоне лечения отмечено улучшение частотно–амплитудных характеристик основного ритма покоя (α -ритма) и нормализация его пространственного распределения; на ЭЭГ α -ритм приобрёл доминирующий характер. Амплитуда его в задних отделах мозга снизилась с 90–120 мкВ до 60–80 мкВ ($p < 0,05$); уменьшилась, а в некоторых случаях снизилась выраженность генерализованной медленноволновой активности. У 10 (4,2%) пациенток

после лечения отмечено снижение влияния структур лимбического комплекса.

После 6 месячного курса лечения 35 больных из 42 отметили снижение массы тела на $11,25 \pm 0,75$ кг, причём максимальное снижение произошло у девочек с наибольшей массой тела. Все 42 пациентки отметили уменьшение или исчезновение жалоб, связанных с нарушениями со стороны центральной нервной системы. При ЭЭГ выявлена положительная динамика. При РЭГ улучшение кровоснабжения сосудов головного мозга, уменьшение ангиодистонии, снижение внутричерепного давления.

Гирсутное число уменьшилось на 1–2 балла (исходно 13–15 баллов).

При УЗИ органов малого таза отмечено некоторое уменьшение размеров яичников, ЯМИ снизился до 3,7–3,8 (до лечения 3,9–4,1), норма 3,5. В структуре яичников уменьшилось количество мелких фолликулов. Данные М-эхо соответствовали дню менструального цикла.

При исследовании гормональных параметров у 42 пациенток 3 группы, уровень ЛГ в крови снизился с $21,1 \pm 0,9$ мМЕ/мл до $18,15 \pm 0,85$ мМЕ/мл. Соотношение ЛГ/ФСГ составило 1:1. Концентрация тестостерона снизилась с $3,39 \pm 0,61$ нмоль/л до $2,9 \pm 0,1$ нмоль/л, 17-КС с мочой с $13,97 \pm 1,28$ мг/сут до $11,9 \pm 0,28$ мг/сут ($p < 0,05$).

18 (30%) пациенток с целью коррекции гиперинсулинемии принимали метформин по 500 мг 3 раза в день. Дозу регулировали в зависимости от уровня инсулина и сахара крови с переходом на поддерживающую терапию до 250 мг в день. Лечение проводилось в течение 3–5 месяцев. В качестве антиандрогенной дегидратационной терапии назначался верошпирон по 150–200 мг /сутки с 14 по 26 день менструального цикла на 4–6 месяцев. В первый месяц приема метформина пациентки отмечали снижение аппетита, каждый месяц вес девушек уменьшался на 3–4 кг (они строго соблюдали рекомендации относительно диеты и образа жизни). Снижение веса у пациенток с ожирением и ГИ способствовало уменьшению ИР и ГИ. Это совпадает с данными литературы о том, что уменьшение объёма жировой

ткани приводит к снижению уровня метаболического эстрогена и снижает сенсбилизацию гонадотрофов гипофиза к гонадолиберину (109,116,157,167).

Через 6 месяца приёма препарата отмечалось снижение уровня ЛГ до $9,65 \pm 1,35$ мМЕ/мл (до лечения $21,2 \pm 0,8$ мМЕ/мл), у 5 пациенток нормализовался менструальный цикл. Инсулин крови нормализовался на 2–3 месяц.

Результаты исследований свидетельствовали о патогенетически обоснованном комплексе лечебных мероприятий у больных с “центральной” формой СПЯ.

Принципы и длительность терапии пациенток с “центральной” формой СПЯ представлены в таблице 12.

Таблица № 12.

Алгоритм лечения пациенток с “центральной” формой СПЯ.

Метод лечения	Количество пациенток	Длительность терапии (месяцы)
Нормализация нейро-медиаторного обмена (дифенин)	42	6–12
Коррекция гиперсекреции пролактина (бромкриптин)	18	3–6
Дегидротационное и антиандрогенное лечение (верошпирон)	60	6–12
Нормализация углеводного обмена (метформин)	15	3–6
Циклическая витаминотерапия	60	по 3 месяца в перерывах между лечением
Редукционная диета	60	Постоянно
Лечебная физкультура	60	Постоянно
Массаж	60	Курсами

В качестве клинического примера – приводим историю болезни пациентки с центральной формой синдрома поликистозных яичников.

Пациентка Ч.С., 16 лет. МКДЦ Петроградского района, амбулат. Карта.

Обратилась с жалобами на отсутствие менструации в течении 8 месяцев, резкую прибавку в весе, головные боли, повышение давления.

Из анамнеза. Ребёнок от первой беременности, возраст матери 38 лет, отца- 42года. Беременность на фоне сохраняющей терапии (туринал). Роды в срок, вес при рождении 3.800.

Из перенесенных заболеваний - рахит, частые ОРВИ, хр. тонзиллит, ВСД по гипертоническому типу, ожирение II.

Менархе в 11 лет. Менструальный цикл нерегулярный, через 35-50 дней. Прибавку в весе отмечает с 13 лет.

Гинекологические заболевания отрицает.

Наследственность: у матери ожирение, у отца гиперотническая болезнь.

Объективно. Рост- 164 см, вес- 130 кг, МРИ- 50. ОТ/ОБ $\geq 0,85$. Кожные покровы- множественные стрии бурого цвета на руках, животе, ягодицах и внутренней поверхности бёдер. Оволосение избыточное по мужскому типу. (верхняя губа, грудь, белая линия живота.). Молочные железы (Ma5) б/болезненные при пальпации, выделений из сосков нет.

АД- 130/75 мм.рт.ст, PS- 70 уд/мин.

Результаты обследования.

Проба с гестагенами положительная. До лечения- ЛГ- 8,4МЕ/л, ФСГ- 6,38 МЕ/л, Т- 3,5 нмоль/л, ДЭА-7,5нг/мл, ПРЛ- 8,13нг/мл, Е2- 53,83пг/мл, АКТГ- 4,7 пмоль/л, К- 335,8 нмоль/л. ТТГ- 1,47 мкЕд/мл, Т3- 1,40нмоль/л, СТЗ- 4,58пмоль/л, Т4- 96,74 нмоль/л, СТ4- 17,11 пмоль/л, АТкТГ-5,91 Ед/мл.

Сахарная кривая - 5,8-10,6-7,2 ммоль/л. Инсулин – 72 мМЕ/мл.

УЗИ органов малого таза: матка- 42 ×26 ×32 мм. Яичники: правый- 42 ×29× 32 мм, левый- 41× 28 ×31 мм. Объём более 12см³, строма гиперэхогенная, под капсулой визуализируются фолликулы диаметром 6-8 мм.

УЗИ щитовидной железы- незначительное увеличение щитовидной железы за счёт правой доли.

МРТ турецкого седла – нельзя исключить микроаденому гипофиза.

ЭЭГ до лечения - обнаружены общемозговые изменения, свидетельствующие о дисфункции диэнцефальных, срединно-стволовых структур мозга, с вовлечением в процесс лимбических структур мозга. Выявлены выраженные изменения биоэлектрической активности мозга, зарегистрированы вспышки и разряды пароксизмальной активности.

Диагноз : СПЯ, преимущественно центрального генеза. Нарушение толерантности глюкозы к инсулину. Ожирение III степени.

Лечение. Первым этапом явилась строгая редуцированная диета с учётом тенденции к гипергликемии, заменители сахара.

☒ Метформин по 500 мг- 3 раза в день – 15 дней

☒ Верошпирон по 150мг в день с 14 по 25 день цикла длительно

☒ Утрожестан с 16 по 26 день цикла – 3 месяца.

Через месяц после снижения инсулина крови до 40, 6 мМЕ/мл, перешли на поддерживающую дозу метформина 200мг / день на 6 месяцев. За 6 месяцев похудела на 17 кг. После нормализации метаболических нарушений назначен дифенин по 1г- 2раза в день. Через 3 месяца приёма препарата отмечала повышение работоспособности. Менструальный цикл самостоятельный нормализовался через 2 месяца приёма дифенина. ЭЭГ- на фоне лечения отмечено улучшение частотно-амплитудных характеристик основного ритма покоя (α -ритма) и нормализация его пространственного распределения; α -ритм приобрел доминирующий характер . Амплитуда его в задних отделах мозга снизилась с 90-120 до 60-80 мкВ; уменьшилась выраженность генерализованной медленноволновой активности, отмечено снижение влияния структур лимбического комплекса – динамика ЭЭГ положительная. Результаты лечения описаны выше.