

На правах рукописи

Безуголова
Наталья Геннадьевна

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ
ЯИЧНИКОВ У ДЕВУШЕК – ПОДРОСТКОВ

14.00.01 – акушерство и гинекология
03.00.13 – патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт–Петербург
2006

Работа выполнена на кафедре детской и подростковой гинекологии ФПК и ПП ГОУВПО “Санкт–Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия” МЗ РФ

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Ю.А. Гуркин.
доктор медицинских наук, М. Г. Кобиашвили

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук, профессор
Долгов Геннадий Викторович

Ведущее учреждение: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2006 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.05 при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (194044, г. Санкт –Петербург, ул. акад. Лебедева д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (194044, г. Санкт –Петербург, ул. акад. Лебедева д. 6).

Автореферат разослан «__» 2006 г.

Учёный секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Введение

Актуальность исследования. Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является одной из актуальных проблем гинекологической эндокринологии. По данным разных авторов частота заболевания, колеблется от 1,8 до 11% у женщин репродуктивного возраста, составляя 80% всех разновидностей гиперандрогений (Манухин И.Б., Геворкян М.А., Кушлинский Н.Е., 2004). Большинство исследователей считают СПЯ гетерогенным заболеванием, характеризующимся хронической ановуляцией, гиперандрогенией, нарушением гонадотропной функции гипофиза, увеличением размеров яичников и особенностями их морфологической структуры (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., Артымук Н.В., Баранов А.Н.).

Длительное время изучение СПЯ ограничивалось вопросами бесплодия, сопровождающего эту патологию. Больные попадали в поле зрения врача гинеколога либо в связи с жалобами на бесплодие, либо с явными признаками нарушения менструальной функции, то есть тогда, когда степень поражения детородной функции оказывалась достаточно значительной.

Основными причинами возникновения СПЯ считали, нарушения регулирующих механизмов на уровне гипоталамо – гипофизарной системы, надпочечников и жировой ткани.

На современном этапе, СПЯ рассматривается в более широком медико–социальном аспекте, чем патология, описанная Штейном и Левенталем в 1935 году, как симптомокомплекс гиперандрогении, ановуляции, ожирения и увеличенных поликистозных яичников. В настоящее время представления о патогенезе СПЯ значительно расширились, и многочисленные исследования посвящены изучению роли других эндокринных желез, инсулина, инсулиноподобных факторов роста, а также роли метаболического синдрома (Манухин И.Б., Геворкян М.А., Богданова Е.А., Гразовская Л.В., Berghen G.A., Gyvens J.R.).

Стало очевидным многообразие не только клинических, но и биохимических проявлений СПЯ. Достаточно полно изучены онкологические аспекты СПЯ; стала понятной роль жировой ткани в экстрагонадном синтезе половых стероидов, усугубляющих патофизиологические нарушения при СПЯ. При этом установлено, что у больных повышен риск развития гиперпластических процессов и аденокарциномы эндометрия (White J., Lawson T., 2001).

Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что СПЯ в субклиническом варианте может присутствовать с раннего детства и, возможно, закладывается в антенатальном периоде, но проявляется к моменту начала активной функции гонад (Гуркин Ю.А., Кобозева Н.В., 1973). Считают, что транзиторная гиперинсулинемия и повышенный уровень ИПФР в пубертатном периоде вызывают развитие состояния подобного СПЯ, у определённого числа девушек–подростков. У большинства из них после окончания пубертатного периода уровни инсулина и ИПФР снижаются, что приводит к исчезновению

клинических проявлений и морфологических изменений в яичниках. У некоторых девушек эти изменения приобретают прогрессирующий характер за счёт сохраняющейся гиперинсулинемии (ГИ), которой отводится индуцирующая роль (Богданова Е.А., Телунц А.В., 2002). Эндокринные и морфологические признаки сформировавшегося СПЯ у взрослых, являются как бы логическим завершением отклонений формирующихся в пубертатном периоде (Овсянникова Т.В., Соловьев И.Н., 2005; Astrup A., Finer N., 2000). Не исключается воздействие и других патологических факторов (генетических, средовых, стрессовых и др.).

Интерес к данной проблеме детских гинекологов вызван тем обстоятельством, что в пубертатном периоде, патогенетические механизмы СПЯ считаются корригируемыми, в отличие от более старшего возраста, когда возникают такие осложнения, как стойкая ановуляция, бесплодие, ожирение, онкопатология.

Учитывая важное значение проблемы и высокую частоту заболевания, в настоящей работе акцент будет сделан на проблемах диагностики и терапии СПЯ у девушек–подростков. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что функционирование репродуктивной системы женщины во многом определяется её своевременным и гармоничным развитием в период полового созревания.

Цель исследования. Оптимизировать диагностику и лечение синдрома поликистозных яичников у девушек–подростков.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1 Определить факторы риска развития синдрома поликистозных яичников у девушек – подростков.
- 2 Исследовать особенности клинических проявлений синдрома поликистозных яичников у девушек–подростков с учётом патогенетического механизма течения заболевания.
- 3 Оценить эффективность патогенетически обоснованного консервативного лечения девушек–подростков с синдромом поликистозных яичников.
- 4 Выявить роль и показания к хирургическому лечению пациенток с синдромом поликистозных яичников в зависимости от клинко-морфологических и эндокринно-метаболических особенностей течения заболевания.

Научная новизна исследования.

На большом числе исследований получены данные о манифестации СПЯ в возрасте 14–15 лет. Подтверждена клинко-лабораторная гетерогенность СПЯ у девушек–подростков.

Систематизированы эндокринные и метаболические нарушения у девушек–подростков с учётом формы синдрома поликистозных яичников.

Обоснована целесообразность использования с лечебной целью у девушек–подростков с СПЯ препарата нейромедиаторного действия – дифенина и сенситайзера – метформина.

Практическая значимость работы.

Установлена группа риска по развитию синдрома поликистозных яичников у девушек–подростков. Показана необходимость, во всех случаях СПЯ, определения инсулина в сыворотке крови и проведение глюкозо–толерантного теста.

У пациенток с преимущественно центральными нарушениями необходимо проведение электроэнцефалографии и реоэнцефалографии .

Обосновано и внедрено использование дифенина у девушек–подростков с “центральной” формой СПЯ и метформина при гиперинсулинемии.

В работе обоснован дифференцированный подход к выбору методики эндоскопических операций, с учетом клинико-морфологических и эндокринно-метаболических особенностей СПЯ.

Результаты полученные при лечении девушек–подростков с СПЯ могут быть использованы в детской гинекологии с целью совершенствования лечебно-диагностического процесса, а также в методической работе при подготовке врачей.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- 1) Факторами риска развития СПЯ у девушек–подростков являются: осложнённое течение перинатального периода, соматические заболевания и неблагоприятная наследственность.
- 2) Для пациенток с “центральной” формой СПЯ характерны изменения, свидетельствующие о дисфункции диэнцефальных, срединно–стволовых структур головного мозга (70%), высокие показатели ЛГ, индекс ЛГ/ФСГ 1,5–1,8 гиперинсулинемия (25%).
- 3) Назначение препарата нейромедиаторного действия – дифенина у девушек–подростков с “центральной” формой СПЯ способствует нормализации ЭЭГ, снижению уровня ЛГ и нормализации менструального цикла. У пациенток с СПЯ и гиперинсулинемией назначение метформина приводит к ликвидации гиперинсулинемии, снижению уровня ЛГ, нормализации менструального цикла.
- 4) У пациенток с “типичной” формой СПЯ лапароскопическая эндокоагуляция гонад является эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения.

Реализация результатов исследования и апробация работы.

Полученные выводы и практические рекомендации используются в учебном процессе на кафедрах детской и подростковой гинекологии ФПК и ПП и акушерства и гинекологии Санкт–Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Предложенный способ обследования и лечения применяется на практике в гинекологическом отделении детской инфекционной больницы №5 им. Н.Ф. Филатова Санкт–Петербурга, в

молодежном консультативно–диагностическом центре Петроградского района Санкт–Петербурга.

Основные положения диссертации доложены на научно–практической конференции “Актуальные проблемы охраны здоровья матери и ребёнка” (г. Анапа 16–17 октября 2003г.), на Всероссийской конференции детских и подростковых гинекологов “Репродуктивное здоровье подростков: проблемы и их решение” (г. Санкт-Петербург, 2003), на межрегиональной научно–практической конференции “Сохранение репродуктивного здоровья женщины в возрастном аспекте” (г. Санкт-Петербург 25-26 мая 2006 г.), и на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии и кафедры детской и подростковой гинекологии ФПК и ПП Санкт–Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.

Личный вклад автора.

Участие автора выразилось в сборе анамнеза, заполнении карт наблюдений, объективном обследовании больных, назначении исследований и лечения больных по разработанной методике, а так же в ассистировании на лапароскопических операциях и ведении послеоперационных больных, выполнении статистической обработки и анализа полученных данных.

Объём и структура диссертации.

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указания 202 литературных источников, содержащих 146 отечественных и 56 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 9 рисунками.

Содержание работы.

Материалы и методы исследования.

Настоящая работа основана на анализе 140 проспективных клинических наблюдений больных в юношеском возрасте с диагнозом – синдром поликистозных яичников. Пациентки были обследованы в гинекологическом отделении детской инфекционной больницы №5 им. Н.Ф. Филатова, молодежном консультативно–диагностическом центре Петроградского района Санкт–Петербурга и в гинекологическом отделении Краснодарской краевой клинической больницы (главный врач – д.м.н. проф. Мануйлов А.Н.).

Для осуществления дифференцированного подхода к ведению и лечению данных пациенток, согласно поставленной цели и задачам, все обследованные девушки, с учётом окончательно установленного диагноза были разделены на четыре группы: 1 группа – 40 пациенток с “типичной” (преимущественно овариальной) формой СПЯ, 2 группа – 20 пациенток со “смешанной” (овариально–адреналовой) формой СПЯ, 3 группа – 60 пациенток с “центральной” формой СПЯ, при которой констатирована

дисфункция регулирующих отделов женской репродуктивной системы и контрольная группа – 20 пациенток.

Возраст наблюдаемых больных варьировал от 14 до 18 лет, составив в среднем $15,8 \pm 1,8$ лет. Длительность заболевания колебалась от 1 до 4 лет. Клинические проявления СПЯ представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Клинико – диагностические признаки синдрома поликистозных яичников в зависимости от формы заболевания.

Клинические проявления СПЯ	Патогенетические формы СПЯ					
	1 группа ”типичная” форма		2 группа ”смешанная” форма		3 группа ”центральная” форма	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Нарушение менструального цикла:	40	100	19	95	59	98
-олигоменорея	13	32	6	28	28	46
-опсоменорея	15	38	8	40	23	38
-вторичная аменорея	10	25	5	27	1	2
-гиперполименорея	2	5	–	–	6	10
-гипоменструальный синдром	–	–	–	–	1	2
Гирсутизм	36	90	20	100	48	80
Угревая сыпь	5	13	14	71	3	5
Себорея	1	2	2	10	–	–
Ожирение	27	68	–	–	59	98
Головная боль	–	–	–	–	53	88

Все пациентки были обследованы по параметрам их физического и полового развития. Определение гирсутизма проводили с использованием диаграммы и шкалы D.Ferriman, J.Galwey.

При оценке кольпоцитогаммы, определяли индекс ороговевших клеток поверхностных слоев с пикнотическими ядрами – КПИ.

Всем девушкам–подросткам исследовали гормональный статус путем определения концентрации следующих гормонов в периферической крови: ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиола, прогестерона, кортизола, АКТГ, ДГЭА, ДГЭА–С, 17 ОП и соотношение ЛГ/ФСГ (обследования проводились в динамике). Концентрация гормонов в плазме периферической крови определялась с помощью автоматического иммунохемилюминисцентного анализатора IMMULITE.

Проводились функциональные пробы с определением гормонального фона до, и после исследования (пробы описаны в таб.2).

Состояние органов малого таза уточняли с помощью ультразвукового исследования, которое выполнялось всем больным на аппарате Aloka SSD (Япония) с использованием трасабдоминального и/или трасвагинального датчиков 5–7,5 МГц. Сканирование осуществлялось в режиме реального времени в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла или на фоне

аменореи. Структура яичников определялась по следующим показателям: определение объема яичников, объема стромы, коэффициента отношения объема яичников к объему стромы, оценка экзогенности стромы, расположение количество и диаметр фолликулов в яичниках, исследование состояния капсулы яичников.

В работе нами использовался большой спектр дополнительных методов обследования, а также проводился динамический мониторинг некоторых из них (УЗИ, РЭГ, ЭЭГ, МРТ, КТ, гормональные исследования, определение инсулина и сахара крови).

Таблица № 2.

Методы обследования, использованные у пациенток с СПЯ.

Методы обследования	Количество исследований
Определение кариопикнотического индекса	140
Гормональный статус	400
УЗИ органов малого таза с определением яичниково-маточного индекса	400
УЗИ надпочечников	20
Диагностические пробы:	
<i>Гормональные</i>	
дексаметазоновая	16
АКТГ	4
прогестероновая	16
<i>Негормональные</i>	
кломифеновая	10
дифениновая	15
Глюкозо- толерантный тест	140
Электроэнцефалография	120
Реэнцефалография	120
Рентгенологическое исследование черепа в двух проекциях	20
Исследование глазного дна	60
Магнитно-резонансная томография головного мозга	9
Компьютерная томография головного мозга (гипофиз)	9
Лапароскопия и биопсия яичников	30
Патоморфологические исследования	30

Всем пациенткам определяли базальный уровень инсулина и глюкозы в сыворотке крови и проводили глюкозо–толерантный тест. Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкозооксидантным методом экспресс–анализа на портативном глюкометре “One Touch ” тест–полосками “Lifesean” фирмы “Johnson and Johnson” (США). Степень нарушений толерантности к глюкозе оценивалась согласно классификации, принятой ВОЗ.

Функциональное состояние различных отделов центральной нервной системы оценивали, сопоставляя данные визуального анализа электроэнцефалограмм (ЭЭГ), реэнцефалограмм (РЭГ), зарегистрированных до и после лечения. Регистрация биоэлектрической активности головного

мозга проведена при помощи 10–канального чернилопишущего электроэнцефалографа фирмы “NINON KONDEN” (Япония), используя моно – и биполярные способы отведения электродов (по общепринятой международной системе отведения 10–20). Запись биоэлектрической активности головного мозга осуществляли в общепринятых, стандартных условиях.

В общей сложности 20 пациенткам было проведено рентгенологическое исследование черепа с прицельным снимком в боковой проекции (турецкого седла). При осмотре рентгенограммы черепа обращали внимание на форму и размеры турецкого седла, наличие кальцификатов, пальцевых вдавлений, являющихся свидетельством гидроцефалии или перенесенной нейроинфекции.

Магнитно–резонансная томография (МРТ) выполнена 9 пациенткам третьей группы с целью диагностики патологии гипоталамо–гипофизарной области. Преимущества МРТ заключаются в минимальном воздействии на пациента ионизирующей радиации, практически полная безвредность, что имеет особое значение при обследовании детей.

Лапароскопия и биопсия яичников проведена 30 из 40 пациенткам с “типичной” формой СПЯ, с лечебной целью 5 (13%) пациенткам и 25 (62,5%) пациенткам с диагностической целью с использованием аппаратуры “Storz” и “Wizar”. Патоморфологическое исследование микропрепаратов выполняли по стандартной методике.

Полученные результаты подверглись статистической обработке с определением средних данных, средней ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента (t). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Обработка цифрового материала производилась на персональном компьютере “Pentium-III”, использовался пакет стандартных компьютерных программ “Statistic 6,0”.

Результаты исследования и их обсуждение.

Основной мотивацией обращения пациенток с СПЯ было нарушение менструального цикла. Изучение становления менструального цикла у обследуемых девушек–подростков выявило во всех случаях своевременное менархе, что наводит на мысль об относительно удовлетворительных стартовых характеристиках всех звеньев женской репродуктивной системы.

Доминирующим клиническим симптомом, возникающим с менархе или после относительно не большого периода регулярных менструаций, является менструальная дисфункция – 84,2 % , которая сочеталась с гирсутизмом в 74,2% случаев и ожирением в 61,4% наблюдений.

Гирсутизм – наиболее ранний и постоянный признак СПЯ (74,2% случаев). Особенностью клинических проявлений гиперандрогении в подростковом возрасте является последовательность и стадийность появления гирсутизма. Гирсутизм при СПЯ у подростков, появляется после менархе, в связи с пубертатным усилением функции яичников. Наклонность к развитию патологического оволосения на лице, нижних и верхних конечностях, обычно, проявляется спустя некоторое время после обнаружения

менструальной дисфункции и постепенно прогрессирует. Надо отметить, что при СПЯ наблюдаются только гиперандрогенные дермопатии без вирилизации.

Другой распространённый признак, СПЯ – ожирение (61,4% случаев). У обследованных подростков с ожирением достоверно повышенной оказалась концентрация ДГЭА $20,5 \pm 3,5$ нмоль/л, которая положительно коррелировала с кортизолом $335,8 - 339,2$ нмоль/л. Избыточная продукция ДГЭА в данном случае является следствием активации опиоидной регуляции гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой системы. У 25 пациенток с избыточной массой тела имела место гиперинсулинемия (ГИ). Возраст у пациенток с ГИ не отличался от такового у пациенток с нормоинсулинемией, что может подтверждать первичность ИР, а также важную роль метаболических нарушений в патогенезе СПЯ. У пациенток с ГИ выше был уровень не только тестостерона, но и ЛГ. Полученные данные совпадают с мнением исследователей, полагающих, что инсулин повышает чувствительность гипофиза к гонадолиберину, тем самым, способствуя избыточной секреции ЛГ (Богданова Е.А., Телунц А.В., 2002).

Современная литература широко дискутируется вопрос о генезе ожирения при СПЯ. Есть предположения, что в пубертатном периоде в норме имеет место физиологическая инсулинорезистентность (ИР), возможно, как результат повышения уровня гормона роста, способствующего усиленному росту организма (Шилин Д.Е., 2004). У девочек с СПЯ ситуация осложняется предрасположенностью к ожирению, возможно за счёт наследственного дефекта трансдукции инсулинового сигнала. Считают, что транзиторная ГИ и повышенный уровень ИПФР в пубертатном периоде, вызывают состояние подобное СПЯ, у определённого числа девушек–подростков (Богданова Е.А., Телунц А.В., 2002). У большинства из них после окончания пубертатного периода уровни инсулина и ИПФР снижаются, что приводит к исчезновению клинических проявлений и морфологических изменений в яичниках. Однако, у некоторых девушек эти изменения приобретают прогрессирующий характер за счёт сохраняющейся ГИ, которой отводится индуцирующая роль.

При изучении анамнеза жизни девушек–подростков с СПЯ, обращает на себя внимание высокая частота перенесённых инфекционных заболеваний в детстве: ОРВИ более 4 раз в год в 38 % случаев; ангины – 29 %; хронический тонзиллит – 21%, что выразилось в высоком инфекционном индексе у обследуемых девушек (более 3). Поэтому можно считать характерной особенностью преморбидного фона обследованных девушек высокую частоту инфекционных заболеваний. Различные эмоционально–стрессовые реакции в детском возрасте отмечены у 89 (59%) пациенток, которые в подавляющем большинстве случаев, наблюдались у девушек–подростков с “центральной” вариантом СПЯ.

Важное значение имеют сведения о возрасте родителей. Так на момент родов их матери были в возрасте от 23 до 36 лет ($29,5 \pm 6,5$ лет), отцы – 22–40 лет ($30,5 \pm 9,5$ лет). Согласно данным литературы (Балаболкин М.И, Клебанова

Е.М., Креминская В.М., 2002), возраст родителей играет роль в формировании энзимного дефицита в ткани яичников при СПЯ, того его варианта, который трактуется как синдром Штейна–Левенталя.

При изучении репродуктивной функции матерей, наблюдаемых нами пациенток, было выявлено, что нормальное течение беременности отмечено лишь у 60 (40%) женщин, у остальных наблюдалась различная патология. Так наиболее часто отмечался токсикоз первой половины беременности – 48 (53,3%) человек, поздний гестоз у 30 (33,3%) человек, угроза прерывания беременности у 12 (13,3%) человек, что в 2–3 раза превышает популяционные показатели. Анализ течения родового акта показал, что нормальное течение родов наблюдалось в 50,6% случаях. Среди осложнений родового акта следует указать на слабость родовой деятельности у 52,7% человек; преждевременное излитие околоплодных вод у 20,2%. Операция кесарева сечения была произведена в 12,1% случаях. Следует обратить внимание на тот факт, что среди обследованных 13,3% девушек родились от матерей, страдающих СПЯ.

При исследовании гонадотропинов были получены следующие данные – концентрация ЛГ колебалась в широких пределах от 6,8 мМЕ/мл до 24 мМЕ/мл и была максимальной у девушек–подростков с выраженными проявлениями нарушений со стороны центральных отделов регуляции функции репродуктивной системы; уровень ФСГ– 3,2–12 мМЕ/мл; соотношение ЛГ/ФСГ–1,5–2,5. Гонадотропные гормоны регулируют процессы, лежащие в основе биосинтеза овариальных стероидов. По данным современной литературы, СПЯ развивается в организме девочек в результате нарушения физиологического ритма продукции гонадолиберина. То есть, в возникновении патологических симптомов, связанных с СПЯ в пубертатном периоде, по–видимому, играет роль не столько абсолютное количество ЛГ и ФСГ, сколько их соотношение, которое отражает состояние высших регуляторных центров (Trent M.E., Rich M.V., Austin S.B., 2003). У 20% обследуемых девушек–подростков индекс ЛГ/ФСГ был более 1,5, но менее 2. В норме ЛГ/ФСГ до менархе всегда меньше 1, более года после менархе колеблется от 1 до 1,5, более 2 лет – от 1,5 до 2 (Коколина В.Ф., 2001). Если для женщин фертильного возраста значение индекса ЛГ/ФСГ более 2 является патогномичным для СПЯ, то для подростков ЛГ/ФСГ более 1,5 так же является патогномичным для СПЯ.

При анализе уровня тестостерона были получены следующие данные. Так, уровень тестостерона был от 2,7 нмоль/л до 4,5 нмоль/л. При этом не всегда отмечалась корреляция между повышенным уровнем андрогенов, степенью гирсутизма и средним объёмом яичника, что обычно наблюдается у взрослых пациенток. У 20% обследуемых девушек–подростков содержание тестостерона соответствовало норме, но при этом наблюдались кожные проявления гиперандрогении, что может быть связано с биологическими эффектами андрогенов, либо с особой чувствительностью периферических тканевых рецепторов. Эти эффекты зависят не только от способности связываться с глобулинами, но и от скорости образования более мощных

5а – редуцированных продуктов периферическими органами.

Таблица №3.

Гормональный профиль крови девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников до начала лечения (ранняя фолликулиновая фаза)

Показатель	Патогенетические формы СПЯ Значения (M ±m)			
	1 группа “типичная” форма	2 группа “смешанная” форма	3 группа “центральная” форма	норма
ЛГ, мМЕ/мл	12,9±6,1	13,5±3,8	22±1,9	1,1 – 8,7
ФСГ, мМЕ/мл	4,6±1,4	6,5±2,2	10,2±1,8	1,8 – 11,3
ЛГ/ФСГ	2,0 ±1,4	1,7± 0,2	2,2± 0,3	1,5 – 2,0
Эстрадиол, нмоль/мл	47,68±12,1	52,02±22,8	59,6±11,9	20 – 350
Прогестерон, нмоль/мл	1,6±0,44	2,85±0,53	1,4±2,2	0,39 – 6,4
Тестостерон, нмоль/л	3,4±0,6	3,9±0,58	3,6±0,61	0,198–2,67
ДГЭА, нмоль/л	13,2±8,8	21±1,2	16,5±3,5	0,9 – 117
Пролактин, МЕ/л	75±1,32	56±3,62	45 ±0,8	64 – 395
Кортизол, нмоль/л	319,45±108,5	409±115,02	339,2±124,1	118,6 – 618,0

Поэтому только количественное определение уровня секретируемых гормонов не позволяет уточнить диагноз СПЯ у девушек–подростков. Следовательно, необходимо комплексное обследование с применением УЗИ, диагностических проб и других методов исследования, которые дадут необходимую информацию о характере патологического процесса.

У 25 (17%) пациенток была обнаружена ГИ. В таблице 4 представлены результаты теста толерантности к глюкозе до и после лечения метформином. Представленные данные свидетельствуют о том, что при избыточной массе тела исходное содержание инсулина и глюкозы значительно не отличалось от нормы, после нагрузочного теста через 2 часа уровень глюкозы увеличился. После 3 месячного курса лечения метформином параметры не отличались от нормы.

Таблица 4.

Результаты ГТТ у больных с “центральной” и “типичной” формами СПЯ до и после лечения метформином (M±m)

Показатель	Центральная форма		Типичная форма		Норма
	до лечения	после	до лечения	после	

Исходный уровень: глюкозы, ммоль/л	4,0±0,9	4,4±1,9	4,1±0,2	4,0±0,3	4,2±0,1
Инсулина, мкЕД/мл	9,7±1,3	8,8±1,3	9,7±1,3	8,0±0,4	7,9±1,2
Через 2 часа после ГТТ: глюкоза, ммоль/л	8,2±2,4	7,7±1,5	6,1±0,5	6,0±0,5	5,8±0,3
Инсулин, мкЕД/мл	81,1±1,9	15,8±2,1*	15,4±1,2	13,5±3,5*	11,6±0,9
Заключительное исследование: глюкоза, ммоль/л	5,1±1,7	4,7±0,7	4,6±0,5*	4,4±0,7	4,5±0,4
Инсулин, мкЕД/мл	37,8±1,3	12,5±1,1	16,1±3,0	12,4±0,3	12,2±0,8

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

Приведенные данные демонстрируют снижение гиперинсулинемии после лечения метформином.

У подростков поликистозные яичники необходимо дифференцировать с мультикистозными. Множественные кисты в яичниках считаются нормальным, физиологическим явлением в пубертатном периоде, они регрессируют параллельно с развитием овуляторной функции. Для повышения точности эхографической диагностики СПЯ выделяли коэффициент отношения объема яичника к объему стромы. Предлагаемый коэффициент позволяет определять стромальную гиперплазию, которая является главным морфологическим признаком овариальной гиперандрогении в каждом конкретном случае. Коэффициент отношения объема яичника к объему стромы 3,3 и более соответствует норме, а 3,2 и менее указывает на наличие гиперплазии овариальной стромы. Применение данного показателя повышает точность эхографической диагностики овариальной гиперандрогении. Сравнительная характеристика эхографической структуры яичников у больных с разными формами СПЯ представлена в таблице 5. Эхографическое исследование яичников показало различия между здоровыми и больными девушками, а что касается последних – различия в зависимости от формы СПЯ. У пациенток с овариальной, т.е. “типичной” формой СПЯ наблюдался периферический тип поликистозных яичников с двухсторонним их симметричным увеличением и множественными мелкими фолликулами.

Таблица №5.

Сравнение эхографической структуры яичников у больных с разными формами СПЯ.

Синдром поликистозных яичников				
показатели	Типичная форма	Центральная форма	Смешанная форма	достоверность различий
Объем яичников, см ³	13,7 ± 3,1	15,1 ± 1,3	8,1 ± 1,0	p < 0,0001 p1 < 0,0001 p2 < 0,0001
Объем стромы, см ³	6,6 ± 0,7	Не определялся	1,95 ± 0,5	p2 < 0,0001
Коэффициент "объем яичника/объем стромы"	2,2 ± 1,0	Не определялся	4,3 ± 0,5	p2 < 0,0001
Количество фолликулов	16 ± 4	20 ± 2	8 ± 2	p < 0,0001 p1 < 0,0001 p2 < 0,0001
Расположение фолликулов	По периферии	Диффузное	По периферии	-
Диаметр фолликулов, мм	6 ± 2	8 ± 2 по периферии и 4 ± 1 в строме	6 ± 2	p < 0,05 p1 < 0,05 p2 > 0,05
Капсула	Визуализируется в 29,4%	Визуализируется в 87%	Не визуализируется	-

Примечание. p - достоверность различий между “типичной” и “центральной” формами СПЯ; p1 - между “центральной” и “смешанной” формами СПЯ; p2 - между “типичной” и “смешанной” формами СПЯ.

У больных с “центральной” формой СПЯ обнаружен диффузный тип поликистозных яичников, при котором в увеличенных яичниках множественные фолликулы количеством 22±3 располагались по всему объему как в периферическом слое, так и в центральной строме. У больных со “смешанной” формой СПЯ объем яичников был больше, чем у здоровых девушек (p<0,0001), однако его параметры не выходили за пределы нормы. Проведенное исследование показывает, что ультразвуковая структура яичников отличается при разных формах СПЯ, что имеет важное значение для уточнения диагноза СПЯ.

У 53 (88,3%) пациенток на ЭЭГ были обнаружены изменения, свидетельствующие о дисфункции диэнцефальных, срединно–стволовых структур мозга. У 10 пациенток выявлены выраженные изменения биоэлектрической активности мозга – на ЭЭГ зарегистрированы вспышки и разряды пароксизмальной активности. Неврологический статус характеризовался неврозоподобными состояниями, что выражалось в головной боли, общей слабости, снижении памяти, вегетативных нарушениях. При проведении пробы с дифенином у 20 пациенток с СПЯ она оказалась положительной, поскольку отмечено снижение уровней ЛГ,

кортизола, тестостерона, улучшение показателей ЭЭГ, что расценивалось как наличие повышенной функциональной активности подкорковых структур.

Следует отметить, что проведение функциональных проб в современных условиях не всегда является целесообразным, так как требует длительного времени и может адекватно заменяться интегративным подходом: ЭХО – графикой яичников, оценкой гормонального профиля и лапароскопией, к тому же вариабельность характерная для пубертатного периода сводит к минимуму диагностическую ценность таких проб.

В настоящее время не вызывает сомнения наличие различных клиничко – патогенетических вариантов СПЯ. Трудности диагностики связаны с тем, что функция яичников, надпочечников, гипоталамуса и гипофиза тесно переплетены друг с другом, и поражение любого из этих отделов репродуктивной системы не может не оказывать влияния на состояние других её звеньев. Поэтому в клинической практике почти не встречается изолированных нарушений функции яичников, надпочечников или гипоталамо–гипофизарной системы, а обычно имеет место преимущественное нарушение функции одной эндокринной железы в сочетании с более или менее выраженными нарушениями других сопряжённых функций. По результатам проведённых исследований мы решили разделить обследуемых девушек–подростков на три патогенетические группы. В первую группу вошли 40 человек с “типичной” формой СПЯ, сопровождающейся яичниковой гиперандрогенией; во вторую группу – 20 человек со “смешанной” формой СПЯ, сочетанной формы с овариальной и надпочечниковой гиперандрогенией; в третью группу – 60 человек с “центральной” формой СПЯ, с выраженными проявлениями системных нарушений со стороны центральных отделов регуляции функции репродуктивной системы, четвертая группа – контрольная.

Поэтому терапия СПЯ осуществлялась с учётом этих патогенетических вариантов. В подростковом возрасте терапия “типичной” формы СПЯ должна быть направлена на восстановление менструальной функции, и проводится с учётом наличия или отсутствия ИР, образа пищевого поведения. Терапия предусматривала два основных варианта 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 – $1,8 \pm 0,3$ нмоль/л (до лечения $3,35 \pm 0,7$ нмоль/л), ДГЭА – $11,75 \pm 3,25$ нмоль/л (до лечения $16,7 \pm 3,2$ нмоль/л), концентрация ЛГ снизилась до $8,4 \pm 1,6$ мМЕ/мл ($p < 0,05$).

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 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 (Кай J.P., Alemazadeh R.T., 2001). Нами было установлено, что через 3 месяца приёма препарата отмечалось снижение уровня ЛГ до $9,6 \pm 1,4$ мМЕ/мл (до лечения $17,6 \pm 1,4$ мМЕ/мл), у 3 пациенток нормализовался менструальный цикл, у 2 других нормализация цикла произошла через 5 месяцев лечения.

У 22 больных с ожирением, гирсутизмом, нарушенным соотношением ЛГ/ФСГ без ИР использовался в качестве антиандрогенной, дегидратационной терапии верошпирон, механизм действия которого заключается в подавлении образования ДГТ из тестостерона в коже, волосяных фолликулах и сальных железах (Анциферов М.Б., Григорян О.Р., Чернова Т.О., 2001). 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 коррекция гинекологических нарушений имеет смысл 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.

Лапароскопия 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. 5 девушкам была выполнена клиновидная резекция яичников, с иссечением 2/3 коркового слоя (длительность их заболевания более 4 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. Тем не менее, негативной стороной диатермокоагуляции является деструктивное влияние на часть оставшегося фолликулярного аппарата яичника (Trent M.E., Vrbikova J.A., 2002).

После оперативного вмешательства у всех пациенток была менструальноподобная реакция, на третьи сутки наблюдался подъём базальной температуры до $37,1-37,3^{\circ}$ С, которая сохранялась в течение 5–8 дней. На седьмые сутки после оперативного вмешательства отмечалось снижение уровня ЛГ в плазме до $9,5 \pm 1,5$ мМЕ/мл с одновременным

повышением концентрации ФСГ до $5,75 \pm 2,25$ мМЕ/мл и эстрадиола до $160 \pm 38,24$ пмоль/л. Проведенный УЗ мониторинг яичников показал, что у 88,9% больных через 1,5–2 мес. после лапароскопии восстановился овуляторный цикл.

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, 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 (Прилепская В.Н., Серов В.Н., 1990).

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 $15,5 \pm 2,5$, после применения диане–35 снизилось до $13 \pm 1,5$, что можно рассматривать как эффект от гормональной терапии. Уровень ЛГ в крови снизился на 5 день менструального цикла и составил $7,55 \pm 1,15$ мМЕ/мл (до лечения $13,2 \pm 4,12$ мМЕ/л). 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/л. 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 ($p < 0,005$). После отмены диане–35 пациенткам рекомендовали циклическую витаминотерапию 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.

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 ЭЭГ и РЭГ выявлена положительная динамика.

При УЗИ органов малого таза отмечено некоторое уменьшение размеров яичников. 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 $19,5 \pm 2,5$ мМЕ/мл до $17,5 \pm 1,5$ 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 вывод о достаточной эффективности патогенетически обоснованной терапии у девушек–подростков с СПЯ. Применение препарата из группы сеситайзеров (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.

Выводы:

- 1 Основные факторы риска вызывающие синдром поликистозных яичников и приводящие к дезадаптации регуляторных механизмов репродуктивной системы в подростковом возрасте являются: осложнённое течение перинатального периода (60%), соматические заболевания (26,7%), неблагоприятная наследственность (13,3%).
- 2 Доминирующие клинические симптомы СПЯ у подростков проявляется в виде менструальной дисфункции (84,2%), гирсутизма (74,2%), ожирения (61,4%), гиперинсулинемии (17,8%).
- 3 Для пациенток с “центральной” формой СПЯ характерны изменения, свидетельствующие о дисфункции диэнцефальных, срединно–стволовых структур головного мозга (70%), высокие показатели ЛГ, гиперинсулинемия (25%) и диффузный тип поликистозных яичников при УЗИ .
- 4 У пациенток с “типичной ”формой СПЯ основным клиническим симптомом является менструальная дисфункция (100%), гиперинсулинемия (12,5%), периферический тип поликистозных яичников при УЗИ.
- 5 Для пациенток со “смешанной” формой СПЯ характерно преобладание гиперандрогении надпочечникового происхождения функционального характера (100%) в сочетании с менструальной дисфункцией в 95 % случаев. При УЗИ объем яичников больше, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$), однако его параметры не выходят за пределы нормы.
6. Применение препарата нейромедиаторного действия – дифенина у пациенток с “центральной” формой СПЯ способствует улучшению частотно–амплитудных характеристик основного ритма покоя (α -ритма), снижению уровня ЛГ, нормализации менструального цикла и соотношения ЛГ/ФСГ.
7. Назначение метформина у девушек–подростков с СПЯ и гиперинсулинемией приводит к ликвидации гиперинсулинемии,

снижению уровня ЛГ, массы тела, нормализации менструального цикла.

8. Патогенетически обоснованным и наиболее эффективным методом лечения пациенток с “типичной” формой СПЯ является лапароскопическая эндокоагуляция гонад.

Практические рекомендации.

1. В группу риска по развитию синдрома поликистозных яичников входят девушки–подростки родившиеся от матерей с СПЯ. В связи с чем, необходимо диспансерное наблюдение педиатра и детского гинеколога.
2. При наблюдении девушек–подростков с СПЯ детским гинекологам, наряду с общепринятыми методами обследования, необходимо определять инсулин крови и проводить глюкозо–толерантный тест; для точности эхографической диагностики СПЯ целесообразно определять количественные показатели, а при диэнцефальных нарушениях необходимо проведение ЭЭГ и РЭГ.
3. Тактика ведения пациенток с СПЯ должна зависеть от патогенетического варианта заболевания и 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. Показания к хирургическому лечению: неэффективность консервативного лечения в течение 6 мес.; наличие гиперпластических изменений эндометрия; нарушения менструальной функции; гирсутизм.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Безуглова Н.Г. Синдром поликистозных яичников у девушек и девочек-подростков/ Мингалёва Н.В.//Научно-практическая конференция “Актуальные проблемы охраны здоровья матери и ребёнка”: тезисы конф. Краснодар-Анапа , 2003.- С.335-338.

2. Безуглова Н.Г. Ведение девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников/ Гуркин Ю.А., Мингалёва Н.В.//Журнал практического врача акушера–гинеколога. Волгоград 2004.-№ 4.-С. 19–25.
3. Безуглова Н.Г. Синдром поликистозных яичников / Гуркин Ю.А.// Клинические лекции по детской гинекологии. СПб.,2005.-С.48–55.
4. Безуглова Н.Г. Эффективность лапароскопической эндотермокоагуляции при лечении синдрома поликистозных яичников / Гуркин. Ю.А.// В сб.: Здоровье женщины-матери: вопросы теории и практики.- СПб., 2006.- С.7-10.
5. Безуглова Н.Г. Применение препарата дифенин у девушек-подростков с центральной формой синдрома поликистозных яичников/Гуркин Ю.А., Баласанян В.Г., Мингалёва Н.В.// В сб.: Здоровье женщины-матери: вопросы теории и практики.- СПб., 2006.- С.12-13.
6. Безуглова Н.Г. Влияние стероидных антиандрогенов на метаболические параметры при лечении больных с синдромом поликистозных яичников// В сб.: Здоровье женщины-матери: вопросы теории и практики.- СПб., 2006.- С.5-7.
7. Безуглова Н.Г. Роль эндовидеохирургии в диагностике и лечении доброкачественных заболеваний яичников /Гайдуков С.Н.,Тайц , // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. Санкт-Петербург 2006.-№3.-С.95-98.