

Клиническая лекция посвящена актуальной проблеме гинекологии – бесплодию. В ней содержатся рекомендации и схемы гормональной и негормональной терапии, направленной на коррекцию функции яичников и лечение бесплодия при СПКЯ. В первой части лекции изложены вопросы базисной терапии бесплодия при СПКЯ, а именно рассмотрены положения проведения I-го этапа – подготовительного, который направлен на нормализацию основных регулирующих звеньев репродуктивной системы.

Проблема лечения женщин с СПКЯ уже несколько десятилетий привлекает внимание широкого круга врачей и исследователей.

Пациентки с СПКЯ обращаются к врачу, как правило, по поводу бесплодия. Наличие ожирения и гипертрихоза их беспокоит меньше, так что в число предъявляемых жалоб иногда и не входит.

Современная тактика при СПКЯ основана на последовательном проведении лечебных и одновременно являющихся диагностическими мероприятиями соответственно сопутствующим развитию заболевания метаболическим нарушениям. В клинической практике эти лечебные мероприятия нередко являются запоздалыми и осуществляются в зрелом возрасте после выявления таких симптомов, как аменорея и бесплодие.

Выбор метода лечения СПКЯ необходимо проводить на основании клинко-лабораторных данных и с учетом патогенетических вариантов заболевания. При лечении СПКЯ необходимо учесть сложность и многокомпонентность нарушений механизмов нейрогуморальной регуляции у больных. Лечение СПКЯ разделяют на два вида: гормональное и хирургическое. В пубертатном периоде необходимо предварительно испытать консервативное лечение.

Обобщая накопленный литературный опыт, предлагаем следующую тактику лечения бесплодия при СПКЯ:

1. Установление диагноза СПКЯ на основании совокупности известных клинических и лабораторных параметров.

2. Восстановление физиологического ритма менструаций за счет нормализации функции основных регулирующих звеньев репродуктивной системы;

3. Схемы терапии данной группы больных зависят от исходных гормональных показателей и наличия метаболических нарушений.

4. Нивелирование как гормональных, так и клинических симптомов гиперандрогенемии. Для регуляции менструального цикла и с целью защиты эндометрия назначают КОК;

5. Для лечения гирсутизма используют как физические способы удаления волос (бритье, депиляция, электролиз, лазерная терапия), так и лекарственные препараты (комбинированные оральные контрацептивы, возможно в сочетании с антиандрогенами, например, спиронолактоном);

6. Нормализация массо-ростовых соотношений за счет снижения массы тела с последующей коррекцией метаболических нарушений. Уменьшение инсулинорезистентности способствует снижению массы тела и прием препаратов, повышающих чувствительность к инсулину (метформин и роглит);

7. Женщинам, принимающим метформин и роглит, следует назначить адекватный способ контрацепции;

8. У женщин, желающих иметь в текущем году беременность, показано проведение индукции овуляции адекватными методами под тщательным клинко-лабораторным контролем в течение 4 - 6 месяцев. Препаратами выбора являются кломифен и метформин и/или роглит;

9. В случае наступления беременности женщины подвержены высокому риску развития гестационного сахарного диабета;

10. Проведение хирургического вмешательства на яичниках лапароскопическим доступом при неадекватной реакции на применение индукторов овуляции или при отсутствии беременности в течение 4 – 6 месяцев полноценного консервативного лечения. При этом оптимальными условиями хирургического лечения являются лапароскопический доступ, удаление или разрушение мозгового слоя яичников как источника андрогенов, уменьшение риска спайкообразования

и повреждения фолликулярного аппарата яичников.

11. Оценка эффективности произведенной операции в течение 4 – 6 месяцев - восстановление регулярного ритма менструаций, констатация овуляторности менструального цикла, наступление беременности.

12. В случае отсутствия данных, свидетельствующих о восстановлении овуляторного менструального цикла, - назначение индукторов овуляции.

13. В рефрактерных случаях возможно применение вспомогательных репродуктивных методик – ЭКО.

Мы разделяем точку зрения многих авторов, считающих, что оперативные вмешательства на яичниках при СПКЯ имеют кратковременный эффект, а консервативные методы вообще направлены лишь на наступление беременности, т.е. ни те, ни другие методы не обладают эффектом «излечения» больной от СПКЯ (Н.И.Козуб, 2002; Е.М.Вихляева, 2006; И.И.Дедов и соавт., 2006 .)

2.1. Базисная терапия

Базисное лечение бесплодия при СПКЯ проводят в 2 этапа:

1-й этап - подготовительный, направлен на нормализацию основных регулирующих звеньев репродуктивной системы;

2-й этап (по показаниям) - стимуляция овуляции.

Схемы лечения на первом (подготовительном) этапе зависят от клинической картины заболевания. В группе пациенток с избыточной массой тела лечение направлено на нормализацию веса и метаболических нарушений. У пациенток без явлений нейрообменно-эндокринного синдрома после снижения уровня андрогенов проводят стимуляцию овуляции. Как правило, у женщин с нормальной массой тела (и нормальным уровнем инсулина в сыворотке крови) СПКЯ имеет более тяжелое течение, при нем как консервативные, так и оперативные методы лечения недостаточно эффективны. У женщин с избыточной массой тела, у которых можно достичь овуляторных циклов и фертильности за счет снижения массы тела (с одновременным снижением повышенного уровня инсулина в крови), СПКЯ имеет менее тяжелое течение и лучше поддается консервативным методам коррекции.

1-й этап - подготовительный

Терапию начинают с нормализации обменных нарушений: снижения массы тела

с помощью низкокалорийной диеты, ограничения жидкости и поваренной соли, исключения продуктов, возбуждающих аппетит, и алкоголя на фоне дозированной физической нагрузки.

R.L.Reid, D.A.Van Vigt et al. (1987) считают, что при ожирении происходит нарушение метаболизма эстрогенов, выделение гонадотропинов, увеличение количества андрогенов, приводящих, по данным авторов, к ановуляции, развитию гирсутизма, гиперпластическим изменениям эндометрия и риску развития рака эндометрия. Исходя из этого, авторы рекомендуют при ожирении до гормональной стимуляции предварительно добиться снижения массы тела путем назначения диеты, витаминов, дегидратационной, рассасывающей терапии.

Лечение ожирения является сложным процессом и включает сочетание обучения с целью изменения поведения, физических нагрузок и упражнений, назначения лекарственных препаратов. Индивидуальный подбор базируется на исходной массе тела, возрасте пациентки, типе ожирения, наличии осложнений и сопутствующих заболеваний.

Способы лечения ожирения:

1. изменение диеты и увеличение физической активности;
2. медикаментозная терапия;
3. хирургическое лечение.

Эффективность методов лечения различна, и все они могут сопровождаться побочными явлениями. При этом диета и физические упражнения практически не вызывают осложнений, но их эффективность невелика. Лекарственная терапия стоит дороже и может сопровождаться побочными эффектами, но при этом гораздо эффективнее. Хирургическое лечение очень эффективно, но сопряжено с высоким риском.

Применение медикаментозной терапии облегчает соблюдение рекомендаций по питанию и способствует более быстрому и интенсивному снижению массы тела. Показаниями к медикаментозной терапии являются ИМТ более 30 кг/м² или ИМТ более 27 кг/м² в сочетании с абдоминальным ожирением, факторами риска или сопутствующими заболеваниями (ИНСД, дислипидемия, артериальная гипертензия и др.).

Снижения массы тела на 5 – 6 кг в течение месяца расценивается как успешная терапия. В результате лечения показатели массо-ростового индекса (МРИ) должны быть менее 30. С этой целью проводится медикаментозная терапия нейрообменно-эндокринных нарушений, включающая в се-

бя назначение диуретиков (верошпирон в дозе 25 мг 3 раза в сутки в течение 2 – 3 мес. Верошпирон – слабый диуретик и слабый антиандроген. Это препарат, требующий длительного применения. В последние годы он используется все реже, однако для лечения гирсутизма еще применяется. Верошпирон (спиронолактон) может назначаться по 150 – 200 мг/сут., однако при его непрерывном приеме нередко наблюдаются прорывные кровотечения. Чтобы избежать этого, И.И.Дедов и соавт. (2006) предложили применять верошпирон во 2-ю половину цикла, как гестагены. При этом антиандрогенная эффективность не снижается.

Меридиа (сIBUTРАМИН), блокирующего обратный захват серотонина и норадреналина в синапсах гипоталамического центра «насыщения» - 10 – 15 мг 1 раз в сутки, продолжительностью не менее 3 месяцев. Результаты его применения выявили снижение уровня триглицеридов, холестерина и повышение чувствительности к инсулину. Препарат рекомендуется для длительного применения. На фоне снижения массы тела на 15%, происходит нормализация менструального цикла и снижение уровня Т. Перед назначением препарата следует убедиться в отсутствии противопоказаний.

Также для снижения массы тела рекомендован ксеникал (орлистат) - селективно угнетающий желудочно-кишечные липазы («блокатор жира») - 120 мг, по 3 капсулы в сутки во время или в пределах часа после приема пищи, продолжительностью не менее 6 месяцев. Никаких значимых отрицательных лекарственных взаимодействий при приеме ксеникала не выявлено. После восстановительного периода разгрузочной диетотерапии с целью коррекции суточного биоритма симпатoadренальной активности согласно адренограммам назначается терапия малыми дозами препарата леводопа.

В случае выявления гиперинсулинемии и/или нарушения толерантности к глюкозе показано назначение гипогликемических средств. С середины 90-х годов для устранения основного патогенетического звена СПКЯ - инсулинрезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии - применяют препараты, относящиеся к группе сенситайзеров: метформин (сиофор) и глитазоны (пиоглитазон).

Препарат выбора метформин (сиофор) применяется внутрь в 2 приема в дозе 1000 – 2500 мг/сутки у взрослых, 500 – 1000 мг/сут у подростков, причем первую дозу 500 мг принимают вечером после ужина, затем в

течение 1 недели дозу увеличивают до 1000 – 2500 мг в сутки за счет дополнительного приема препарата утром после завтрака. Препарат подавляет неогликогенез в печени и повышает чувствительность периферических тканей к инсулину. С целью подготовки к последующим этапам терапия проводится в течение 3 – 6 месяцев. Применение его при СПКЯ приводит к снижению уровня глюкозы, андрогенов (Т) и нормализации менструального цикла. Эффективность восстановления овуляторных циклов достигает, по данным некоторых авторов 87% (Зыкова Т.А., 2001), а частота наступления беременности на фоне проводимых мероприятий не превышает 3 – 5% (В.Н.Серов и соавт., 2006).

Большой и оправданный интерес исследователей в последние годы вызвал росиглитазон - препарат из класса тиазолидиндионов, который участвует в регуляции транспорта глюкозы в клетку, в процессах дифференцировки адипоцитов и метаболизма липидов. Механизм действия тиазолидиндионов связан со стимуляцией PPAR γ рецепторов, расположенных в ядрах клеток жировой и мышечной тканей, а также в ядрах клеток сердечной мышцы, печени и почек. Росиглитазон (Роглит) снижает ИР периферических тканей в большей степени на уровне мышечной и жировой, чем на уровне печени. Помимо улучшения гликемического контроля, росиглитазон (Роглит) оказывает положительное гиполипидемическое действие, происходит повышение уровня ЛПВП, снижение концентрации ТГ. На фоне приема Роглита отмечается тенденция к нормализации АД, улучшение показателей гемостаза, за счет снижения синтеза ингибитора активатора плазминогена-1, снижение МАУ и уровня СРБ, за счет снижения экспрессии цитокинов. В ходе некоторых исследований отмечена особенность Роглита в виде снижения продукции лептина - белка, контролирующего массу тела путем модуляции приема пищи и расхода энергии, действующего через рецепторы гипоталамуса и повышения уровня адипонектина (специфического белка жировой ткани, уровень которого снижен у тучных людей). Препарат снижает уровень инсулина, андрогенов и ЛГ у больных с СПКЯ, при этом не изменяет уровень ФСГ в крови (И.С. Сидорова, Т.В.Овсянникова, 2006). По мнению А.Ю.Майоровой (1996), росиглитазон целесообразно назначать после доказанной неэффективности индукции овуляции кломифен цитратом. Таким образом, применение препаратов тиазолидинов («Роглит», Гедон Рихтер) в дозе 4 мг/сут корректирует

метаболические и эндокринологические расстройства при СПКЯ, способствует восстановлению овуляторной функции практически без риска гиперстимуляции яичников, снижает риск развития сахарного диабета 11 типа. Роглит при СПКЯ с нарушением жирового обмена может применяться в качестве монотерапии и в двойной терапии в комбинации с:

- Метформином у тучных пациенток с недостаточным эффектом метформина, несмотря на максимально переносимую дозу метформина;

- Препаратами сульфонилмочевины у пациентов с недостаточным гликемическим контролем при монотерапии препаратами сульфонилмочевины;

- В тройной терапии в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины.

Препарат принимается внутрь, во время еды либо независимо от приема пищи, 1 – 2 раза в сутки. Начальная доза 4 мг. Наиболее оправданной при СПКЯ является комбинация росиглитазона (Роглит) с метформином. В комбинации с метформином: начальная доза 4 мг/сут, в случае необходимости через 8 недель дозу можно увеличить до 8 мг/сут. В комбинации с производными сульфонилмочевины, опыт по применению доз, превышающих 4 мг/сут, отсутствует.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) показаны при тяжелой гиперхолестеринемии и повышении уровня ЛПНП. Противопоказаны при заболеваниях печени. Дозировки: ловастатин 20 – 80 мг/сут, правастатин 20 – 40 мг/сут, флувастатин 20 – 80 мг/сут.

При субклинической форме диабета рекомендуется адебит в дозе 100 – 150 мг в сутки в течение 30 – 40 дней или адипозин в инъекциях в дозе 50 ЕД в 2 мл 5% раствора новокаина внутримышечно через день в течение 20 дней. При применении гипогликемических препаратов обязателен контроль уровня гликемии натошак 1 раз в неделю, при снижении содержания глюкозы крови ниже 3 ммоль/л целесообразно снижение дозы препарата.

Снижение массы тела ведет к уменьшению ИР и ГИ. Уменьшение объема жировой ткани ведет к снижению уровня метаболического эстрогена и снижает сенсбилизацию гонадотрофов гипофиза к гонадолиберину. Уменьшение веса на 6 - 8 кг уже может привести к восстановлению ритма менструаций, но при этом, как правило, сохраняется ановуляция, или гиполлютеинизм.

На фоне восстановления чувствительности к инсулину и устранения гиперинсулинемии при необходимости подбирают индивидуальную схему лечения в зависимости от конкретной ситуации.

При выраженных признаках андрогенизации: гипертрихоз, угри, жировая себорея, гитсутизм на фоне невысоких уровнях тестостерона или повышенном содержании дегидротестостерона показана терапия препаратами с антиандрогенным действием.

- Ципротерон внутрь 5 – 10 мг 1 раз в сутки с 5-го по 14-й день менструального цикла, 3 – 6 месяцев (можно сочетать с КПК).

или

- Экстракт пальмы ползучей плодов внутрь 80 мг 2 раза в сутки, 1 месяц

или

- Финастерид внутрь 5 мг 1 раз в сутки, 1 месяц

Гормональная терапия считается более целесообразной в начальных стадиях заболевания или для проведения дифференциальной диагностики (И.А.Гилязутдинов и соавт., 2006). Перед началом стимуляции овуляции необходимо провести коррекцию гиперандрогении. Этим целям служат следующие гормональные препараты:

1. При яичниковой форме СПКЯ (нормальные значения ДГЭ и 17-ОП или отрицательной пробе с АКТГ)

После предварительной терапии сенситайзерами к инсулину при сохранении нарушенного соотношения ЛГ/ФСГ, а также у больных с СПКЯ без ожирения и без ИР с ГИ подавление повышенного уровня ЛГ и нормализация соотношения ЛГ/ФСГ могут быть достигнуты с помощью комбинированных оральных контрацептивов.

- этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, курс 6 - 12 мес

или

- этинилэстрадиол/ципротерона ацетат внутрь 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, курс 6 - 12 мес.

или

- этинилэстрадиол/дезогестрел (Регулон) внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день менструального цикла, курс 6 - 12 мес.

- этинилэстрадиол/дезогестрел (Новинет) внутрь 20 мкг/150 мкг 1 раз в сутки, 21 день, курс 6 – 12 мес.

или

- этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг или 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по

21-й день менструального цикла, курс 6 – 12 мес.

Ранее для коррекции уровня андрогенов, а также перед проведением стимуляции овуляции предпочтение отдавалось препарату Диане-35.

Рядом исследований доказано, что при лечении гиперандрогенных состояний использование комбинированных оральных контрацептивов, содержащих ципротерона ацетат, не имеет преимуществ перед назначением КОК, в состав которых входят этинилэстрадиол (ЭЭ) и дезогестрел (ДЗГ) (Серов В.Н., Никитин С.В., 2000; M. Elkkola et al., 1989; C. Charoenvisal et al., 1996). Наряду с этим Регулон и Новинет активно подавляют выработку гонадотропинов, в большей степени ЛГ, и ингибирует активность 5 α -редуктазы (О.А.Пересада, В.И.Рамбовский, 2004).

Обладая антиандрогенными свойствами и минимальной истинной андрогенностью, КОК, содержащие дезогестрел, не снижают уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Благодаря сохранению относительно высокого уровня ГСПС, на фоне приема препарата отмечено быстрое и стойкое снижение концентрации свободного активного тестостерона. Наряду с этим, эти препараты активно подавляют выработку гонадотропинов, оказывая в большей степени антигонадотропное действие.

Выраженное антигонадотропное действие КОК, содержащих дезогестрел, проявляется нормализацией соотношения ЛГ и ФСГ, уменьшением объема клеток, продуцирующих андрогены в яичниках, улучшением биохимических условий жизнедеятельности фолликулов яичника.

Сочетание дозы эстрогенов и гестагенов в НОВИНЕТе и РЕГУЛОНе не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен, липидный спектр крови, показатели системы гемостаза и не влияет на массу тела и артериальное давление.

Преимущества низко- и микродозированных КОК (РЕГУЛОН и НОВИНЕТ) при лечении гиперандрогенных состояний заключаются в снижении риска эстрогензависимых побочных эффектов (тошнота, задержка жидкости, нагрубание молочных желез, головная боль), в отсутствии клинически значимого влияния на свертываемость крови, обмен липидов и углеводов.

Важно отметить, что КОК, содержащие дезогестрел, следует назначать по контрацептивной схеме не менее, чем на 6 - 9 месяцев. Проявления таких признаков андрогении, как акне и себорея, уменьшаются через 2 – 3 ме-

сяца приема КОК последнего поколения - РЕГУЛОНа, а выраженность гирсутизма - через 12 месяцев.

Фармакологический состав Новинета и Регулона дает возможность назначать эти препараты с учетом особенностей состояния соматического и репродуктивного здоровья пациенток в последовательном режиме - переходя с более высоких доз регулона на более низкие - новинета.

В результате такой терапии не только снижается повышенное соотношение ЛГ/ФСГ, но и снижается уровень тестостерона, уменьшается объём яичников и количество кистозно-измененных фолликулов. На отмене препарата за счет отраженного феномена могут восстановиться самостоятельные регулярные менструации.

По такой схеме препараты могут назначаться и применяться в течение 12 - 36 месяцев, обеспечивая надежный контрацептивный эффект у пациенток, не планирующих беременность в ближайшее время, в ситуациях, когда пациентку беспокоят только нарушения менструального цикла и клинические проявления гиперандрогении, снижая уровень ЛГ и андрогенов до нормальных показателей. У девушек с формирующимся СПКЯ и юным женщинам с СПКЯ предпочтение отдать препарату НОВИНЕТ (Гедеон Рихтер А.О.), как самому низкодозированному контрацептиву, эффективно устраняющему симптомы андрогенизации.

Лечение пациенток, не заинтересованных в наступлении беременности, ограничивается этим этапом лечения. Процент наступления беременности после такой схемы не высок и составляет 6 – 10%. Этот вид терапии не является основным в лечении бесплодия при СПКЯ, а лишь готовит пациенток к последующей стимуляции овуляции, повышая ее эффективность на 18 – 25%. Побочные явления: головная боль, мигрень, тошнота, рвота, болезненность молочных желез, депрессия не превышает 23% и полностью исчезают в первые месяцы лечения (Серов В.Н. и соавт., 2006).

Необходимо помнить, что при использовании КОК необходим контроль гемостаза и биохимических показателей.

При умеренных отклонениях в гормональных показателях, регулярном ритме менструаций либо как этапная терапия после курса КПК применяют гестагены:

* дидрогестерон (дюфастон) внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла, 6 – 8 мес

или

* утрожестан (натуральный прогестерон) по 100 мг 3 раза в сутки с 14-го или 16-го по 25-й день цикла в течение 3 – 6 мес. Возможно его интравагинальное применение, что имеет преимущества при заболеваниях печени.

2. У пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией при повышенном уровне ДЭА, ДЭА-С или 17-КС в моче, положительной пробе с АКТГ назначаются кортикостероидные препараты под контролем снижения уровня андрогенов коры надпочечников в сочетании с низкодозированными КПК, обладающими антиандрогенной активностью:

- дексаметазон по 0,25 – 0,5 мг внутрь 1 – 2 р/сут (в 22.00 – 23.00), курс 3 – 6 мес,

или

- метилпреднизолон внутрь 2 – 8 мг 1 р/сут (в 7.00 – 8.00), курс 3 – 12 мес,

или

- преднизолон внутрь 2,5 - 10 мг 1 р/сут (в 7.00 – 8.00), курс 3 – 12 мес,

или

- гидрокортизон внутрь 15 – 20 мг 3 раза/сут (в 7.00, 12.00, 17.00), 3 – 12 мес.

+

этинилэстрадиол/дезогестрел (регулон) внутрь 30 мкг/ 150 мкг 1 раз в сутки с 1-го (21 день) или 5-го по 26-й день менструального цикла, 9 – 12 мес.

или

этинилэстрадиол/дезогестрел (новинет) внутрь 20 мкг/150 мкг 1 раз в сутки с 1-го (21 день) или 5-го по 26-й день менструального цикла, 9 – 12 мес.

В.Н Серов и соавт., 2006 указывают, что данный вид терапии целесообразно проводить у пациенток с бесплодием с целью нормализации уровня андрогенов, восстановления спонтанной овуляции и наступления беременности, а также с целью подготовки к стимуляции овуляции.

При недостаточности лютеиновой фазы на фоне нормализации уровня андрогенов Е.М.Вихляева (2006) рекомендует: в 1-й фазе цикла - дексаметазон по 0,25 - 0,5 мг 1 - 2 раза в день, во 2-й фазе - дюфастон или утрожестан.

Назначение глюкокортикоидов женщинам с ожирением должно быть строго обосновано, так как последние повышают резистентность к инсулину, что крайне неблагоприятно отражается на параметрах метаболизма.

3. При центральном генезе СПКЯ И.А.Гилязутдинов, З.Ш.Гилязутдинова, И.М.Боголюбова и др. (2006) рекомендуют

низкодозированные монофазные оральные контрацептивы (мерсилон, логест). Эти препараты повышают до нормального уровня тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин, снижают концентрацию ЛГ, Т, свободного Т, ДЭА. Содержание пролактина и ФСГ остается прежним. Нормализуется менструальный цикл и масса тела.

Терапия эстроген-гестагенными препаратами направлена на получение эффекта «отмены», в результате которого обеспечивается спонтанное восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, уменьшается риск злокачественного превращения эндометрия и прогрессирования гирсутизма, а также нормализуются размеры яичников. Во время приема этих препаратов ректальная температура монотонно повышена (37,0 – 37,2), снижается КПИ, не определяется феномен «зрачка». При эффективности препарата после его отмены ректальная температура становится двухфазной, нормализуются и функциональные тесты. Курс лечения продолжается 3 менструальных цикла. При ожирении до гормональной стимуляции рекомендуется предварительно добиться снижения массы тела путем назначения диеты, витаминов, дегидратационной, рассасывающей и др. терапии. В последующем назначается гормональная терапия. При неэффективности гормональной терапии в течение 6 – 12 мес. необходимо ставить вопрос о хирургическом вмешательстве в любом возрасте Серов В.Н. и др., 1989).

При центральной форме СПКЯ применяют противосудорожные средства. Эффективно применение регуляторов нейромедиаторного обмена: хлоракона по 0,5 г 4 раза в день, дифенина по ½ - 1 табл. 3 раза в день, фенитоин по 117 – 234 мг/сут 3 – 6 мес. или карбамазепин внутрь по 100 мг 2 р/сут в течение 6 – 12 мес. Указанная терапия на фоне нормализации метаболических нарушений позволяет восстановить овуляторный менструальный цикл и репродуктивную функцию у 30 – 40% больных. Стойкая хроническая ановуляция и, соответственно, нарушение менструального цикла свидетельствуют о переходе функциональных нарушений в органические.

Дальнейшая тактика ведения данной группы больных включает в себя прием гестагенов в течение 10 дней (с любого дня цикла или с 16-го по 25-й день индуцированного цикла). У пациенток с признаками гирсутизма и/или гиперандрогении желательно воздержаться от назначения норстероидов (норэтистерон, норколут) ввиду того, что конеч-

ным продуктом метаболизма этих препаратов в организме являются андрогены, усиливающие явления гиперандрогении. Наиболее приемлемы в настоящее время прогестагены, не обладающие андрогенным эффектом: утрожестан и дюфастон, раствор прогестерона. Дюфастон (дидрогестерон) назначается по 10 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день цикла в течение 3 – 6 месяцев. Утрожестан (натуральный прогестерон) по 100 мг 3 раза в сутки с 14-го или 16-го по 25-й день цикла в течение 3 – 6 мес. Возможно его интравагинальное применение, что имеет преимущества при заболеваниях печени.

4. Лечение бесплодия у пациенток с СПКЯ при гиперпролактинемии включает в себя назначение на первом этапе лечения агонистов дофамина (бромэргокриптин, норпролак, достинекс, парлодел и т.д.) до нормализации уровня пролактина, восстановления овуляции и наступления беременности.

- Бромокриптин внутрь 0,625 – 1,25 мг перед сном с последующим повышением на 0,625 – 1,25 каждые 3 – 4 дня до дозы 2,5 – 5 мг/сут, а при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625 – 1,25 мг до 12,5/сут или

- Хинаголид внутрь 25 мкг 1 раз в сутки, 3 суток; затем по 50 мкг 1 раз в сутки, а при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 75 мкг в сутки до 600 мкг в сутки.

В случаях отсутствия эффекта лечения бромокриптином и хинаголидом применяют каберголин:

- Каберголин внутрь 0,125 мг 2 раза в сутки, а при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг в неделю, далее ежемесячно на 0,5 мг в неделю до 2 мг в неделю.

Они приводят к снижению уровня пролактина, ЛГ, тестостерона и к уменьшению соотношения ЛГ/ФСГ. В случае отсутствия овуляции, несмотря на нормальный уровень пролактина, возможно проведение стимуляции овуляции клоmidом, клостилбегитом (Овсянникова Т.В. и др., 1989), эффективность данной терапии 52% или гонадотропными препаратами, а при отсутствии эффекта лапароскопической резекции яичников с последующим лечением агонистами дофамина.

- Лечение бромкриптином (или другими агонистами дофамина).

- Показано при наличии галактореи вне зависимости от уровня пролактина

- При длительной ановуляции и нормальном уровне пролактина снижается секреция ЛГ и улучшается гормональная микро-среда фолликулов в яичнике

- При отсутствии овуляции через 2 месяца лечения вновь назначается клоmidfen в минимальной дозе (50 мг) с последующим её повышением

- При необъяснимом бесплодии у женщин с овуляцией лечение бромкриптином бесполезно.

5. При сочетании СПКЯ с гипермелатонинемией и гиперпролактинемией - предварительное назначение мексamina в дозе 50 мг 3 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла, а при аменорее - в течение 3 - 4 недель, затем парлодел по 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 2 – 3 месяцев под контролем показателей гормонов. При отсутствии овуляции - стимуляция овуляции клоmidfenом Гилязутдинова З.Ш., Фаттахова Ф.А., 1989).

6. При СПКЯ с гиперпролактинемией в сочетании со стертой формой АГС рекомендуется дексаметазон в сочетании с парлоделом по короткой схеме в 1-й фазе цикла - с 5-го по 14-й день.

7. При наличии высокого уровня ЛГ (более 15 МЕ/л) целесообразно перед индукцией овуляции проводить десенсилизацию гипоталамо-гипофизарных структур с помощью агониста гонадолиберина (декапептил, золадекс). Декапептил-депо вводят однократно в дозе 3,75 мг подкожно в складку живота на уровне пупка на 21 день цикла. Лейпрорелин по 3,75 мг или трипторелин по 3,75 мг п/к или в/м на 2-й день менструального (менструалоподобного) кровотечения (или 21-й день) 1 раз в 28 дней (всего 1 – 3 инъекции) или 0,2% раствор бусерелина ацетата в виде эндоназального спрея по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю со 2-го дня менструалоподобной реакции 3 раза в сутки через равные промежутки времени в течение 1 – 3 месяцев.

На 10 – 12 день проводится контроль уровня E_2 в крови (при $E_2 < 100$ нмоль/л начинают стимуляцию овуляции). При недостаточном снижении уровня E_2 вводят вторую дозу декапептил-депо и через 10 – 12 дней повторно оценивают степень активности гипоталамо-гипофизарной системы.

Необходимо помнить:

- при длительном приеме агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов возникают эстрогендефицитные состояния - приливы, сухость слизистых оболочек, боль в животе, чувство вздутия, дискомфорт в молочных железах, тошнота и рвота, нарушения зрения, головная боль, кратковременное увеличение яичников.

8. При кистозно-измененных яичниках (кисты > 15 мм, высоких значениях ЛГ) показано проведение оперативного эндоскопического вмешательства.

9. Для восстановления овуляторных циклов рекомендуются физиотерапевтические методы лечения, акупунктура, лазеро- и фитотерапия: последняя рекомендуется в сочетании с гормональной, когда имеются нарушения обменных, иммунных процессов.

Если больная с СПКЯ не заинтересована в беременности, лечение преследует две цели. Во-первых - восстановление регулярного менструального цикла и уменьшение степени выраженности гирсутизма, а во-вторых - профилактика отдаленных осложнений СПКЯ, ухудшающих состояние здоровья женщины (сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия, гиперпластические процессы эндометрия, ДМК). С этой целью наиболее популярна терапия комбинированными гормональными контрацептивами (Регулон, Новинет, Силест, Ярина, Жаннин, Диане-35 и др.), которые снижают уровень андрогенов, нормализуют менструальный цикл и способствуют профилактике гиперпластических процессов эндометрия. Дальнейшие наблюдения показали, что при лечении гирсутизма у больных с СПКЯ при нормальной массе тела предпочтение следует отдавать РЕГУЛОНУ, НОВИНЕТУ, тогда как при избыточной массе тела и ожирении альтернативным эффективным методом лечения может служить применение аГнРГ (бусерелина) и мерсила.

Литература

1. *Н.И.Козуб Избранные вопросы практической эндоскопии в гинекологии. Харьков, 2002, 183 с.*
2. *Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М.Вихляевой. - 3-е изд., доп. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. - 784 с.*
3. *Гинекологическая эндокринология / В.Н.Серов, В.Н.Прилепская, Т.В.Овсянникова. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 2- изд. - 528 с.*
4. *И.И.Дедов, Е.Н.Андреева, А.А.Пищулин, Е.А.Карпова. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. (методическое пособие для врачей). Москва, 2006. - 40 с.*
5. *Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей / И.А.Гилязутдинов, З.Ш.Гилязутдинова, И.М.Боголюбова и др. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 416 с.*
6. *О.А.Пересада, В.И.Рамбовский. Лечебный эффект новинета и регулона при гиперандрогенных состояниях. Медицина. Научно-практический медицинский журнал №4 (47) - 2004, с. 69 - 70.*
7. *Практическое руководство по клинической гинекологии: Учебн. пособие / Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. И.С.Сидоровой, проф. Т.В.Овсянниковой. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 448 с.*
8. *Майорова А.Ю. Оценка функциональной активности инсулинового аппарата, периферической чувствительности и кинетики глюкозы у больных с впервые выявленным инсулиннезависимым сахарным диабетом: Автореф. Дис. ... канд. Мед. Наук. М; 1996.*