

# Лікування ановуляторного безпліддя в жінок із синдромом полікістозних яєчників

**А.Г. Фархат**

Український державний інститут репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Пропонується нове рішення актуальної проблеми сучасної гінекології – відновлення репродуктивного здоров'я жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). Розроблена комплексна схема лікування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової дисфункції при СПКЯ з включенням Ніцерголіну, який є коректором церебрального метаболізму і периферійного кровотоку. Установлено, що включення Ніцерголіну до схеми комплексної консервативної терапії хворих на СПКЯ більш ніж в половині процентів випадків забезпечує позитивний клінічний результат лікування.

**Ключові слова:** ановуляторний цикл, безпліддя, СПКЯ.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – одна з найбільш поширених ендокринопатій, що спостерігається у 5-10% жінок у загальній популяції, тобто жодна з п'яти жінок репродуктивного віку стикається з цією проблемою [8]. СПКЯ в структурі безплідного шлюбу посідає 5-6-е місце і складає 20-22%. СПКЯ діагностують однаково часто в різних етнічних групах: в Україні – від 0,6 до 11%, у країнах ближнього зарубіжжя – 1,8-11%, в Європі – 15-20%, в США – 6-10% [1, 14].

На сьогодні не відпрацьовані абсолютно чіткі критерії діагностики захворювання. Патогенез СПКЯ представляється надзвичайно складним і жодна з багатьох теорій розвитку захворювання не розкрила до кінця причини виникнення і механізми розвитку ендокринологічних і метаболічних порушень [1, 5, 10]. Залишаються дискусійними питання щодо механізмів формування хронічної ановуляції і гіперандрогенії як основних проявів СПКЯ та методів їхньої корекції [6, 9].

Вважається, що порушення утворення і виділення нейротрансмітерів унаслідок інфекції, інтоксикації, емоційного, психічного стресу, вагітності порушує ритм виділення лютеїнізуючого гормону (ЛГ), наслідком чого є ановуляторна дисфункція яєчників з порушенням процесу фолікулогенезу [14, 20]. Підвищена стимуляція ЛГ порушує процес фолікулогенезу, а нестача фолікулостимулювального гормону (ФСГ) призводить до недостатності ферментів, які сприяють процесу ароматизації андрогенів в естрогени [19, 22]. Пацієнтки з СПКЯ, як правило, характеризуються наявністю збільшеного числа яйцеклітин, останні – часто низької якості, що призводить до зниження запліднення та імплантації та підвищує ризик викидня. ФСГ починає набір фолікулів і розвиток овуляції. Рівень ЛГ визначає селекцію фолікулів. Пацієнтки з СПКЯ мають підвищену амплітуду і частоту імпульсів ЛГ. Підвищений рівень ЛГ може активувати передчасне мейотичне розщеплення, пошкодження ядра яйцеклітини та призводити до апоптозу [17]. Збільшення концентрації андрогенів у фолікулярній рідині, індуковане підвищенням ЛГ, може блокувати вибір домінуючого фолікула і спричинювати його дегенерацію. Значну роль в патогенезі розвитку СПКЯ відводять гіпоксії та порушенню церебрального і внутрішньоєєчникового кровотоку [17, 18]. Порушення менструального циклу, ановуляція, безпліддя, гірсутизм різного ступеня, ожиріння впливають на якість життя пацієнток з СПКЯ [9].

Таким чином, актуальним завданням гінекології є вивчення шляхів розвитку порушень гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи при СПКЯ, розроблення патогенетично обґрунтованих схем їхньої корекції із включенням препаратів, які покращують метаболізм і кровотік як головного мозку, так і яєчників.

**Мета дослідження** – підвищення ефективності відновлення репродуктивного здоров'я жінок із СПКЯ шляхом розроблення патогенетично обґрунтованої комплексної схеми лікування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової дисфункції із включенням коректора церебрального та яєчникового метаболізму і кровотоку.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведене комплексне обстеження 90 жінок репродуктивного віку від 18 до 30 років, що мали СПКЯ. Для вивчення ефективності Ніцерголіну в комплексі консервативної терапії СПКЯ всі обстежені нами пацієнтки були рандомізовані методом «випадкової» вибірки на 2 групи: 44 жінок склали основну групу, а 46 – групу порівняння. Контрольну групу склали 33 жінки тієї самої вікової групи без ендокринної патології з регулярним двофазним менструальним циклом.

У дослідження не включали жінок з хронічною патологією, захворюваннями, в патогенезі яких лежать імунопатологічні механізми (бронхіальна астма, системні, алергічні захворювання і ін.), і жінок, які переохворіли на будь-які гострі бактеріальні або вірусні захворювання протягом 2 міс до моменту обстеження. Під час формування груп виключалися хворі з діагностованою інфекцією, що передається статевим шляхом, а також жінки, які отримували гормональні препарати протягом 3 міс до проведення дослідження. З метою вивчення ефективності розробленого комплексу лікувальних заходів в основній групі й у групі порівняння були сформовані по 2 підгрупи: ІА (20 жінок) і ІА (24 жінки) – ці підгрупи склали жінки, основною скаргою яких було порушення менструального циклу, акне, гірсутизм; підгрупи ІБ (21 жінка) і ІБ (25 жінок) – склали пацієнтки, основною скаргою яких було безпліддя.

Обстеження жінок проводили до призначення лікувальних заходів, через 3 міс, а потім через рік після закінчення курсу лікування. Методами нашого дослідження були: клініко-анамнестичні, лабораторні (імуноферментні, бактеріологічні, метод полімеразної ланцюгової реакції), інструментальні (ультразвукове дослідження – УЗД), триплексне сканування з використанням кольорового, енергетичного доплерівського картування і доплерометрії церебрального і внутрішньо-яєчникового кровотоку), статистичні методи.

Пацієнтки підгруп ІА і ІА одержували лікування, спрямоване на нормалізацію менструального циклу, усунення клінічних проявів гіперандрогенії та поліпшення якості життя. До схеми лікування входили: гормональні препарати (Діане-35 або Жанін, або Ярина протягом 6 міс за контрацептивною схемою; Андрокур – по 50 мг з 1-го по 10-й день менструального циклу при вираженому гірсутному синдромі), Ніцерголін – з метою нормалізації дисбалансу в нейромедіаторній системі –

Показники церебрального і внутрішньояєчникового кровотоку до і після запропонованої схеми лікування

Показники УЗД у 1-у фазу	Групи				
	основна (n=44)		порівняння (n=46)		контроль (n=33)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Vps (см/с)	0,98±0,03	0,89±0,03	0,94±0,03	0,96±0,03	0,88±0,03
Ved (см/с)	0,33±0,02	0,40±0,02	0,35±0,02	0,34±0,02	0,42±0,02
RI (см/с)	0,62±0,03	0,56±0,01	0,63±0,03	0,63±0,03	0,52±0,01
МШК (см/с)	15,40±0,97	11,0±0,52	15,31±0,94	15,33±0,95	10,81±0,5
IP	0,62±0,02	0,52±0,01	0,64±0,02	0,63±0,02	0,53±0,01
ПІ	0,95±0,02	1,42±0,01	0,99±0,01	1,07±0,01	1,43±0,01

по 1 таблетці (10 мг) 2 рази на день протягом 6 міс, Дуфастон в дозі 20 мг на день протягом 10-12 днів з метою стимуляції менструації після затримки.

Пацієнтки підгруп ІБ і ІП одержували терапію, спрямовану на стимуляцію овуляції і вагітність, також із включенням препарату Ніцерголін.

1. Підготовча терапія: Діане-35, Жанін, Ярина за контрацептивною схемою 3 міс, Ніцерголін по 1 таблетці (10 мг) 2 рази на день 3 міс. Через 3 міс після вживання Діане-35, Жаніну, Ярини, якщо вагітність не настає, то переходимо до другого етапу – стимуляції овуляції.

2. Стимуляція овуляції: Клостильбегід – по 50 мг з 5-го по 9-й день першого менструального циклу, в другому менструальному циклі – по 100 мг, а в третьому – доза 100 мг залишалася незмінною; Дуфастон – по 10 мг тричі на день з 16-го по 25-й день менструального циклу.

Пацієнтки групи порівняння одержували аналогічний комплекс лікувальних заходів, з якого був виключений Ніцерголін.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Додаткове включення Ніцерголіну до комплексу консервативної терапії СПКЯ призвело до чітко вираженої тенденції до нормалізації рівня вивчених статевих і гонадотропних гормонів у сироватці крові вже на 3-му місяці від початку лікування (зниження рівня ЛГ, ФСГ і співвідношення ЛГ/ФСГ).

Включення Ніцерголіну до комплексної терапії СПКЯ призводило до зниження показників кровотоку в судинах головного мозку: Vps у пацієнток основної групи – в 1,1 разу ( $p<0,05$ ) і індексу периферійного опору в 1,2 разу ( $p<0,05$ ), а також до підвищення Ved в 1,2 разу ( $p<0,05$ ), що практично дорівнювало показникам у контрольній групі. У групі порівняння ці показники не змінилися (таблиця).

При оцінюванні кровотоку в судинах яєчників після проведеного лікування у пацієнток основної групи відзначалося зниження МШК в 1,4 разу ( $p<0,05$ ) та IP в 1,2 разу ( $p<0,05$ ) і підвищення ПІ в 1,5 разу ( $p<0,05$ ), що свідчить про нормалізацію внутрішньояєчникового кровотоку. Ці показники вірогідно не відрізнялися від таких у контрольній групі, чого не спостерігалось в групі порівняння.

### Сведения об авторе

Фархат Алла Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, просп. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 206-73-10

### ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що у хворих із СПКЯ відзначається дисбаланс в церебральному і яєчниковому кровоотоках, а також характерна дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи. Застосування запропонованої схеми корекції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової дисфункції у пацієнток із СПКЯ призводить до нормалізації церебрального і яєчникового кровотоку, що в свою чергу нормалізує менструальну функцію в 2,5 разу частіше, ніж при традиційному лікуванні. Частота настання вагітності також була в 1,8 разу вищою у пацієнток, які в схемі лікування отримували Ніцерголін.

### Лечение ановуляторного бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников А.Г. Фархат

Предлагается новое решение актуальной задачи современной гинекологии – восстановление репродуктивного здоровья женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Разработана комплексная схема лечения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции при СПКЯ с включением Ницерголина, который является корректором церебрального метаболизма и периферического кровотока. Установлено, что включение Ницерголина в схему комплексной консервативной терапии больных СПКЯ более чем в половине процентов случаев обеспечивает положительный клинический результат лечения.

**Ключевые слова:** ановуляторный цикл, бесплодие, СПКЯ.

### Treatment of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome A.G. Farkhat

Proposes a new solution of the urgent problems of modern gynecology – restore reproductive health of women with polycystic ovary syndrome. A comprehensive treatment plan of the hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction in PCOS with the inclusion of nicergoline, which is a correction of cerebral metabolism and peripheral blood flow. It is shown that the inclusion in the scheme of nicergoline complex conservative treatment of patients with PCOS Bol than half percent of cases ensures a positive clinical outcome.

**Key words:** anovulatory cycle, infertility, PCOS.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Синдром поликистозных яичников (патогенез, клиника, диагностика и лечение): Пособие для врачей / [Геворкян М.А., Манухин И.Б., Студеная Л.Б. и др.]. – М.: ОРЖИН, 2008. – 32 с.
2. Допоміжні репродуктивні технології в лікуванні безпліддя в Україні / [О.М. Юзько, Т.А. Юзько, Н.Г. Руденко та співавт.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 3 (39). – С. 219.
3. Позднякова Т.И. Оптимизация тактики лечения бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Т.И. Позднякова / Моск. обл. науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии. – М., 2004. – 22 с.
4. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome / [S.A. Amer, T.C. Li, M. Metwally et al.] // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 219-225.
5. Серова О.Ф. Синдром поликистозных яичников. Тактика лечения бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Серова О.Ф., Зароченцева Н.В. // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 9. – С. 45-47.
6. Краснополяская К.В. Новые подходы к восстановлению естественной фертильности при синдроме поликистозных яичников и их влияние на терапевтический потенциал экстракорпорального оплодотворения / К.В. Краснополяская, С.Л. Горский, Е.С. Булычева // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 50-55.
7. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome / The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group // Human Reproduction. – 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 462-477.
8. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial // [Zain M.M., Jamaluddin R., Ibrahim A., Norman R.J.] // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 91, № 2. – P. 514-21.
9. van Santbrink E.J. Is there a future for ovulation induction in the current era of assisted reproduction? / van Santbrink E.J., Fauser BC. // Hum Reprod. – 2003. – Vol. 18. – P. 2499-2502.
10. Why does ovarian surgery in PCOS help? Insight into the endocrine implications of ovarian surgery for ovulation induction in polycystic ovary syndrome / [M.L. Hendriks, J.C.F. Ket, P.G.A. Hompes et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 249-264.
11. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline / [Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 4237-4245.
12. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria / S. Franks // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 786-789.
13. Teede H. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan / Teede H., Deeks A., Moran L. // BMC Med. – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 41.
14. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 81, № 1. – P. 19-25.
15. Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study / [R. Koivunen, A. Pouta, S. Franks, H. Martikainen et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23, № 9. – P. 2134-2139.
16. Vermeulen A. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum / Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 3666-3672.
17. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential / [Mendoza C., Ruiz E., Ortega E. et al.] // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17. – P. 1017-1022.
18. Franks S. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome / S. Franks, J. Stark, K. Hardy // Human Reproduction Update. – 2008. – Vol. 14, № 4. – P. 367-378.
19. Boomsma C.M. Pregnancy complications in women with Polycystic ovary syndrome / Boomsma C.M., Fauser B.C.J.M., Macklon N.S. // Semin Reprod Med. – 2008. – Vol. 26. – P. 72-84.
20. Granulosa cell aromatase enzyme activity: Effects of follicular fluid from patients with polycystic ovary syndrome, using aromatase conversion and [C11]vorozole-binding assays / [Kirilovas D., Chaika A., Bergstrom M. et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2006. – Vol. 22, № 12. – P. 685-691.
21. Agarwal S.K. A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome / S.K. Agarwal, H.L. Judd, D.A. Magoffin // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81. – P. 3686-3691.
22. Seifer D.B. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance / D.B. Seifer, D.T. MacLaughlin // Fertil. Steril. – 2007. – Vol. 88. – P. 539-546.

Статья поступила в редакцию 20.12.2012