



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41047 (13) A

(51) 7 A61B17/42, A61K35/30

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦЕНТРАЛЬНУ ФОРМУ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

(21) 2001010423

(22) 19.01.2001

(24) 15.08.2001

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

(72) Грищенко Валентин Іванович, Козуб Микола Іванович, Лоскутов Володимир Миколайович

(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб лікування хворих на центральну форму синдрому полікістозних яєчників, який включає

лапароскопічну резекцію $1/2$ обох яєчників з наступною променевою аргонною коагуляцією, який відрізняється тим, що додатково в післяопераційному терміні при реєстрації зниженого вмісту ФСГ, підвищеного ЛГ і співвідношенні ЛГ/ФСГ > 2, на початку фолікулярної фази, в середині менструального циклу і в лютеїнову фазу внутрішньом'язово вводять суспензію церебральної нейротканини плоду жіночої статі по 1,0 мл у верхньозовнішній квадрат сідниці.

Вінахід відноситься до медицини, а саме до акушерства та гінекології, і може бути використаним для лікування хворих на центральну форму синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ).

Лікування центральної форми СПКЯ спрямовано на нормалізацію менструального циклу, відновлення репродуктивної функції, профілактику гіперпластичних процесів у ендометрії, усунення вегето-судинних, обмінно-ендокринних порушень і представляє найбільші складності в порівнянні з лікуванням інших форм СПКЯ. Критеріями клінічної ефективності терапії при СПКЯ прийнято вважати встановлення двохфазного менструального циклу, настання вагітності і зменшення проявів гірсутизму, зниження або стабілізацію маси тіла. Для лікування центральної форми СПКЯ використовують консервативні і хірургічні методи впливу [Л.П.Любимова. Диагностика разных форм синдрома склерокістозных яичников и эффективность хирургического лечения. Автореф. дис. канд. мед. наук. - Харьков, 1990. - 23 с].

Домогтися відновлення овуляції у хворих із центральною формою СПКЯ методом медикаментозної стимуляції яєчників або тільки хірургічної корекції вдається рідко. Значно кращі результати дає терапія, першим етапом якої є корекція метаболічних порушень і насамперед зниження маси тіла [В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. - М.: Медицинское информационное агентство, 2000. - 592 с.; Richard S. Legro. Polycystic ovary syndrome: Current and future treatment paradigms. Am. J. Obstetrics & Gynecology 1998. - May; 179(6) № 6 (p.2): 101-108]. Зниження маси тіла досягають дієтоте-

рапією, підвищенням фізичної активності або медикаментозною корекцією. Зниження маси тіла на тлі редукційної дієти приводить до нормалізації вуглеводного і жирового обміну. Підвищення фізичної активності є важливим компонентом не тільки для нормалізації маси тіла, але і підвищення чутливості м'язової тканини до інсуліну [Синдром поликистозных яичников (клиническая лекция) / И.Б.Манухин, М.А.Геворкян // Проблемы репродуктологии. - 1999. - № 6. - С.13-18]. У випадку відсутності ефекту від редукційної дієти і фізичних навантажень із метою медикаментозної корекції метаболічних порушень застосовується препарат із класу бігуанідів - метформін [Velazquez E., Acosta A., Mendosa SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. Obstet. Gynecol. 1997; 90:392-5].

Стимуляція овуляції проводиться після нормалізації маси тіла. В даний час більшість клініцистів для індукції овуляції застосовують кломіфен. Стимуляція овуляції кломіфеном починається з 5-го по 9-й день менструального циклу по 50 мг у день. При відсутності овуляції за даними базальної температури дозу кломіфена можна збільшувати в кожному наступному циклі на 50 мг, досягаючи 200 мг у день. Частота індукції овуляції при лікуванні кломіфеном складає приблизно 60-65%, настання вагітності в 32-35% випадків. При відсутності овуляції при максимальній дозі протягом 3-х місяців пацієнтку можна вважати резистентною до кломіфену. Патогенез резистентності до кломіфен-цитрату у худих пацієнток із СПКЯ зв'язаний з низькою концентрацією ІПФР-1 [Filicori M., Campaniello E., Michalaecci L. et al. Gonadotro-

pinreleasing hormone (GnRH) analog suppression renders polycystic ovarian disease patients more susceptible to ovulation induction with pulsatile GnRH. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* -1987. - Vol.66. - P.327-333].

При кломіфен-резистентності, що спостерігається у 18-19% хворих, овуляція може бути викликана гонадотропінами і/або аналогами гонадоліберину (ГЛ), прямими стимуляторами овуляції. Частіше усього застосовують людський мєнопаузальний гонадотропін (лМГ). Препарати лМГ містять ЛГ (лютеїнізуючий гормон) і ФСГ (фолікулостимулюючий гормон) по 75 МО (пергонал, хумігон та інш.). У останні роки розроблений високоочищений препарат ФСГ (метродін) для стимуляції овуляції у жінок із високим ЛГ. Перспективним є клінічне застосування рекомбінантного ФСГ-бета (Пурегон; Органон, Нідерланди) і рекомбінантного ФСГ-альфа (Гонал-Ф; Арес-Сероно, Швейцарія), отриманих шляхом генної інженерії. Ці препарати вводяться підшкірно, що зручно для використання самою пацієнткою [Shoham Z., Patel A., Jacobs H.S. Polycystic ovary syndrome: safety and effectiveness of stepwise and low-dose administration of purified follicle-stimulating hormone. *Fertil. Steril.* - 1991. - Vol.55. - P.1051-1056].

Однак їхня висока вартість не дає можливості широкого застосування в практиці. При призначенні гонадотропінів пацієнтка повинна бути інформована про ризик багатоплідної вагітності, можливість розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ). При стимуляції овуляції гонадотропінами частота настання вагітності підвищується до 60%, ризик багатоплідної вагітності складає 10-25% і СГЯ спостерігається в 5-6% випадків [Синдром поликистозных яичников (клиническая лекция) / И.Б.Манухин, М.А.Геворкян // Проблемы репродуктологии. -1999.- № 6.- С.13-18].

Є дані про застосування малих доз ФСГ, починаючи з 75 МО у день і підвищуючи щодня дозу на 37,5 ОД протягом 7 днів. Використання ФСГ у хворих із СПКЯ дозволяє індукувати овуляцію в 60-90% випадків, вагітність настає при цьому у 38-50% хворих [Shoham Z., Patel A., Jacobs H.S. Polycystic ovary syndrome: safety and effectiveness of stepwise and low-dose administration of purified follicle-stimulating hormone. *Fertil. Steril.* - 1991. - Vol.55. - P.1051-1056].

У останні роки в зв'язку з високою частотою СГЯ при застосуванні гонадотропінів усе частіше перевага віддається використанню агоністів ГЛ. Застосування у хворих із СПКЯ малих доз ГЛ приводило до істотного зростання (у порівнянні зі здоровими жінками) концентрації ЛГ і ФСГ і зниження рівня кортизолу, але не супроводжувалося змінами рівня естрогену і естрадіолу в периферичній крові [Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М.Вихляевой. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2000.-768 с.].

Так, наприклад, відомо застосування у хворих із СПКЯ аналога ГЛ бусереліну в дозі 500 мг/добу підшкірно [Faure N., Lema A. Ovarian suppression in polycystic ovarian disease during 6 months administration of a LH-RH agonist // *Clin. Endocrinol.* -1987, Vol.27, 703-713]. Застосування бусереліну по 15 мг кожні 90 хв. привело до відновлення овуляції у 90% хворих, настанню вагітності -

у 60% хворих [Eshel A., Abdulwahid N.A., Amar N.A. et al. Pulsative luteinizing hormone-releasing hormone therapy in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* - 1988. -Vol.49, №6. -P.956-960].

Сполучене введення бусереліну і чистого ФСГ (метродіну) дозволило виключити ефект гіперстимуляції і домогтися овуляції у 97,1% хворих. Лікування супроводжувалося зниженням рівня ЛГ, ФСГ, ЛГ/ФСГ-коефіцієнта, тестостерону, андростендіолу. Вагітність наступила у 61,5% хворих. Викиднів і багатоплідної вагітності не спостерігалось в жодному з випадків [Ohkura T., Watabe H., Hori-naka T., Segawa Y., Hayashi M., Yaoi Y. Efficacy and endocrinological analysis of combined buserelin-pure FSH-hCG therapy in patients with polycystic ovary syndrome. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1994 Oct;46(10):1013-9].

Медикаментозна корекція СПКЯ приводить, як правило, до тимчасової нормалізації менструального циклу і ефективна у 15-40% хворих [Э.А.Алиева, Т.Я.Пшеничникова, А.С.Гаспаров. Патология синдрома поликистозных яичников // *Акушерство и гинекология.* - 1989.- № 4. С. 3-6]. Недоліками є також постійний ризик гіперстимуляції в кожній спробі стимуляції яєчників. Терапія гонадотропінами потребує великих затрат, ретельного моніторингу. Крім того, 18-19% хворих не реагують на лікування кломіфен-цитратом і гонадотропінами, тому в останній час пропонуються хірургічні методи лікування даної патології [Green-blant E. Surgical options in polycystic ovary syndrome patients who do not respond to medical ovulation induction // *Baillieres-Clin-Obstetr. Gynaecol.* - 1993. Vol.7, №2. -P.421-433].

Завдяки оперативному втручанню, що супроводжується зменшенням маси яєчників, зниженням рівня андрогенів і інгібіну, у хворих із СПКЯ відбувається розрив хибного кола ендокринних взаємовідносин між гіпоталамусом, гіпофізом, яєчниками, у результаті чого створюються умови для нових, більш фізіологічних, зв'язків між цими органами, що забезпечують адекватний вплив гормональних препаратів на їхній рецепторний апарат. У зв'язку з розвитком вираженого злуксового процесу після хірургічного лікування при лапаротомічному доступі в останні роки стали широко застосовувати лапароскопічні методи лікування СПКЯ. Лапароскопічні методи включають наступні види оперативних втручань: 1) електропунктуру яєчників; 2) електропунктуру яєчників у сполученні з частковою посегментарною демедуляцією; 3) біопсію яєчників; 4) перфорування яєчників; 5) екстравертування яєчників; 6) електрокоагуляцію яєчників; 7) термокаутерізацію яєчників; 8) лазерну вапорізацію; 9) лапароскопічну резекцію 1/2 яєчників із наступною променевою аргоною коагуляцією; 10) мікрорезекцію яєчників [В.И.Грищенко, Н.И.Козуб. Эндоскопия в диагностике и лечении женского бесплодия. - Х.: Основа, 1998. 216с.].

Перевага віддається лапароскопії з аргоною коагуляцією, тому що цей спосіб лікування забезпечує мінімальну травму залишаємої частини яєчкової тканини. Спосіб включає лапароскопічну резекцію 1/2 маси яєчників, додатково на поверхню залишаємої частини яєчників діють променевою аргоною коагуляцією кімнатної темпе-

ратури, низьким потоком до повного гемостазу поверхні залишаємої частини яєчників.

Відомий спосіб лапароскопічної резекції 1/2 обох яєчників з наступною променевою аргонною коагуляцією є найбільш близьким до того, що заважає, що може бути досягнутим по результату та технічній суті, тому його обрано нами за прототип.

Основним недоліком лапароскопічних способів, в тому числі і прототипу, при лікуванні центральної форми СПКЯ є недостатньо ефективна нормалізація секреції гіпоталамо-гіпофізарних гормонів, а саме ЛГ і ФСГ.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу покладено задачу підвищення ефективності лікування хворих на центральну форму СПКЯ шляхом підвищення рівня вмісту ФСГ, зниження ЛГ і співвідношення ЛГ/ФСГ.

Задача, яку покладено в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих на центральну форму СПКЯ, який включає лапароскопічну резекцію 1/2 обох яєчників з наступною променевою аргонною коагуляцією, згідно з винаходом, додатково в післяопераційному періоді при реєстрації зниженого ФСГ, підвищеного ЛГ і співвідношенні ЛГ/ФСГ > 2, на початку фолікулярної фази, у середині менструального циклу і у лютеїнову фазу внутрішньом'язово вводять суспензію церебральної нейротканини плоду жіночої статі по 1,0 мл у верхньо-зовнішній квадрат сідниці.

Суспензію церебральної нейротканини плоду одержують з абортів жіночої статі людини пізнього терміну від 18 до 24 тижнів гестації, що загинули в силу фізіологічної нестиглості. Після 12 тижнів виявляються статеві розходження в секреції ФСГ і ЛГ (у плодів жіночої статі екскреція вище), що можна пояснити придушенням секреції ФСГ і ЛГ тестостероном у плодів чоловічої статі. У тканинах мозку плоду виявлені ендорфіни - клас малих пептидів із морфінopodobною активністю, яким відводять особливу роль у регуляції секреції гонадоліберину. Моноаміни (нейротрансмітери) виявляються в області підбугір'я у плодів 10-13 тижнів, а РГ-ЛГ - із 8-9 тижнів. У результаті використання сучасних біотехнологій у нейротканіні зберігаються у фізіологічних концентраціях і співвідношеннях усі нейроспецифічні активні речовини (структурні молекули нейротканини, гормони, цитокіни, ферменти, опіоїди, ендорфіни, енкефаліни, чинники росту і антипроліферативні з'єднання), характерні для мозку і нейротканини, які розвиваються. Препарат із нейротканини плодів має органоспецифічну мультимодальну дію на центральну і периферичну нервову систему, містить низькомолекулярні нейромедіатори, що проникають через гематоенцефалічний бар'єр і надходять безпосередньо до нервових клітин [В.И.Грищенко, Т.Н.Юрченко, О.С.Прокопюк, В.И.Строна, А.С.Снурников. Низкотемпературное хранение эмбриональных и фетоплацентарных тканей в Украинском банке биологических объектов // Международный медицинский журнал, - 1999. Т.5.С.113-115]. Терапія фетоплацентарними тканинами впливає на функціонування структур у головному мозку, зокрема гіпоталамусу.

Виходячи з вищесказаного, перераховані позитивні властивості суспензії церебральної ней-

ротканини плоду жіночої статі можуть бути використані при корекції гормональних порушень у хворих із центральною формою СПКЯ, як самостійно, так і в сполученні з гормональними й оперативними методами лікування, у залежності від вихідного рівня ЛГ, ФСГ, естрадіолу, тестостерону і співвідношення цих гормонів у сироватці крові, що дозволить підвищити ефективність лікування даного контингенту хворих.

Спосіб виконують слідуючим чином: У хворої із центральною формою СПКЯ після зниження маси тіла при відсутності ефекту від стимуляції овуляції кломіфеном-цитратом виконують лапароскопічну резекцію 1/2 обох яєчників з наступною променевою аргонною коагуляцією. Поряд із стандартними клінічними і параклінічними дослідженнями визначають рівні вмісту ЛГ, ФСГ, пролактину, естрадіолу, тестостерону в крові імуноферментним методом до операції, на 6 добу і через 2 місяці після операції. Якщо після операції зберігається високий рівень ЛГ і низький - ФСГ, так що співвідношення ЛГ/ФСГ > 2, то згідно з винаходом, додатково в післяопераційному періоді на початку фолікулярної фази, у середині менструального циклу і у лютеїнову фазу внутрішньом'язово вводять суспензію церебральної нейротканини плоду жіночої статі по 1,0 мл у верхньо-зовнішній квадрат сідниці.

Спосіб ілюструє наступний приклад:

Хвора Н., 29 років, історія № 348.

Діагноз: Синдром полікістозних яєчників центрального генезу, безплідність первинна.

Обстежена. Менструації з 13 років, нерегулярні. Шлюб II. Первинна безплідність протягом 9 років. Стимуляція овуляції кломіфен-цитратом виявилася неефективною. Базальна температура монофазна. Рентгенографія турецького сідла - патологія не виявлена. Дані ультразвукового дослідження: полікістоз яєчників, гіпоплазія матки. Дослідження крові на рівень утримання ЛГ, ФСГ, пролактину, кортизолу, прогестерону, естрадіолу з використанням імуноферментних наборів фірми "Bio-Rad" (США) виявили підвищення ЛГ (16,5 мЕд/мл), зниження ФСГ (3,6 мЕд/мл), підвищення тестостерону (7,8 нМ/л), співвідношення ЛГ/ФСГ > 4.

Дані гістеросальпінгографії - маткові труби проходні, порожнина матки без особливостей. Спермограма чоловіка - нормоспермія.

Після обстеження хворої і підтвердження діагнозу: Синдром полікістозних яєчників центрального генезу, хворій зроблена лапароскопія, резекція 1/2 обох яєчників із наступною променевою аргонною коагуляцією їхньої поверхні аргонною кімнатної температури низьким потоком. Післяопераційний період протікав гладко. Виписана в задовільному стані. Через 2 тижні відновився менструальний цикл. При дослідженні крові на гормони через 2 місяці виявлене зниження рівня кортизолу (з 420 до 350 нМ/л), ріст прогестерону (з 3,8 до 6 нг/мл), зберігався підвищений рівень тестостерону (5,6 нМ/л), високий ЛГ (15,5 мЕд/мл) і знижений рівень ФСГ (4,6 мЕд/мл), у зв'язку з чим додатково в післяопераційному періоді з метою гормональної корекції на початку фолікулярної фази, у середині менструального циклу і у лютеїнову фазу внутрішньом'язово вводили суспензію церебральної нейротканини плоду жіночої статі по

1,0 мл у верхньо-зовнішній квадрат сідниці. При повторному дослідженні крові на гормони відзначено зростання ФСГ (8,2 мЕд/мл), подальше зни-

ження ЛГ/ФСГ коефіцієнта (<2), зниження тестостерону (4,8 нМ/л). Через 5 місяців після вищевказаного курсу у хворої наступила маткова вагітність.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
