

И.А.Гилязутдинов, З.Ш.Гилязутдинова

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ПАТОЛОГИЯ

В ГИНЕКОЛОГИИ И АКУШЕРСТВЕ



И.А.Гилязутдинов, З.Ш.Гилязутдинова

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ПАТОЛОГИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ И АКУШЕРСТВЕ

Руководство для врачей

Москва «МЕДпресс-
информ»
2006

УДК(616.432+616.831.4)-008.6+618.5-06
ББК 57.1+57.16 Н45

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Авторы:

ИАГилязутдинов - д.м.н., проф.; З.Ш.Гилязутдинов - д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РТ; ГАИваничев — д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РТ и РФ; ААХасанов — д.м.н., проф.; Л.М.Тухватуллина - к.м.н., доц., заслуженный врач РТ; МАПодольская — к.м.н., доц.; И.М.Боголюбова — к.м.н.; А.Р.Мусин — К.М.Н.; Г.В.Хамитова - к.м.н.; ФАФаттахова - к.м.н.; С.М.Саггарова — к.м.н.; Л.Г.Давлепшина — к.м.н.; ВАФилшшов — к.м.н.; Л.Д.Эгамбердиева — К.М.Н., Г.Н.Мансурова — к.м.н.; Л.С.Сигаова - к.м.н.; Б.Г.Сутюшев - к.м.н.

Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш.

Н45 Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей / ИАГилязутдинов, З.Ш.Гилязутдинова, И.М.Боголюбова и др. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 416 с. ISBN 5-98322-159-0

В руководстве для врачей представлены современные методы диагностики нейроэндокринных синдромов и заболеваний, приводящих к бесплодию, освещены вопросы патогенетической терапии вышеуказанных состояний, приведена тактика ведения каждого заболевания, течения родов и послеродового периода. Руководство создано на основании данных отечественной и мировой литературы и большого собственного опыта авторов.

Для врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов, работников кабинетов «Брак и семья».

УДК(616.432+616.831.4)-008.6+618.5-06
ББК 57.1+57.16

ISBN 5-98322-159-0

© И.А.Гилязутдинов, З.Ш.Гилязутдинова, 2006
© Оформление, оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2006

Уважаемый читатель!

Если вы скопируете данный файл, Вы должны незамедлительно удалить его сразу после ознакомления с содержанием.

Копируя и сохраняя его Вы принимаете на себя всю ответственность, согласно действующему международному законодательству .

Все авторские права на данный файл сохраняются за правообладателем.

Любое коммерческое и иное использование кроме предварительного ознакомления запрещено.

Публикация данного документа не преследует никакой коммерческой выгоды. Но такие документы способствуют быстрейшему профессиональному и духовному росту читателей и являются рекламой бумажных изданий таких документов.

Все авторские права сохраняются за правообладателем. Если Вы являетесь автором данного документа и хотите дополнить его или изменить, уточнить реквизиты автора или опубликовать другие документы, пожалуйста, свяжитесь с нами по e-mail - мы будем рады услышать ваши пожелания.

**Данный файл скачан с медицинского портала MedWedi
(<http://medwedi.ru>)**

******* Заходите - будем рады :-)** *****

*******MedWedi*******

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Предисловие	9
Глава 1. Регуляция репродуктивной функции женщины	12
1.1. Симпатоадреналовая система и биологически активные вещества. <i>И.А.Гилязудинов</i>	13
1.2. Гипоталамические нейрого르몬ы (рилизинг-гормоны). <i>И.А.Гилязудинов</i>	17
1.3. Гормоны гипофиза. <i>И.А.Гилязудинов</i>	18
1.4. Половые гормоны. <i>И.А.Гилязудинов</i>	20
1.5. Пролактин. <i>И.А.Гилязудинов</i> (в соавторстве с <i>Л. Т.Давлетишиной</i>).....	21
1.6. Шишковидная железа и мелатонин. <i>И.А.Гилязудинов</i>	31
1.7. ARUD-система. <i>И.А.Гилязудинов</i>	35
1.8. Значение уровня гормонов в регуляции репродуктивной функции. <i>И.А.Гилязудинов</i>	37
Глава 2. Нейроэндокринные синдромы	42
2.1. Гипоталамический синдром периода полового созревания и у женщин репродуктивного возраста. <i>И.А.Гилязудинов</i>	42
2.2. Синдром персистирующей галактореи, или гиперпролактинемический гипогонадизм функционального генеза. <i>З.Ш.Гилязудинова,</i> <i>И.А.Гилязудинов, Л. Т.Давлетишина</i>	58
2.3. Гипогонадотропный гипогонадизм. <i>З.Ш.Гилязудинова,</i> <i>И.А.Гилязудинов</i>	81
2.4. Поликистоз яичников. <i>З.Ш.Гилязудинова, Ф.А.Фаттахова</i>	92
2.5. Нейрообменно-эндокринный синдром. <i>З.Ш.Гилязудинова,</i> <i>А.Р.Мусин, Л.Д.Эгамбердиева</i>	124
2.6. Синдром олигоменореи. <i>И.А.Гилязудинов, З.Ш.Гилязудинова</i>	136
2.7. Предменструальный синдром. <i>З.Ш.Гилязудинова</i>	145
2.8. Межменструальный болевой синдром. <i>Г.В.Хамитова</i>	152
2.9. Синдром лютеинизации неовулирующего фолликула. <i>З.Ш.Гилязудинова</i>	154
2.10. Синдром недостаточности лютеиновой фазы. <i>З.Ш.Гилязудинова, Л.С.Ситнова, Л.Д.Эгамбердиева</i>	160

2.11. Синдром гиперстимуляции яичников. <i>Г.В.Хамитова</i>	169
2.12. Синдром резистентных яичников. <i>З.Ш.Гилязутдинова</i>	174
2.13. Синдром истощения яичников. <i>ДМ. Тухватуллина, ВА.Филлипов</i>	181
2.14. Синдром дисменореи. <i>З.Ш.Гилязутдинова, ГА.Иваничев, Д.Д.Эгамбердиева</i>	191
2.15. Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза. <i>З.Ш.Гилязутдинова</i>	203
2.16. Синдром нервной анорексии. <i>З.Ш.Гилязутдинова</i>	206
2.17. Адреногенитальный синдром, или вирилизующая гиперплазия коры надпочечников. <i>И.А.Гилязутдинов, З.Ш.Гилязутдинова</i>	210
2.18. Синдром гипертекоза яичников (синдром Френкеля). <i>Г.В.Хамитова</i>	234
2.19. Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева. <i>СМ.Саттарова</i>	238
2.20. Синдром Шихана (Shuhan). <i>СМ.Саттарова</i>	240
2.21. Климактерический синдром (пременопаузальный период). <i>И.М.Боголюбова</i>	250
2.22. Посткастрационный синдром. <i>А.А.Хасанов</i>	265
Глава 3. Методы лечения больных с нейроэндокринными синдромами	280
3.1. Акупунктура при некоторых нейроэндокринных синдромах. <i>З.Ш.Гилязутдинова, Б.Г.Сутюшев</i>	280
3.2. Мануальная терапия при дисменорее. <i>ГА.Иваничев, Д.Д.Эгамбердиева</i>	291
3.3. Интравагинальный ультрафонофорез витамина Е. <i>З.Ш.Гилязутдинова, Д.Д.Эгамбердиева</i>	292
3.4. Методы лечения больных гирсутизмом и вирилизмом. <i>З.Ш.Гилязутдинова</i>	293
3.5. Фитотерапия. <i>З.Ш.Гилязутдинова</i>	297
3.6. Методика разгрузочной диетотерапии. <i>З.Ш.Гилязутдинова, А.Р.Мусин</i>	301
3.7. Методы гормональной индукции овуляции. <i>ДМ. Тухватуллина</i>	303
3.8. Физиотерапия при нейроэндокринных синдромах и бесплодии нейроэндокринного генеза. <i>М.А.Подольская, З.Ш.Гилязутдинова</i>	308
Глава 4. Тактика ведения беременности и родов при нейроэндокринных синдромах	346
4.1. Тактика ведения беременности при нейроэндокринных нарушениях у женщин в условиях женской консультации. <i>З.Ш.Гилязутдинова</i>	350
4.2. Комплексная патогенетическая терапия беременных при нейроэндокринных нарушениях. <i>З.Ш.Гилязутдинова</i>	351

Оглавление

5

4.3. Специальная (в зависимости от характера нейроэндокринных нарушений) тактика ведения беременности и родов. <i>З.Ш.Гилязутдинова</i>	356
Приложение 1. Гормональные пробы. <i>Г.Н.Мансурова</i>	377
Приложение 2. Тесты функциональной диагностики. <i>Г.Н.Мансурова</i> ...	386
Приложение 3. Некоторые гормональные и лекарственные препараты. <i>З.Ш.Гилязутдинова</i>	394
Основная литература	412

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17-КС	— 17-кетостероиды
17-ОКС	— 17-оксикетостероиды
17-ОП	— 17-оксипрогестерон
17-ОПК	— 17-оксипрогестерона капронат
APUD-система	— Amine Precursore Uptake and Dekarboxylation
А	— адреналин
АТС	— аденогитальный синдром
АКТГ	— аденокортикотропный гормон
АНС	— антиноцицептивная система
АОЗ	— антиоксидантная защита
АСД	— андростендион
ВДКН	— врожденная дисфункция коры надпочечников
ВИП	— вазоактивный интестинальный пептид
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
Г	— гистамин
ГА	— гиперандрогения
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГАП	— гонадотропинассоциированный пептид
ГАС	— гипофизарно-аденокортикальная система
ГГ	— гиперпролактинемический гипогонадизм
ГГГ-система	— гипоталамо-гипофизарно-гонадная система
ГГЯС	— гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система
ГИ	— гиперинсулинемия
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон
ГР	— гормон роста
ГСГ	— гистеросальпингография
ГССГ	— глобулин, связывающий стероидные гормоны
ГТ	— гонадотропины
ГТ РГ	— гипоталамический рилизинг-гормон
ДА	— дофамин
ДГТС	— дегидротестостерон
ДМВ, СМВ	— деци- и сантиметровые волны
ДМК	— дисфункциональное маточное кровотечение
ДМСО	— диметилсульфоксид
ДНЗ	— диффузный нетоксический зоб
ДОКСА	— дезоксикортикостерона ацетат
ДОС	— диоксикортикостерон
ДОФА	— диоксифенилаланин
ДТЗ	— диффузный тиреотоксический зоб
ДЭА	— дегидроэпиандростерон
ДЭА-С	— дегидроэпиандростерон-сульфат
ЗГТ	— заместительная гормонотерапия

Список сокращений

1

ИКВ	— индуктотермия коротковолновая
ИМТ	— индекс массы тела
ИПФР	— инсулиноподобный фактор роста
ИРТ	— иглорефлексотерапия
ИФА	— иммуноферментный анализ
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
КПИ	— кариопикнотический индекс
Кр	— кортизол
КС	— климактерический синдром
КТ	— катехоламины
КЭО	— конституционально-экзогенное ожирение
ЛГ	— лютеинизирующий гормон, лютропин
ЛНФ	— лютеинизация неовулирующего фолликула
ЛНПН	— липопротеины низкой плотности
ЛОНПН	— липопротеины очень низкой плотности
ЛРТ	— лазерная рефлексотерапия
ЛТГ	— липотропный гормон (липотропин)
МАО	— моноаминоксидаза
МГ	— менопаузальный гонадотропин
МИ	— менопаузальный индекс
МК	— минералокортикоиды
ММ	— молекулярная масса
МПКТ	— минеральная плотность костной ткани
МРИ	— массоростовой индекс
мТ	— миллиТесла
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МСГ	— меланостимулирующий гормон, меланотропин
МТ	— мануальная терапия
НА	— норадреналин
НЛФ	— недостаточность лютеиновой фазы
НОЭС	— нейрообменно-эндокринный синдром
НОП	— нейроциркуляторная дистония
ОК	— оральные контрацептивы
ОР	— опиатные рецепторы
Пг	— прогестерон
ПГ	— простагландины
ПГЕ	— простагландин Е
ПИГ	— пролактинингибирующий гормон
ПИР	— постизометрическая релаксация
ПИФ	— пролактинингибирующий фактор
ПКС	— посткастрационный синдром
ПКЯ	— поликистоз яичников
ПП	— плацентарный лактоген
ПМС	— предменструальный синдром
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ППГ	— пневмопельвиография
ППР	— преждевременное половое развитие
ПРЛ	— пролактин
ПРФ	— пролактин-рилизинг-фактор
ПЭ	— перенос эмбриона
РГЛГ	— рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона

РДТ	— разгрузочная диетотерапия
РИА	— радиоиммунологический анализ
РКТ	— рентгеновская компьютерная томография
РП	— рецепторы прогестерона
РЭ	— рецепторы эстрогенов
РЭГ	— реоэнцефалография
САС	— симпатоадреналовая система
СГА	— синдром гиперандрогении
СГЯ	— синдром гиперстимуляции яичников
СИЯ	— синдром истощения яичников
СМОБ	— синдром Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева
СМТ	— синусоидальные модулированные токи
СПГА	— синдром персистирующей галактореи-аменореи
СРЯ	— синдром резистентных яичников
СССГ	— секс-стероидсвязывающий гормон
СТГ	— соматотропный гормон
СХЛ	— светосумма хемолюминесценции
ТЗ	— трийодтиронин
Т4	— тироксин
ТА	— точка акупунктуры
ТБСГ	— трофобластический специфический гликопротеин
ТНЧ	— токи надгональной частоты
ТРГ	— тиреотропин-релизинг-гормон, тиреолиберин
Тс	— тестостерон
ТСИ	— тиреостимулирующие иммуноглобулины
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТФД	— тесты функциональной диагностики
ТКЭС	— транскраниальная электростимуляция
ТЭСГ	— тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин
УГР	— урогенитальные расстройства
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон, фоллитропин
ХГ	— хорионический гонадотропин, хориогонин
ХГЧ	— хориогонический гормон человека
цАМФ	— аденилатциклаза
ЦНС	— центральная нервная система
ЧЭНС	— чрескожная электронейростимуляция
Э[— эстрон
Э ₂	— эстрадиол
Э ₃	— эстриол
ЭИ	— эозинофильный индекс
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭОП	— эндогенные опиоидные пептиды
ЭП УВЧ	— электрическое поле ультравысокой частоты
ЭФ	— электрофорез
ЭФР	— эпидермальный фактор роста
ЭЭГ	— электроэнцефалограмма

ПРЕДИСЛОВИЕ

Нейроэндокринные нарушения у женщин, приводящие к бесплодию, являются актуальной проблемой гинекологии. Важность решения данной проблемы определяется тем, что она имеет социальное, медицинское и демографическое значение. Бесплодие нейроэндокринного генеза, по данным Всемирной организации здравоохранения, составляет 35—40%.

Многие вопросы патогенеза ряда нейроэндокринных синдромов до сих пор полностью не разрешены в связи с их многофакторностью. Следовательно, существующие методы лечения часто не обеспечивают полной реабилитации репродуктивной функции женщин. Кроме того, многие нейроэндокринные нарушения в конечном итоге могут стать причиной морфоклинических изменений в женском половом аппарате.

В настоящем руководстве пересмотрены вопросы патогенеза некоторых синдромов, особенно центрального генеза, протекающих с ожирением, психоэмоциональными стрессами, описаны патогенетические закономерности возникновения некоторых нейроэндокринных синдромов. Нами предложены патогенетически обоснованные методы лечения, разработанные в ходе научных исследований, результатом которых стал вывод о значении гормона передней доли гипофиза — пролактина и ведущей роли дофаминергической системы (нейротрансмиттеров) в биомеханизмах регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Большое значение в регуляции деятельности этих систем имеют серотонин, биологически активные вещества (энкефалины, простагландины, гистамин и др.). В этом сложном нейроэндокринном гомеостазе мы не исключаем значительной роли гормона шишковидной железы — мелатонина, APUD-, ПОЛ- и АОЗ-систем.

В руководстве подробно освещены вопросы многообразного воздействия пролактина на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и на весь организм женщины в целом, структура, биологические функции и источники его продукции (гипофиз и эктопические структуры). Большое внимание уделено синтезу пролактина при внутриутробном развитии плода в различные периоды гестации и у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. В исследованиях авторов показана связь пролактина с секрецией гипофизарных, яичниковых гормонов, мелатонина, что позволило раскрыть патогенетические основы некоторых нейроэндокринных синдромов.

высокотехнологические методы исследования — ультразвуковое исследование, рентгеновская и магнитно-резонансная томографии, эндохирургические методы — лапароскопия, гистероскопия и др. Таким образом, рекомендуемая терапия нейроэндокринных синдромов имеет в своей основе результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований.

Большое внимание в руководстве уделяется традиционным методам лечения — акупунктуре и мануальной терапии, фито- и физиотерапии.

В руководстве представлены основные современные алгоритмы обследования больных, патогенетически обоснованные методы лечения, освещены конечные результаты проводимой терапии — восстановление менструальной и репродуктивной функций.

Огромное практическое значение имеет тактика ведения гестационного периода и родов у женщин с нейроэндокринными синдромами, поэтому мы постарались дать детальный алгоритм ее реализации при каждом нейроэндокринном синдроме, с разделением базисной и гормональной терапии.

Первое издание данной книги, осуществленное издательством «Казань: Медицина» в 2004 г. небольшим тиражом, очень быстро стало библиографической редкостью. Авторы выражают глубокую благодарность коллективу редакции издательства «Казань: Медицина» за высококвалифицированную работу по подготовке к печати первого издания руководства.

Мы надеемся, что второе издание руководства, измененное и дополненное, будет способствовать расширению знаний практических врачей в теоретических вопросах регуляции репродуктивной системы и поможет как в диагностике, так и в выборе средств патогенетической терапии нейроэндокринных нарушений. Его создание явилось результатом коллективного творческого труда акушеров-гинекологов, эндокринологов, специалистов по лучевой диагностике, иглорефлексо- и физиотерапевтов.

Авторы

Глава 1

РЕГУЛЯЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИНЫ

Регуляция репродуктивной функции женщины осуществляется при участии гипоталамо-гипофизарно-яичниковой (гипоталамические рилизинг-гормоны, гонадотропные и яичниковые гормоны) и дофаминергической систем, биологически активных веществ (энкефалины, простагландины, серотонин, гистамин), желез внутренней секреции (шишковидная и щитовидная железы, надпочечники), а также APUD-системы. Следовательно, эндокринный и гуморальный гомеостаз обеспечивает регуляцию репродуктивной системы женщины.

Без знания системы регуляции репродуктивной функции сложно представить патогенез любого из нейроэндокринных синдромов, диагностировать их, а выбор патогенетической терапии практически невозможен.

Данный раздел представляем на основании данных литературы и собственных исследований.

К эндокринному звену, непосредственно участвующему в регуляции репродуктивной функции, относится гипоталамо-гипофизарно-гонадная система, к гуморальному — нейротрансмиттеры (катехоламины, гистамин и др.), мелатонин, опосредованное значение имеет и APUD-система. В регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы ведущее место отводится мозговым нейротрансмиттерам как первичным пусковым механизмам.

Нейротрансмиттеры (дофамин, норадреналин, ГАМК, глутаминовая кислота, серотонин, ацетилхолин, вещество Р, метэнкефалин и др.) идентифицированы в экстрапирамидных образованиях. Из всех перечисленных нейротрансмиттеров дофамин, норадреналин, серотонин, энкефалины принимают наиболее активное участие в регуляции секреции гипоталамических либеринов и статинов. Они же участвуют в формировании стрессовых, адаптационных и иммунных реакций в организме.

Патогенетическими факторами нарушения центральных механизмов (нейротрансмиттеров) могут оказаться как функциональные (отрицательные эмоции, психическое напряжение, дистрессы и др.), так и органические нарушения в центральной нервной системе. К последним относятся неопластические, деструктивные изменения в области гипоталамуса и в супраселлярной области.

1.1. Симпатоадреналовая система и биологически активные вещества

Симпатоадреналовая система (САС) — сложная многокомпонентная система, регулирующая превращение нервных импульсов в гуморальные и участвующая в метаболических процессах в организме. Исполнительными органами этой системы являются нервные окончания, мозговой слой надпочечников, энтерохромаффинная ткань. Регуляция этих механизмов происходит в основном в гипоталамусе, мезэнцефальной области, находящихся, в свою очередь, под контролем вышележащих отделов ЦНС и периферических нервных образований. Причем катехоламины (КТ) составляют основное звено САС и активно участвуют в процессах, обеспечивающих созревание женского организма.

Установлена связь экскреции катехоламинов и лютеинизирующего гормона в течение менструального цикла, стимулирующая роль в овуляторном выбросе гипоталамического рилизинг-гормона (ГТ РГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) и значение их при нарушении репродуктивной функции. Доказано участие КТ в активации других гормональных систем; в частности, через β -адренорецепторы юктагломерулярного аппарата почек они регулируют активность ренина, метаболизм и синтез простагландинов.

Известно, что САС оказывает большое влияние на обменные (жировой обмен) и окислительно-восстановительные процессы. Достаточно четко определено значение САС в адаптационных процессах организма.

Выделены и синтезированы классические синтетические нейротрансмиттеры: биологические амины — катехоламины - дофамин (ДА), норадреналин (НА), индолы, серотонин и новый класс морфиноподобных опиоидных нейропептидов.

Катехоламины — высокоэффективные физиологические вещества, выполняющие роль нейромедиаторов центральной и симпатической нервной системы, они отличаются многогранным участием в физиологических и патологических процессах организма. Катехоламины, образующиеся в мозговой ткани, составляют небольшую фракцию общего пула в организме. Концентрация КТ в крови меньше, чем в моче.

Инактивация КТ в тканях происходит под влиянием моноаминоксидазы (МАО). Высвобождение КТ регулируется эндогенными биологически активными веществами. Простагландины группы «Е» тормозят высвобождение НА и ослабляют адренергический ответ; простагландины группы «F» усиливают высвобождение медиатора при нервной стимуляции.

Концентрация норадреналина (НА) отражает состояние медиаторного, т.е. нервного звена САС, адреналина (А) — гормонального; дофамин и ДОФА характеризуют резервные возможности САС. Поэтому отношение НА/А является косвенным показателем активности медиаторного и гормонального звеньев САС.

Наиболее биологически активны три соединения КТ: адреналин, норадреналин, дофамин. Они являются продуцентами как симпатических нейронов, так и хромоаффинных клеток; в одинаковой мере имеют возможность войти в состав жидких сред организма, приобретая таким путем свойства гуморальных посредников в передаче влияний как на висцеральные, так и нервные элементы.

Адреналин, норадреналин. Церебральная норадренергическая нейротрансмиттерная система обеспечивает многообразные функции в организме (бодрствование, регуляцию уровня сознания и возбуждения, поведения, настроения, сна и т.д.). Вентральная норадренергическая система, иннервирующая гипоталамус, усиливает секрецию следующих гормонов: пролактина, гонадотропина, тиреотропина, ЛГ и гормона роста, с другой стороны — тормозит высвобождение АКТЕ, окситоцина, антидиуретического гормона. Известно, что снижение уровня норадреналина в гипоталамусе тормозит предовуляторное повышение лютропина и наступление овуляции. Норадреналин также активизирует секрецию тиреолиберина и подавляет (ингибирует) выделение пролактина, кортиколиберина, оказывая противоположное серотонину действие.

Дофамин является биогенным амином, предшественником НА и выполняет также функцию медиатора симпатической нервной системы. Установлено, что дофамин, так же как и норадреналин, участвует в регуляции секреции пролактина, гормона роста, влияет на высвобождение окситоцина, вазопрессина из задней доли гипофиза и соматотропного гормона (СТГ).

Многие авторы допускают, что продукция пролактинингибирующего фактора (ПИФ) модулируется гипоталамическими дофаминергическими нейронами. Недостаточность дофамина приводит к повышению уровня пролактина. Кроме того, лактотропные клетки передней доли гипофиза обладают чувствительными к дофамину рецепторами, ответственными за угнетение секреции пролактина. Следовательно, если мы не в состоянии исследовать ПИФ, то можем на основании уровня дофамина косвенно судить о показателях **ПИФ**.

Серотонин (5-гидрокситриптамин) относится к числу биологически активных медиаторов нервной системы, участвует в координации деятельности моноаминергических систем головного мозга. Серотонин как трансмисмиттер гипоталамических нейрогормонов участвует в регуляции высвобождения из гипофиза пролактина, гормона роста, кортиколиберина, гонадотропных гормонов, оказывая при этом ингибирующее влияние на механизм обратной связи.

Доказана связь серотонина с катехоламинами в регуляции менструальной функции.

Следовательно, серотонин на уровне эндокринной системы влияет не только на регуляцию менструальной функции через гипоталамо-гипофизарную систему, но и на соматическую сферу, оказывая воздействие на различные органы и системы.

Серотонин получают синтетическим путем в виде соли с адипиновой кислотой (серотонинадипината). Серотонинадипинат - 1% раствор — 1 мл; в порошке — 0,005 г (5 мг).

Обобщая раздел, показывающий роль нейротрансмиттеров, необходимо отметить, что они являются стимуляторами гипоталамических либеринов, обеспечивающих пульсирующую секрецию гонадотропинов.

Энкефалины. Среди эндогенных опиатов выделяют эндорфины, энкефалины и производные пре- и проэнкефалины. К последней группе принадлежат лейморфин, 1- и Р-неоэндорфин, динорфин.

Функцию нейротрансмиттеров выполняет еще один класс веществ — нейропептиды морфиноподобного действия — эндогенные опиоидные пептиды (ЭОП), способные связываться с опиатными рецепторами (ОР) мозга.

Эндогенные опиоидные пептиды образуются при расщеплении биосинтетических предшественников макромолекул, синтезируемых внутри различных эндокринных и нервных клеток. Внутримозговые опиаты представлены энкефалинами и обнаружены во всех отделах ЦНС, в спинном мозге и периферической нервной системе. Они содержатся в гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках, тимусе, желудочно-кишечном тракте, плаценте, сперме, амниотической жидкости, в ткани яичек, эндометрия, яичниках. Наибольшее их количество оказалось в лютеиновых клетках, желтом теле, несколько меньше в зреющих фолликулах; в фолликулиновой и перитонеальной жидкости их количество в 10—40 раз выше, чем в плазме крови. ЭОП не были обнаружены в премордиальных фолликулах.

Установлено, что количество Р-эндорфинов у женщин с нормальным менструальным циклом в лютеиновой фазе в перитонеальной жидкости коррелирует с уровнем прогестерона в плазме крови, что свидетельствует о значении р-эндорфинов в процессах развития фолликула, овуляции и желтого тела.

Эндогенные опиаты считаются основными физиологическими веществами, принимающими участие в центральной регуляции гонадотропной функции гипофиза, и, кроме того, они обеспечивают сенсорные процессы на спинальном уровне по восприятию боли, двигательной функции, поведенческой и вегетативной интеграции.

Известно, что р-эндорфины могут выполнять функции нейротрансмиттеров, т.е. участвовать в регуляции продукции рилизинг-гормонов и тем самым оказывать стимулирующее воздействие на гормоны гипофиза — пролактин, гормон роста и тормозящее — на секрецию ТТГ, ЛГ, АКТГ, МСГ. При этом происходит освобождение пролактина, гормона роста с подавлением синтеза гонадотропинов. Установлен также преовуляторный пик содержания Р-эндорфинов у женщин с нормальным менструальным циклом и по мере снижения их уровня — возрастание уровня ЛГ, т.е. отмечено ингибирующее воздействие р-эндорфинов на содержание в крови ЛГ.

Необходимо отметить, что число клинических исследований, посвященных влиянию эндогенных опиатов на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую регуляцию у женщин, весьма невелико, а результаты ряда исследований противоречивы.

Изучалось содержание ЭОП при различных формах аменореи и при синдроме галактореи-аменореи. При аменорее вследствие гиперпролактинемии функционального генеза также выявлены повышенные показатели ЭОП; при аменорее, развившейся на фоне снижения массы тела, выявлено повышение уровня р-эндорфинов, что связано с опиоидным торможением секреции люлиберина на уровне гипоталамуса.

У больных с ожирением наряду с увеличением показателей р-эндорфинов происходило одновременное усиление секреции липотропного гормона, фрагментом молекулы которого является р-эндорфин. Выявлено повышение уровня ЭОП со снижением показателей ФСГ, ЛГ при аменорее центрального генеза как ответная реакция на стресс у спортсменок.

Результаты исследований об опосредованном действии ЭОП через нейротрансмиттеры, в частности, дофамин, норадреналин, серотонин, на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему дополнены данными о патогенетических механизмах регуляции репродуктивной функции. Полученная информация может способствовать раскрытию патогенеза некоторых нейроэндокринных синдромов и проведению патогенетически обоснованной терапии с включением ЭОП и их антагонистов при тех или других функциональных нарушениях женского организма.

Таким образом, ЭОП участвуют в регуляции гонадотропной функции гипофиза, которая опосредуется через половые стероидные гормоны.

Биологически активные вещества — простагландины, гистамин, ингибин участвуют в регуляции репродуктивной функции женщин.

Простагландины (ПГ)

Историческая справка. Приоритет открытия простагландинов принадлежит Von Euler (1936). В отечественной литературе известно руководство «Простагландины и их применение в акушерстве», изданное под редакцией Л.С.Персианинова (1972), А.С.Аджихиным опубликована монография «Простагландины» (1978).

Е.Ю.Вельтищева (1988) простагландины рассматривает как «местные тканевые гормоны» и указывает, что при поступлении в кровоток они подвергаются инактивации легкими и печенью. М.П.Эмбри (1978) считает, что они из-за быстрой инактивации по своему эффекту не соответствуют циркулирующим гормонам, оказывают воздействие локально, вблизи места их образования.

Роль простагландинов представляем на основе данных литературы и собственных исследований. Так, выяснена роль ПГ в репродуктивной функции, в частности участие их в процессах овуляции.

Установлено, что ПГ играют особую роль в процессах разрыва фолликула в ответ на овуляторный пик лютеотропина. Выявлены тесная взаимосвязь уровня половых гормонов с синтезом ПГ и существование синергизма между эффектом прогестерона и ПГЕ. Большое значение придается ПГ в репродукции, они рассматриваются как посредники в овуляции, сокращении маточных труб и матки, передвижении сперматозоидов, лизисе желтого тела, стероидогенезе и др. Доказана роль простагландинов в процессе десквамации эндометрия в период менструации, причем уровень ПГ в отпадающей оболочке коррелирует с уровнем стероидных гормонов в секреторной фазе, что связывают с их вазоконстрикторным, вазодилатирующим влиянием.

Увеличение ПГ в перитонеальной жидкости выявлено у больных с эндометриозом.

Л.С.Ситновой, З.Ш.Гилязутдиновой (1991) выявлено участие ПГ в регуляции репродуктивной функции у больных с бесплодием эндокринного генеза, в частности при синдромах НЛФ и олигоменорее. Однако необходимо отметить, что работ, посвященных изучению значения ПГ при ряде гинекологических заболеваний и патогенетическому обоснованию терапии, направленной на активацию ПГ в крови и в тканях органа-мишени, мало.

Гистамин (Г) — тканевой гормон и медиатор, стимулятор и ингибитор нейроэндокринной регуляции в организме; является, в частности, активатором люлиберинов. Установлено участие гистамина в секреции пролактина, подтверждение тому — антигистаминные препараты предотвращают стимуляцию пролактина.

Физиологические эффекты гистамина опосредуются гистаминными рецепторами H_1 и H_2 и сопровождаются активацией аденилатциклазы (цАМФ).

Гистамин оказывает непосредственное влияние на состояние половых желез, способствует поглощению эстрадиола маткой, участвует в циклических изменениях в гонадах в соответствии с фазами менструального цикла. Установлено, что высокое содержание гистамина свидетельствует о его подавляющем действии на функциональную деятельность яичников.

1.2. Гипоталамические нейрогормоны (рилизинг-гормоны)

Гипоталамус является центральной структурой среднего промежуточного мозга, масса его всего 4 г. Представляет собой скопление высокодифференцированных ядер нервных клеток до 32—38 пар с многочисленными восходящими и нисходящими волокнами, образующими вентро- и дорсомедиальные аркуатные ядра. Нервные клетки этих ядер обладают нейросекреторной активностью. Гипоталамус имеет тесную связь с гипофизом, лимбической системой, ретикулярной формацией и участвует в регуляции жирового, углеводного,

водно-солевого обменов и в вегетативно-обменных процессах. Кроме того, он способствует организации адаптационно-компенсаторных реакций, обеспечивающих гомеостаз.

Нейросекреторными клетками медиобазального отдела гипоталамуса секретируются нейрогормоны — рилизинг-гормоны, которые относятся к олигопептидам — специфическим низкомолекулярным белковым соединениям. Они называются *либеринами* (освободителями, стимуляторами гормонов гипофиза) и *статиками* (ингибирующими «выделение» страха).

В регуляции этих нейрогормонов ведущая роль отводится нейротрансмиттерам. В настоящее время выделено 7 либеринов и 3 статина.

Экспериментальными и клиническими исследованиями доказано наличие цирхорального выброса нейрогормонов гипоталамусом и такого же контроля гипоталамуса за функцией гипофиза, что позволило раскрыть сложный механизм регуляции гормонального гомеостаза.

Под влиянием нейротрансмиттеров секреция ГТ РГ и выброс гормонов гипофиза в периферическую кровь происходят в цирхоральном ритме (*cirhcoral* — вокруг часа), что заставляет отказаться от старого представления о базальном и циклическом уровне гормонов. Либерины по химической природе относятся к декапептидам. Рилизинг-гормон ЛГ (люлиберин) выделен и синтезирован, фолиберин до настоящего времени выделить не удалось. Цирхоральная секреция РГ ЛГ запускает гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, но ее функцию нельзя считать автономной, она модулируется импульсами из экстрагипоталамических структур (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997).

1.3. Гормоны гипофиза

Гипофиз - железа внутренней секреции, продуцирующая ряд гормонов, расположена в костном ложе черепа — турецком седле. Масса гипофиза — 0,6—0,85 г, длина — 10 мм, ширина — 12—15 мм. Небольшие различия отмечены в 24,5% случаев, большие — в 5,5%.

Несмотря на малые размеры, гипофиз продуцирует большое количество гормонов. Поэтому в функциональном отношении гипофиз считается центральной железой — ему подчиняются периферические железы: щитовидная, половые гонады, кора надпочечников. Его называют «железой-хозяйкой» или «дирижером эндокринного оркестра».

Аденогипофиз синтезирует 8 гормонов (5 тропных и 3 гонадотропных):

- адренкортикотропный — кортикотропин (АКТГ);
- соматотропный — соматотропин, гормон роста (СТГ);
- тиреотропный — тиреотропин (ТТГ);
- липотропный — липотропин (ЛТГ);
- меланостимулирующий — меланотропин (МСГ);
- фолликулостимулирующий — фоллитропин (ФСГ);

- лютеинизирующий - лютропин (ЛГ);
- лактогенный — пролактин (ПРЛ).

Семь из этих гормонов продуцируются передней долей гипофиза три последних получили общее название гонадотропных. Средняя доля продуцирует один гормон — меланостимулирующий — меланотропин. Все эти гормоны являются белковыми веществами. ЛГ, ФСГ по строению относятся к гликопротеинам, пролактин — полипептид. Яичник является железой-мишенью для ФСГ и ЛГ. ФСГ стимулирует рост фолликулов, индуцирует образование рецепторов ЛГ на поверхности клеток гранулезы, способствует увеличению ароматаза в зреющем фолликуле. ЛГ стимулирует образование андрогенов (предшественников эстрогенов) в тека-клетках и совместно с ФСГ способствует овуляции и синтезу прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы.

Задняя доля — нейрогипофиз — не является эндокринной железой, но содержит 2 нейрогормона — вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин. Оба нейрогормона синтезируются нейрогипофизарными клетками передней части гипоталамуса и перемещаются в нейрогипофиз, где аккумулируются в виде телец Херринга и в необходимых случаях выделяются в кровь. Топографически, физиологически и функционально гипофиз находится в тесной связи с гипоталамусом через гипофизарную ножку. Кроме того, единая связь гипофиза с гипоталамусом обеспечивается гипоталамо-гипофизарной воротной системой.

Пролактин оказывает многообразное действие на организм женщины. В основном его биологическая роль — рост молочных желез и регуляция лактации. Кроме того, пролактин обладает мобилизирующим эффектом и оказывает гипотензивное действие. Повышение уровня пролактина является одной из причин бесплодия в связи с торможением стероидогенеза в яичниках и развития фолликулов. Кроме того, он имеет существенное значение в патогенезе ряда нейроэндокринных синдромов. Подробное описание его биоструктуры и биологической функции представлено ниже.

Регуляция функции передней доли гипофиза непосредственно обеспечивается цикличностью секреции гипоталамических нейрогормонов, т.е. рилизинг-гормонов, в портальные капилляры срединного возвышения, откуда они поступают в аденогипофиз и изменяют скорость секреции гипофизарных гормонов. Обнаружена суточная периодичность содержания в срединном возвышении адреналина, норадреналина, дофамина, серотонина, ацетилхолина. Ритmicность секреции нейротрансмиттеров во многом зависит от содержания аминокислот, предшественников их синтеза, например триптофана и тирозина (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992). Авторы допускают, что внешние синхронизирующие факторы через зрительные и обонятельные анализаторы «включают» суточные ритмы нейротрансмиттеров и опиатных пептидов мозга, обеспечивающих ритмический

характер секреции гипоталамических рилизинг-гормонов и всей эндокринной системы. Примером может служить то, что у слепых женщин практически всегда отмечаются ановуляторные циклы. Следовательно, нарушение связей нейроэндокринной системы с внешним миром через анализаторы влечет за собой утрату ритмичной деятельности гипоталамо-гипофизарной системы с утратой фертильности и т.д. Существуют биологические ритмы регуляции гомеостаза, периодичность которых сохраняется при изоляции от внешних источников отсчета времени в течение 2 циклов и более. Примером может служить менструальный цикл, где выражен биоритм организма; он отчетливо связан с лунным ритмом и колеблется в пределах от 21 до 30 дней. Однако отмечают, что, несмотря на существование этих ритмов, остается неясным, каким образом суточные колебания нейротрансмиттеров связаны с циркадной ритмичностью секреции гипофизарных гормонов. Следовательно, регуляция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы является сложной системой, требующей комплексного обследования больных.

1.4. Половые гормоны

К половым гормонам относятся стероидные гормоны яичников: эстрогены (эстрон, эстриол, эстрадиол), гестагены и андрогены. В гранулезных клетках зреющего фолликула и тека-клетках обнаружены рецепторы к гонадотропным гормонам (ФСГ, ЛГ). Они регулируют процессы стероидогенеза и фолликулогенеза. Также обнаружены белковые гормоны и биоактивные вещества.

В яичниках происходят процессы синтеза стероидов и развития фолликулов. Биосинтез стероидов завершается образованием эстрадиола, тестостерона и прогестерона. Стероидпродуцирующими тканями яичников являются клетки гранулезы, выстилающие полость фолликула, клетки внутренней теки и строма. Клетки гранулезы и тека-клетки участвуют в синтезе эстрогенов, а клетки текальной оболочки — андрогенов, и небольшое количество их образуется и в строме; синтез прогестерона происходит в клетках гранулезы и тека-клетках. В синтезе стероидов участвуют гонадотропины ФСГ, ЛГ, а также ферментные системы (ароматазы). Под влиянием их происходят конечные этапы синтеза — превращение андрогенов (андростендиола и тестостерона) в эстрогены (эстрадиол и эстриол).

В механизме синтеза гормонов участвуют факторы роста, образующиеся в фолликулярной жидкости. Это так называемые факторы роста - инсулиноподобные (ИПФР-1 и 2), синтезирующиеся вне яичников, в печени под влиянием гормона роста (ГР) и, возможно, в гранулезных клетках фолликула, где ИПФР-1 участвует в процессе синтеза эстрадиола; другой эпидермальный фактор роста (ЭФР) тормозит синтез стероидов в яичниках. Изучаются механизмы действия фактора роста фибробластов, интерлейкина-1, опухолевого фактора роста (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997). Кроме того,

в яичниках синтезируются белковый гормон — релаксин и внутригонадный белковый фактор — ингибин.

Релаксин секретируется в желтом теле, несколько меньше — плацентой и тканями эндометрия беременной матки. Он выделен в околоплодных водах и в сыворотке крови беременных. В крови мужчин и небеременных женщин этот гормон не выделен. Количество релаксина увеличивается со сроком беременности и возрастает до начала родов, затем резко снижается после родов, что указывает на участие релаксина в родовой деятельности. Он вызывает размягчение симфиза, шейки матки, а в эксперименте — распад хряща и коллагеновых волокон, причем прогестерон вызывает торможение этого процесса. Поэтому патогенетически обоснованно лечение симфизитов прогестероном как антитодом релаксина. Релаксин рекомендуется при дискоординированной родовой деятельности, ригидности шейки матки в родах и при гинекологической патологии (альгоменорее). Релаксинсодержащие аминокислоты: аланин, аспаргиновая, цистеиновая и глутаминовая кислоты, глицин, гистидин, тирозин, валин.

Гормон ингибин, или ингибитор связывания ФСГ с рецепторами гранулезных клеток фолликулов, вызывает торможение выделения ФСГ гипофизом (Shiraishi S., 1986). Ингибин, биологически активное вещество, расположенное в клетках гранулезы, содержится в различных жидкостях организма и экстрактах гонад. У женщин ингибин синтезируется гранулезными клетками яичников, а у мужчин — клетками Сертоли. Установлено, что у здоровых женщин количество ингибина в фолликулиновой фазе выше, чем в лютеиновой. Нарушение активности ингибина ведет к нарушению созревания фолликулов.

В фолликулярной жидкости, в желтом теле обнаружен и окситоцин, оказывающий лютеолитическое действие, способствуя регрессу желтого тела (Schaeffe J. et al., 1984).

В яичниках также образуются простагландины, относящиеся к фосфолипидам, участвующие в овуляции путем усиления сократительной активности контрактильных элементов внутренней оболочки фолликула.

Ввиду большой роли в нейроэндокринном гомеостазе гормона пролактина, мелатонина и APUD-системы мы представляем их более подробно.

1.5. Пролактин

Пролактин был открыт в 1972 г. P.Hwang et al., является лактогенным и гонадотропным гормоном гипофиза. Пролактин представляет собой полипептид, содержащий 198 аминокислотных остатков, по аминокислотному составу сходен с гормоном роста и плацентарным лактогеном.

Существует предположение, что ген ПРЛ произошел от общего соматомаммотропного предшественника 3 гормонов — ПРЛ, соматотропного гормона и плацентарного лактогена (Owerbach D. et al.,

1981). Этот ген расположен на 6-й хромосоме, которая является локусом человеческого лейкоцитарного антигена (Farid N., Bear J.C., 1981; Пшеничникова Т.Я., 1991).

Клетки, продуцирующие ПРЛ, — лактотрофы составляют 20% всех клеток аденогипофиза и расположены в основном в заднелатеральном крыле передней доли. В некоторых лактотрофных клетках дополнительно секретируются СТГ, причем содержание ПРЛ составляет 1/100 количества СТГ. Синтезируются 4 типа молекул ПРЛ; самые большие молекулы — с невысоким биологическим эффектом и небольшие — с высокой активностью (Пшеничникова Т.Я., 1991).

Иммуногистохимические методы исследования позволили обнаружить и внегипофизарные источники синтеза ПРЛ, это шишковидная железа, клетки плаценты, эпителиальные клетки тонкого кишечника, раковые клетки легких и почек, апудомы, Т-лимфоциты, молочные железы, децидуальная оболочка матки, клетки эндометрия в лютеиновой фазе и миометрия (Haney A.E. et al, 1984).

Установлено, что децидуальные клетки эндометрия продуцируют в амниотическую жидкость ПРЛ, который по своим химическим, иммунологическим и биологическим свойствам идентичен гипофизарному (Булатов А.А. и др., 1992; Gratan D.R., 2001). Такой локальный синтез ПРЛ нарастает после имплантации оплодотворенной яйцеклетки, достигает максимума к 20—25 нед. беременности и снижается непосредственно перед родами. Главным стимулирующим фактором децидуальной секреции является прогестерон; классические регуляторы секреции ПРЛ — дофамин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), тиреолиберин — в данном случае реального влияния не оказывают.

Т.И.Романовой, Г.А.Мельниченко (1999) установлен факт продукции ПРЛ кожей и связанными с ней экзокринными железами. Источником местного синтеза ПРЛ являются фибробласты соединительной ткани. Авторы предполагают, что ПРЛ может регулировать концентрацию соли в потовой и слезной жидкости, стимулировать пролиферацию эпителиальных клеток, усиливать рост волос.

В целом биологическая значимость эктопической продукции ПРЛ пока неясна. Предположительно, ПРЛ может оказывать паракринное и аутокринное действие, что не менее важно для жизнедеятельности организма.

В экспериментальных исследованиях обнаружены 4 фракции, или формы гипофизарного пролактина с различной молекулярной массой (ММ) (Farcouh N.H. et al., 1979; Keifer K.A. et al., 1978; Soong Y.K., 1982; Sinha Y.N., Gilligan T.A., Lee D.E., 1984; Пшеничникова Т.Я., 1991; Fideleff H.L. et al, 2000):

1-я — «малый» ПРЛ («little» ПРЛ) с ММ около 22 000, соответствующий мономерной форме гормона с высокой рецепторной связывающей и биологической активностью (в норме 50-90%);

- 2-я — «большой» ПРЛ («big» ПРЛ) с ММ около 50 000; возможно, состоящий из димерной и трехмерной форм (в норме 5–25%);
- 3-я - «большой-большой» ПРЛ («big-big» ПРЛ) с ММ 100 000 и более (в норме 9—21%);
- 4-я - гликозилированная форма ПРЛ с ММ 25 000, обладающая меньшей иммунореактивностью по сравнению с «малой» формой ПРЛ.

Эти гетерогенные формы ПРЛ обнаружены как в норме, так и при гиперпролактинемических состояниях, причем формы ПРЛ «большой» и «большой-большой» имеют низкое сродство с рецепторами. Нормальная фертильность у больных с гиперпролактинемией поддерживается за счет «большого-большого» ПРЛ. Циркулирующий «большой» ПРЛ способен превращаться в «малый» вследствие потери дисульфидных связей.

В качестве наиболее вероятного объяснения происхождения высокомолекулярного сывороточного ПРЛ исследователи выдвигают, во-первых, агрегацию молекул ПРЛ с образованием полимерных форм, во-вторых, связывание мономера ПРЛ с неким белком сыворотки, в-третьих, проявление неспецифического влияния крупномолекулярного белка или белков сыворотки крови в системе иммунхимического синтеза ПРЛ (Булатов А.А., 1997; Olukoga A.O. et al., 1999; Lebran Y. et al., 1999; Cattaneo F. et al., 2001).

Однако рядом авторов (Fraser T.S. et al., 1990; Дедов И.И., Булатов А.А., 1997; Recchi V. et al., 1997; Lebran Y. et al., 1999) было обнаружено, что у части женщин с повышенным уровнем ПРЛ в крови преобладал не «малый», а высокомолекулярный ПРЛ (макропролактин), доля которого достигала 80—90%. У этих женщин гиперпролактинемия имела неясное происхождение и характеризовалась нетипичностью клинических проявлений — отсутствием нарушения менструального цикла, сохранением репродуктивной функции. С.Ф.Иловайской и Л.К.Дзерановой (1992, 1995) при длительном динамическом наблюдении было установлено, что высокомолекулярная форма ПРЛ обладает невысоким биологическим эффектом и остается доминирующей независимо, от течения заболевания, наступления беременности, родов и динамики уровня общего ПРЛ. Напротив, низкомолекулярная фракция ПРЛ обладает высокой биологической активностью (Пшеничникова Т.Я., 1991; Gambino G.M. et al., 1999).

Секреция и уровень ПРЛ, в отличие от других гипофизарных гормонов, находится под преимущественным ингибирующим контролем гипоталамуса. Уровень ПРЛ регулируется постоянным тоническим поступлением из гипоталамуса пролактинингибирующих и пролактин-рилизинг-факторов (ПИФ и ПРФ). ПИФ вырабатываются в области срединного возвышения, секретируются в гипоталамическую портальную систему и по нейронам тубероинфундибулярной системы достигают лактотрофов, снижая секрецию и синтез ПРЛ.

Известно, что наиболее важной из эндогенных пролактинингибирующих субстанций является дофамин (ДА) (Мельниченко Г.А., 1990, 1996; Федотов В.П. и др., 1992; Arbogast L.A., Voogt J.L., 1991, 1997). Содержание ДА зависит от активности дофаминсинтезирующих гипоталамических ферментов тирозин-гидроксилазы и дофамин-*p*-дегидроксилазы, которые определяют дофаминергический тонус (Arbogast L.A., Voogt J.L., 1991, 1997).

Дофамин составляет до 70% от всех ПИФ, секретируемых в гипоталамической системе. На мембране лактотрофов локализируются рецепторы с высоким сродством с ДА, так называемые D₂-рецепторы (Krown K.A. et al., 1992; Kelly M.A. et al., 1997; Reichlin S., 1998). При связывании с ними дофамин-рецепторный комплекс тормозит активность аденилатциклазы и, таким образом, снижает зависимость от цАМФ и Ca₂⁺ секрецию ПРЛ. При отсутствии достаточного количества D₂-рецепторов на поверхности клеточной мембраны происходит растормаживание синтеза ПРЛ и возникает хроническая гиперпролактинемия (Kelly M.A. et al., 1997).

Дофамин непосредственно подавляет экспрессию гена ПРЛ (Elshalbr H. et al., 1991; Shin S.H., Elce J., 1992; Ben-Jonatan N. et al., 2001) и стимулирует процесс кринофагии, т.е. аутопереработки гранул уже синтезированного гормона (Thorner M.O. et al., 1998). Концентрация ДА, циркулирующего в гипофизарной портальной системе здорового человека, обычно достаточна для связывания с большинством дофаминовых рецепторов и тонического подавления секреции ПРЛ (Martinez de la Escalera G., 1992). Исчезновение ДА из портальной кровеносной системы через 10 мин приводит к увеличению количества внутриклеточной цАМФ, что активирует протеинкиназу А, фосфорилазу С и протеинкиназу С, в результате чего происходит выброс ПРЛ (Lamberts W.J., McLeod R.M., 1990).

Помимо физиологического торможения секреции ПРЛ, дофамин выполняет функцию фактора, контролирующего рост пролактинсекретирующих клеток аденогипофиза. При недостатке ДА может развиваться гиперплазия лактотрофов, обусловленная не только функциональной перегрузкой, но и связанная с отсутствием достаточного торможения клеточного роста (Krown K.A. et al., 1992; Kelly M.A. et al., 1997; Reichlin S., 1998). E.J.Calabrese (2001) выявил двухфазное дозозависимое влияние ДА на болевую чувствительность, артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений, память, секрецию окситоцина, активность аденилатциклазы.

В экспериментальных исследованиях показано, что дофамин является основным, но не единственным ПИФ. В гипоталамических экстрактах, из которых извлечен дофамин, продолжает определяться пролактинингибирующая активность. Одним из таких веществ является у-аминомасляная кислота (ГАМК). S.Vincent et al. (1982) обнаружили, что ГАМК-рецепторы имеются во внутреннем и наружном слоях срединного возвышения гипоталамуса. По порталь-

ной кровеносной системе вновь синтезированная ГАМК достигает передней доли гипофиза и действует через систему ГАМК-рецепторов, локализующихся на мембранах лактотрофов (Lamberts W.J., McLeod R.M., 1990; Blackwell R.E., 1992). Фармакологическое торможение метаболизма ГАМК вследствие ингибирования ГАМК-трансаминазы сопровождается снижением секреции ПРЛ у здоровых людей (Gudelsky G.A. et al., 1983), но не подавляет секрецию у больных с гиперпролактинемией (Salmanoff M. et al., 1991).

Другим веществом, тормозящим выброс ПРЛ, является 56-аминокислотный пептид, белковый компонент предшественника гонадотропин-рилизинг-гормона — гонадотропинассоциированный пептид (ГАП) (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 1985; Reichlin S., 1989, 1998). В экспериментах на грызунах обнаружена способность ГАП подавлять секрецию ПРЛ в значительно меньших, чем ДА, концентрациях. В настоящее время физиологическая роль ГАП еще недостаточно изучена.

A.Lafuente, N.Marques et al. (2001) выявили подавляющее влияние кадмия на секрецию ПРЛ и СТГ, а также стимулирующее — на выработку ДА и АКТГ в срединном возвышении и задних отделах гипоталамуса.

Кроме вышеназванных, известен значительный ряд биологически активных веществ, стимулирующих секрецию ПРЛ, т.е. пролактин-рилизинг-факторы. К ним относят тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ, или тиреолиберин), серотонин, эстрогены, вазоинтестинальный пептид, ангиотензин II, гистамин, эндогенные опиоиды, окситоцин, гонадолиберин, соматолиберин, нейротензинвазопрессин, холецистокинин, галанин и некоторые другие вещества (Kochenour N.K., 1980; Dalkin A.C, Marshall J.C., 1989).

Установлено, что секреция и ПРЛ, и ТТГ после введения тиреолиберина одинаково повышается. Обнаружены специфические ТРГ-рецепторы на лактотрофах. На секрецию пролактина ТРГ оказывает двухфазное влияние. Первая фаза — форсированный выброс гормона с максимумом через 15—30 мин, не связанный с увеличением синтеза. После скрытого периода (4—5 ч) начинается индуцированный ТРГ синтез ПРЛ с оптимальным подъемом через 24—48 ч (вторая фаза) (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 1985).

Считают, что тиреоидные гормоны ускоряют реакцию превращения ДОФА в дофамин. Нарушение этой реакции при дефиците тиреоидных гормонов может быть одной из причин развития гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе.

Существуют различные мнения в отношении участия серотонина в синтезе ПРЛ. Большинство серотонинергических нейронов располагаются в дорсальном ядре среднего мозга, а также в супрахиазмальном и аркуатных ядрах гипоталамуса (Thorner M.O. et al., 1998). Их аксоны располагаются в значительном количестве в срединном возвышении и имеют множество контактов с нейронами, содержащими ДА и ТРГ, участвуя таким образом в синтезе ПРЛ на

гипоталамическом уровне (Lamberts W.J., 1990). Введение предшественников серотонина или его агонистов вызывает повышение уровня ПРЛ, подавляет овуляторный пик ЛГ и ФСГ, а препараты антисеротонинергического действия (ципрогептадин, метерголин) блокируют синтез ПРЛ (Coccaro E., 1988; Aso T., 1991). R.Weiner и W.Ganong (1978) считают, что серотонин, гистамин, триптамин и ингибиторы МАО подавляют активность дофамин-(3-монооксигеназы, катализирующей превращение дофамина в норадреналин.

Гистамин, связываясь с H_1 или H_2 -рецепторами аденогипофиза, оказывает либо стимулирующее, либо тормозящее влияние на секрецию ПРЛ. H.E.Carlson et al. (1977) допускают, что циметидин, H_2 -рецепторный агонист, вызывает гиперпролактинемия и лакторею у человека, причем этот эффект не связан с влиянием ДА (Gonzalez-Villapando V, 1980).

Вазоактивный интестинальный пептид состоит из 28 аминокислот и постоянно присутствует в центральной нервной системе (ЦНС), аналогично ТРГ избирательно стимулирует выработку ПРЛ, не влияя при этом на уровни ЛГ, ФСГ и АКТГ. R.E.Blackwell и M.E.Molitch (1992) считают, что действие ВИП не зависит от концентрации ДА. Доказано, что ВИП активно синтезируется тканью передней доли гипофиза, поэтому предполагается его участие в паракринной и (или) аутокринной регуляции секреции ПРЛ (Nagy G. et al., 1988).

Эстрогены оказывают значительное влияние на синтез ПРЛ. Они активно связываются с рецепторами на мембранах нейронов аркуатного ядра и ингибируют активность тирозингидроксилазы, что приводит к уменьшению продукции эндогенного ДА с последующим развитием гиперпролактинемии. Доказана и прямая стимуляция секреции ПРЛ эстрогенами, активизирующими экспрессию гена, отвечающего за синтез ПРЛ (Benker G. et al., 1990; Sarapura Y, 1993). Также эстрогены сенсibiliзируют лактотрофы к стимулирующему влиянию других ПРФ, в том числе ГнРГ (Naoko S. et al., 1997). Доказано, что длительная гиперэстрогенемия может привести к гиперплазии лактотрофов с последующим формированием гормонально-активной опухоли (Peillon E et al., 1984; Spady T.J., 1998). Пролактинстимулирующими свойствами обладают не только нативные эстрогены, но и их синтетические аналоги.

Тестостерон также вызывает увеличение синтеза ПРЛ, но в меньшей степени, чем эстрогены. Для осуществления данного эффекта необходимо превращение тестостерона в эстрогены в гипоталамусе (Yen S.S.C., Jane R.V., 1998).

В экспериментальных работах изучается роль эндогенных опиоидов в регуляции секреции ПРЛ. Получены сведения о том, что (3-эндорфин и энкефалин снижают синтез ДА, способствуя повышению уровня ПРЛ (Reichlin S., 1989, 1998). Лейэнкефалин, напротив, тормозит высвобождение ПРЛ непосредственно на гипофизарном уровне.

Выявлено стимулирующее влияние мелатонина на секрецию ПРЛ. После удаления эпифиза отмечено снижение уровня ПРЛ (Chik S.L. et al., 1985). З.Ш.Гилязутдиновой, Ф.А.Фатгаховой (1989) установлено подавляющее действие мелатонина на дофамин через систему нейротрансмиттеров, что свидетельствует о существовании взаимосвязи между шишковидной железой, симпатoadреналовой системой и лакто-тропными клетками гипофиза (Фатгахова Ф.А. и др., 1990).

В дневных изменениях нейрональной активности тубероинфундибулярной системы и пролактина важную роль играют простагландины, стимулируя выработку ПРЛ (Chu Y.C. et al., 2001). Известно, что ПРЛ регулирует собственную скорость секреции посредством регуляции дофамина в гипоталамусе. Так как выделение ПРЛ не контролируется по механизму отрицательной обратной связи со стороны периферических органов, петля короткой обратной связи (ауторегуляция) приобретает в этих условиях большое физиологическое значение.

Прием фармакологических препаратов, влияющих на дофаминергический тонус, также может воздействовать на синтез ПРЛ (Дзеранова Л.К., 1999). Некоторые психотропные препараты (нейролептики, трициклические антидепрессанты) блокируют дофаминовые рецепторы на гипофизарном уровне, другие препараты (метилдопа, альдомет, допегит, резерпин, раунатин) снижают активность гипоталамических ферментов, отвечающих за синтез ДА. Препараты, содержащие эстрогены (в том числе оральные контрацептивы), противорвотные средства (метоклопрамид, церукал, реглан), верапамил, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (циметидин), наркотические вещества (морфин, героин), нарушая обмен биогенных аминов в гипоталамусе, индуцируют синтез ПРЛ лактотрофами гипофиза (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 1985).

Необходимо отметить, что со времени появления пролактина в гипофизе внутриутробного плода его уровень нестабилен и меняется до рождения. Концентрация ПРЛ в крови плода достигает максимума к концу беременности (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992). Считается, что высокая концентрация эстрогенов в течение беременности стимулирует секрецию ПРЛ эмбриональным гипофизом, и только после рождения ребенка, с появлением дофамина и резким снижением количества эстрогенов, наступает активация пролактинингибирующих механизмов (дофамин отсутствует до рождения), что приводит к быстрому снижению уровня ПРЛ. В первые 3 дня жизни ПРЛ секретируется в количестве 7500-9000 МЕ/мл, а затем постепенно снижается до 300 МЕ/мл и на этом уровне сохраняется до Ю—12 лет. В последующем содержание ПРЛ в крови составляет в среднем от 150 до 450 мМЕ/мл. В пубертатный период количество ПРЛ увеличивается, что совпадает с повышением количества эстрогенов. После полового созревания продуцирование его у женщин в 2 раза больше, чем у мужчин.

Повышение показателей пролактина во время беременности и в период лактации L.L.Pasteels (1973) объясняет увеличением объема гипофиза на 25—40% вследствие появления «клеток беременности», которые вырабатывают пролактин, стимулирующий рост эпителия молочных желез. Но H.G.Friesen et al. (1973) это явление объясняют тем, что плацентарные стероиды (эстрогены) стимулируют рост клеток, секретирующих пролактин в гипофизе.

Несмотря на увеличение пролактина во время беременности, лактации у женщин в это время не бывает, что R.Brunidel et al. (1973) объясняют блокированием периферического действия пролактина плацентарными стероидами.

Выявлен многофазный характер синтеза ПРЛ во время родов. Концентрация ПРЛ резко снижается в активной фазе родов, достигая минимального значения за 2 ч до родоразрешения. Непосредственно перед родами и сразу после них происходит резкий выброс ПРЛ, достигающий пика в течение первых 2 часов после родов. Подобные колебания уровня ПРЛ связаны с изменением дофаминовой активности тубероинфундибулярной области гипоталамуса и повышением секреции окситоцина во время родов (Rigg L.A., Yen S.S.C., 1977).

Количество ПРЛ у роженицы в течение 3 нед. после родов по сравнению с периодом родов увеличивается в 2 раза. Через 3 мес. после родов содержание его обычно становится нормальным.

У новорожденного уровень пролактина немного ниже, чем у матери, и нормализуется через 3—6 мес. (Friesen H.G. et al., 1973).

Физиологическая роль ПРЛ у плода изучена недостаточно.

ПРЛ является основным гормоном, регулирующим процесс лактации наряду со многими другими. Рост протоков зависит от уровня эстрогенов, СТГ, ПРЛ и кортизола. Синтез протеинов молока (казеин и А-лактальбумин) и жира регулируется главным образом ПРЛ при содействии инсулина и кортизола (Torper Y.J. et al., 1980). Увеличение уровня ПРЛ, кортизола, плацентарного лактогена, эстрогенов и прогестерона сочетанно стимулирует развитие секреторного аппарата молочных желез. При этом лактогенез минимален и лактация отсутствует, так как высокие концентрации эстрогенов и прогестерона блокируют влияние ПРЛ на клетки-мишени молочных желез. После родов уровень этих гормонов резко снижается и снимается их тормозящее влияние на действие ПРЛ, начинается лактогенез и лактация.

R.E.Blackwell (1992), M.O.Thorner (1998), исследуя гормональную регуляцию лактации, обнаружили, что в течение первых 4—6 недель послеродового периода базальная секреция ПРЛ остается повышенной и каждое кормление приводит к выраженному выбросу ПРЛ. В течение последующих 12 недель базальная секреция ПРЛ снижается до нормальных величин, хотя всплеск секреции ПРЛ наблюдается при каждом кормлении грудью. Оптимальная лактация зависит от частоты кормления (Thorner M.O., 1998).

Для выявления истинного уровня ПРЛ у здоровой женщины необходимо исследование его показателей и в 1-й, и во 2-й фазе цикла, так как они различны; по уровню ПРЛ в этих фазах можно судить о состоятельности желтого тела. Таким образом, базальная секреция ПРЛ подвержена значительным колебаниям в течение менструального цикла, что связано с выбросом ГнРГ в середине цикла, приводящим к транзиторному подъему уровня ПРЛ.

Секреция ПРЛ имеет циркадный характер, который проявляется уже в препубертатном периоде. Данный ритм характеризуется тем, что во время сна (ночью или днем) отмечается пик секреции ПРЛ через 60-90 мин после засыпания, сохраняющийся в фазе быстрого сна. Концентрация гормона при ночном пике выше дневной на 50%. После пробуждения концентрация ПРЛ в плазме уменьшается до базального уровня, который сохраняется в течение дня. Ни возрастных, ни половых различий в циркадном ритме ПРЛ не выявлено (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992). Однако Т.Я.Пшеничникова (1990) отмечает, что при ожирении происходит запоздалое наступление пика ПРЛ, а при аденомах гипофиза ночной пик исчезает.

На пиковый выброс ПРЛ оказывают влияние стрессовые ситуации. Причины, вызывающие пики выброса ПРЛ при стрессах, регулируются не снижением ДА, а другими пролактин-рилизинг-факторами (ТРГ, вазопрессин, ангиотензин II), нейротрансмиттерами (серотонин, гистамин, эндогенные опиаты), ЛГ РГ. Вазопрессин действует как антагонист ДА и ГАМК. Все эти факторы оказывают действие непосредственно на рецепторы (Пшеничникова Т.Я., 1991).

Секреция ПРЛ увеличивается также при таких физиологических состояниях, как сон, прием пищи, физические и эмоциональные нагрузки, половой акт, овуляция, беременность, роды, первые 2-3 недели периода лактации.

Биологическая функция пролактина в организме женщины. Описано более 80 различных биологических функций пролактина. Он оказывает огромное влияние на репродуктивную функцию, лактацию, регуляцию роста, кожные реакции, осморегуляцию и т.д. (Markey S.P., 1985). Пролактин необходим для полноценного созревания фолликулов в яичниках и ооцитов, нормальной функции желтого тела, поддерживает равновесие между рецепторами эстрогенов и ЛГ (Leroy-Martin V. et al., 1989). При повышенном содержании пролактина нарушается созревание фолликулов, подавляется биосинтез эстрогенов и стимулируется секреция ингибина.

Клинические формы нарушения менструальной и репродуктивной функций вследствие высоких показателей пролактина (впервые описаны Fluckier E. et al., 1982) проявляются недостаточностью функции желтого тела (укорочение 2-й фазы цикла), ановуляторными циклами, менометроррагиями, первичной и вторичной аменореей. При показателях пролактина выше 70 нг/мл (2100 мМЕ/мл) отмечаются аменорея, бесплодие, галакторея функционального или

опухолевого генеза, гирсутизм — вероятно, вследствие стимуляции надпочечников пролактином. Однако, по данным литературы, известно, что индивидуальная чувствительность к пролактину весьма различна и нарушения могут развиваться не только при повышенном уровне ПРЛ, но и при относительно нормальных показателях этого гормона. Это объясняется наличием резерва пролактина в самом гипофизе, что подтверждается введением ТРГ или метоклопрамида, сульпирида, вызывающих стимуляцию секреции ПРЛ.

Репродуктивные расстройства у женщин с повышенным уровнем ПРЛ сочетаются со снижением секреции ФСГ, ЛГ и эстрадиола. По мере увеличения ПРЛ отмечается отчетливая тенденция к уменьшению половых и гонадотропных гормонов (Балаболкин М.И., Герасимов Г.А., 1988). Снижение уровня эстрадиола не приводит к адекватному увеличению гонадотропных гормонов (Исаков А.В. и др., 1986). Однако А.В. Исаков и соавт. (1986) не выявили корреляции между уровнем гонадотропинов и эстрадиола крови у больных гиперпролактинемической аменореей, что, по их мнению, подтверждает нарушение регуляции базальной секреции гонадотропинов у данной категории пациентов.

Необходимо отметить, что уровень гиперпролактинемии не всегда соответствует клиническим проявлениям. К примеру, при высоком уровне ПРЛ возможно отсутствие лактореи-аменореи, либо при нормальном уровне ПРЛ наблюдается лакторейя без аменореи, либо при гиперпролактинемии и аменорее — отсутствие лактореи. Повышение уровня ПРЛ при сохраненной менструации является своеобразным маркером неблагополучия в репродуктивной системе. По мнению многих зарубежных и отечественных авторов, это связано со степенью рецепторной чувствительности периферических клеток-мишеней к ПРЛ и (или) гетерогенностью циркулирующего ПРЛ (Whittaker P.G. et al, 1981; Пшеничникова Т.Я., 1978; Дедов И.И., Дедов В.И., 1992).

У женщин с гиперпролактинемией на фоне снижения уровня эстрогенов отмечается уменьшение плотности костной ткани, что является фактором риска развития остеопороза (Klibansky A. et al., 1981; SghlechteJA., 1983; KoppelmarmM.C.et al., 1984; Sanfflippo J.S., 1999).

По данным В.В.Малышева и В.С.Стрижакова (1991, 1984), ПРЛ обладает антистрессорным действием, уменьшая продолжительность и степень активации гипофизарно-адреналовой системы, он предотвращает развитие тяжелых некротических и контрактурных поражений миокарда, метаболических сдвигов в коре головного мозга и других органах в условиях стресса.

Гиперпролактинемия нередко сопровождается такими аутоиммунными заболеваниями, как аутоиммунный тиреоидит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, диффузный токсический зоб, рассеянный склероз, изменяя иммунный ответ на определенной стадии заболевания. Эти данные позволяют предполагать иммуномодулирующие

свойства ПРЛ (Duran Chavez C. et al, 1993; Buskila D. et al., 2000; Matera L. et al., 2000; Walker S.E. et al., 2000). Интерлейкин I, интерлейкин 6, гамма-интерферон, фактор некроза опухоли, фактор, активирующий тромбоциты, и субстанция P участвуют в синтезе ПРЛ. В свою очередь, ПРЛ активирует протеинкиназу C и орнитин-декарбоксилазу — ферменты, принимающие участие в дифференцировке, пролиферации и функции лимфоцитов (Jara L.J. et al., 2001).

M.C.Oliveira et al. (2000) считают, что гиперпролактинемия является фактором риска развития психических расстройств. A.Parra et al. (2001) выявили увеличение D₂ ДА-рецепторов при депрессии.

А.Г.Гунин и В.В.Емельянов (2002) считают, что ПРЛ, создавая антиэстрогенное воздействие на матку, предотвращает формирование атипичной гиперплазии эндометрия с неблагоприятным прогнозом.

Гиперпролактинемия оказывает многогранное влияние на эндокринно-метаболические функции организма. У женщин гиперпролактинемия часто сочетается с базальной гиперинсулинемией и нормогликемией (Tourniaire J. et al., 1974). Кроме того, у таких больных на фоне глюкозотолерантного теста отмечаются более выраженный по сравнению с нормой выброс инсулина и более выраженное подавление глюкагона (Gustafson A.V. et al, 1980). В связи с этим предполагают, что ПРЛ обладает прямым стимулирующим действием на В-клетки и может иметь значение в развитии печеночной или периферической резистентности к инсулину.

Гиперпролактинемия часто выявляется при ряде онкологических заболеваний, в том числе раке легких, почек, языка, шейки матки, прямой кишки.

У больных с гиперпролактинемией наблюдаются количественные и качественные изменения содержания гормонов коры надпочечников в сторону повышения уровня кортикостерона.

В условиях экспериментальной гиперпролактинемии исследователи наблюдали гипертриглицеридемию с преобладанием липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Наряду с этим авторы отмечали перераспределение холестерина плазмы между липопротеинами различных классов с повышением его содержания в ЛПОНП и снижением в ЛПВП (Киряков А. и др., 1991; Fahy U. et al., 1999).

Таким образом, роль пролактина в репродуктивной функции женщины изучалась с различных позиций, тем не менее ряд вопросов требует дальнейшего изучения и подтверждения.

1.6. Шишковидная железа и мелатонин

В связи с тем, что функциональное состояние лактотропных клеток гипофиза тесно связано с шишковидной железой и гормоном мелатонином, мы представляем анатомо-функциональное состояние эпифиза и значение гормона мелатонина как в регуляции репродуктивной системы, так и общем гомеостазе.

Эпифиз имеет грушевидную форму, серовато-красного цвета, расположен в углублении между буграми верхнего двухолмия и соединяется с мозгом поллой ножкой, идущей от основания железы к крыше третьего желудочка. Размер эпифиза около 8x4 мм, масса его — 160—180 мг, имеет хорошо развитую сеть кровообращения и иннервируется исключительно симпатической нервной системой.

В древности, согласно утверждению Рене Декарта, эпифиз считали «центром души человека». До 1960 г. было известно только о том, что эпифиз участвует в половом созревании, в частности сдерживает развитие половой системы, а затем подвергается физиологической атрофии. С появлением современных методов исследования (электронная микроскопия, гистохимия, ауторадиография и др.) эта железа была отнесена к числу активных желез внутренней секреции и стала рассматриваться как особый тип нейроэндокринных передатчиков.

Эпифиз в течение жизни в определенном проценте случаев подвергается обызвествлению. В пинеалоцитах с возрастом откладывается «мозговой песок», представляющий собой комплекс ионов кальция с белками. Кальцификация эпифиза усиливается с возрастом, и у взрослых благодаря качественным рентгенограммам ее можно обнаружить в 50—70% случаев. Нет единого мнения о функциональной активности эпифиза в связи с его с обызвествлением и выраженности этого процесса в зависимости от патологического состояния и возраста.

Для выявления топического расположения обызвествленной шишковидной железы рекомендуется рентгенография черепа в боковой проекции. Она определяется на 5 см выше наружного слухового прохода и на 1 см кзади от проходящей через него фронтальной плоскости.

Шишковидная железа содержит метилиндолы и различные пептиды. По месту их образования и физиологической роли эти пептиды разделяются на 3 группы:

I группа — нейрогипофизарные вещества: аргинин, вазопрессин, окситоцин, нейрофизин, вещество Р, ЛГ РГ. Они передают информацию от мозга эпифизу.

II группа — аденогипофизарные гормоны, которые накапливаются в эпифизе: МСГ, ЛГ, ФСГ, СТГ, пролактин и др. Необходимо отметить, что выделен пролактинподобный пептид, идентичный гипофизарному пролактину.

III группа - пептиды (мелатонин), синтезирующиеся в шишковидной железе; имеют низкую молекулярную массу (моноамины и олигопептидные гормоны). При введении их в организм вызывают быстрое и значительное снижение ЛГ и пролактина. Действие эпифиза на ЛГ и пролактин опосредуется через обмен гипоталамических катехоламинов. В последние годы пересмотрен вопрос о монополярной эпифизарной выработке мелатонина. Выяснено, что эпифиз не является

основным местом биосинтеза мелатонина. Выявлена внеэпифизарная секреция его «Ес» — клетками желудочно-кишечного тракта. Подобные клетки с наличием мелатонина выявлены в печени, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, тимусе, бронхах, трахее, симпатических ганглиях, плаценте, эндометрии, в клеточных структурах, форменных элементах крови. Следовательно, мелатонин как пептидный гормон синтезируется и пинеалоцитами эпифиза, и вне эпифиза — клетками APUD-системы.

Метаболитом мелатонина является 6-ОН-мелатонин. Название гормона произошло от просветляющего действия на меланофоры кожи лягушек под влиянием экстракта эпифиза. Первые сведения об открытии мелатонина относятся к началу XX в.

Содержание мелатонина в плазме крови колеблется от 5—15 до 30—80 пг/мл, что связано с временем суток (светлое и темное время) и временем года: в январе-феврале — наибольшее количество и наименьшее — в мае. Наивысшее количество мелатонина определяется в 2 ч ночи. Выявлены и географические различия в экскреции мелатонина.

Метаболизм мелатонина в основном происходит в печени с образованием 6-гидрооксимелатонина и экскретируется в виде 6-гидроокси-мелатонина сульфата, с калом выделяется около 20% продуктов обмена мелатонина.

Наиболее современным методом исследования мелатонина является радиоиммунологический, а также определение уровня экскреции мелатонина в суточной моче.

Мелатонин обладает общерегуляторными свойствами, обеспечивающими процессы жизнедеятельности организма. Ему отводится роль универсального регулятора биологических ритмов в организме. Особую роль мелатонин играет в регуляции нейроэндокринного статуса женского организма и, в частности, оказывает патогенетическое влияние на репродуктивную функцию, в этом случае выражается его гонадотропный эффект. Известна связь опухоли эпифиза с преждевременным половым созреванием. В дальнейшем было установлено участие эпифиза в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Изучено наличие рецепторов мелатонина на периферии и выявлено модулирующее действие его на синтез стероидов. В овуляторном фолликуле количество мелатонина оказалось в 3 раза выше, чем в сыворотке крови. Кроме того, выявлено стимулирующее влияние мелатонина на секрецию пролактина. Причем при повышенной продукции его установлено увеличение уровня пролактина, что объясняют подавлением гипоталамического дофамина. После удаления эпифиза отмечено снижение уровня пролактина. Установлены взаимосвязь мелатонина с пролактином при нейроэндокринных синдромах (галакторее-аменорее, ПКЯ и др.), функциональная активность эпифиза с дофамином, серотонином, секрецией ФСГ, ЛГ,

ПРЛ. У больных с синдромом галактореи-аменореи выявлены значительное повышение экскреции мелатонина, содержание пролактина и снижение — норадреналина и дофамина по сравнению со здоровыми женщинами. Следовательно, эпифиз при синдроме галактореи-аменореи играет значительную роль в механизмах развития гиперпролактинемии, обусловленную подавляющим действием мелатонина на дофамин. Это свидетельствует о существовании связи между шишковидной железой, симпатoadреналовой системой и лактоотропными клетками гипофиза.

У больных с синдромом ПКЯ выявлено значительное увеличение экскреции мелатонина, содержания пролактина и серотонина и уменьшение экскреции норадреналина. Сравнение показателей в подгруппах с нормо- и гиперпролактинемией позволило нам (Гилязутдинова З.Ш., Фаттахова Ф.А., 1988) установить, что у больных ПКЯ с гиперпролактинемией имеется достоверное повышение экскреции мелатонина, содержания серотонина и снижение активности медиаторного звена симпатoadреналовой системы.

Выявленные нами нарушения соотношения гормонов и нейротрансмиттеров у больных с синдромом ПКЯ позволили установить центральный генез синдрома и патогенетическую роль эпифиза, особенно при варианте с гиперпролактинемией, так как гиперфункция шишковидной железы сопровождается гиперпролактинемией.

Проведенные лучевые и гормональные методы исследования (Гилязутдинова З.Ш. и др., 1989) показали, что частота обызвествления шишковидной железы у женщин зависит от синдрома: в частности, при галакторее и аменорее она меньше — 10,6%, чем при синдроме ПКЯ, — 26%, а у здоровых — 47,6%. Однако при обызвествлении ее не снижается функциональная активность в отличие от здоровых женщин.

Таким образом, гормон шишковидной железы мелатонин имеет патогенетическое значение в развитии галактореи-аменореи и ПКЯ центрального генеза. Следовательно, доказана его опосредованная роль — через систему нейротрансмиттеров — в регуляции репродуктивной системы.

Терапия, направленная на снижение функционального состояния шишковидной железы, позволила восстановить репродуктивную функцию при синдроме галактореи-аменореи у 76% и при синдроме ПКЯ с неполным эффектом хирургической коррекции — у 38,7% пациентов.

Следовательно, изучение уровня мелатонина при нейроэндокринных синдромах и выяснение его роли в их патогенезе имеет большое значение для разработки рациональной патогенетической терапии. Однако необходимо отметить, что нами исследовано содержание мелатонина при нейроэндокринных нарушениях независимо от их этиологии, т.е. имеющих, вероятно, не только эпифизарное происхождение, но и внеэпифизарное (энтерохромаффинные клетки).

1.7. APUD-система

В организме существует функционально активная система, названная APUD-системой. Кроме того, в отношении ее используются термины «диффузная эндокринная система», «паракринная система», «нейроэндокринная система», «ПОДАП-система», «система светлых клеток», «хромафинная система» и др.

APUD-система как функционально активная система участвует в синтезе биогенных аминов и пептидных гормонов.

Морфологические предпосылки открытия APUD-системы созданы исследованиями R.Heidenhain, который в 1870 г. впервые опубликовал сведения о существовании в слизистой оболочке желудка хромафинных клеток. В последующие годы их обнаружили в других органах и назвали энтерохромафинными клетками Кульчицкого, клетками Нуссбаума, Николаса, Фейртера, аргентафинными, светлыми, желтыми, зернистыми клетками. Их функция на протяжении многих десятилетий оставалась невыясненной. В 1932 г. Masson высказал мнение о том, что они выделяют определенный секрет, и назвал это явление нейроэндокринной функцией. В 1938 г. F.Feyrter сформулировал концепцию паракринной системы, или диффузной эндокринной системы. Морфологическая ее сущность заключается в том, что эпителиальная ткань слизистой оболочки ЖКТ, воздухоносных путей, легких и других органов содержит диффузно расположенные клетки, гормоны которых оказывают как местные (паракринные), так и дистанционные (эндокринные) влияния на различные структуры органов. В 1990 г. Ag.Pearse предложил объединить ряд эндокринных клеток, обладающих выраженным моноаминергическим типом метаболизма, в единую так называемую APUD-систему (Amine Precursore Uptake and Dekarboxylation). Основным признаком ее — способность накапливать предшественников биогенных аминов, декарбоксилировать их и вырабатывать биогенные амины или пептидные гормоны. Способ секреции, характерный для этих клеток, был назван паракринным. Кроме того, эти клетки обладают пластичностью, т.е. в зависимости от условий могут переходить с синтеза биогенных аминов на синтез пептидных гормонов и обратно. Н.Т.Райхлин и И.М.Кветной (1991) на основе аббревиатуры APUD, которая отражает важный и единый для всех клеток этой системы биохимический признак, предложили следующие термины:

апудоциты - зрелые дифференцированные эндокринные клетки, которые по своим функциональным, морфологическим и другим признакам отнесены к APUD-системе, т.е. обладают способностью вырабатывать биогенные амины и пептидные гормоны;

апудобласты — полипотентные клетки, из которых впоследствии образуются апудоциты;

апудогенез — происхождение клеток APUD-системы;

апудопатия — патологические состояния, связанные с нарушением структуры и функции апудоцитов, выражающиеся в определенном клиническом синдроме;

апудомы — доброкачественные опухоли из клеток APUD-системы; *апудобластомы* — злокачественные опухоли из апудоцитов.

В настоящее время описано более 50 типов APUD-клеток. Располагаясь практически во всех органах (ЖКТ, легких, печени, почках, поджелудочной железе, надпочечниках, эпифизе, гипофизе, плаценте, коже и т.д.), они вырабатывают жизненно важные продукты — биогенные амины и пептидные гормоны. Эти клетки по характеру своей функции разделяются на 2 группы: первые - вещества, выполняющие конкретные функции (полипептидные гормоны); вторые — с многообразными функциями — биогенные амины. К группе полипептидных гормонов относятся: МСГ — контролирующий пигментный обмен; СТГ - рост организма; АКТГ — выработку кортикостероидов, инсулина, гастрин, связанных с пищеварением. Следовательно, клетки APUD-системы участвуют в поддержании в организме гомеостаза. Кроме того, Н.Т.Райхлин, И.М.Кветной (1981) допускают, что клетки APUD-системы являются контролирующими звеньями в сложной системе антагонистической регуляции функций. Тесные взаимодействия в процессе обмена веществ и синтеза гормонов, продуцируемых апудоцитами, отражают ту строгую согласованность в их функциональной деятельности, которая лежит в основе синхронной работы всего организма.

Нарушение структурно-функциональной организации отдельных звеньев APUD-системы и, как следствие этого, гиперпродукция или недостаток пептидного гормона или биогенного амина может выражаться в комплексе симптомов, которые слагаются в определенные клинические синдромы - апудопатии. Этиологическим началом апудопатии может служить любой фактор, вызывающий нарушение клеточной или тканевой организации: мутации, нарушение в структуре генов, физико-химические, вирусные, бактериальные факторы, канцерогенные воздействия, травмы, эмоциональные переживания и т.п.

В основе патогенеза апудопатии лежат нарушения синтеза и метаболизма тех гормонов и биогенных аминов, которые вырабатываются клетками APUD-системы.

Апудоциты могут явиться источником развития опухолей — апудом и апудобластом. К ним относятся опухоли гипофиза, продуцирующие АКТГ, МСГ, СТГ, пролактин и другие пептидные гормоны; пинеаломы, пинеобластомы, медуллярный рак щитовидной железы, аденомы паращитовидных желез, феохромоцитомы, овсяно-клеточный рак легкого и др.

По существу, все гормоны APUD-системы являются пролиферотропными веществами, при этом часть из них функционирует как активаторы, часть — как ингибиторы клеточной пролиферации. В ряде случаев один и тот же гормон может выступить и как активатор, и как ингибитор деления клеток — в зависимости от их концентрации и других причин.

Таким образом, у больных, у которых до возникновения опухоли не было проявлений эндокринной патологии — возникли после развития опухоли, можно допустить развитие опухоли, относящейся к апудомам с секрецией определенных гормонов, вызывающих изменение эндокринного статуса.

Необходимо отметить, что апудоциты и апудомы матки и других органов половой сферы остаются малоизученными.

Гиперплазия и гиперфункция апудоцитов, продуцирующих ряд вазоактивных биологических веществ, способствуют развитию у больных обменных эндокринных нарушений, а также влияют на характер течения опухолевого процесса, ингибируя процессы деления клеток. Следовательно, изменения гормонального фона влияют на биологические особенности развивающейся опухоли и определяют клиническое течение заболевания.

Идентификация апудоцитов в гиперплазированном эндометрии позволяет формировать группу повышенного риска развития рака матки.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют об участии APUD-системы как в физиологических процессах в организме для коррекции нарушений гормонального статуса больных, так и при патологии, т.е. при онкологических заболеваниях. Поэтому, когда опухолевый процесс сопровождается изменениями эндокринного статуса больных, следует более углубленно подойти к изучению анамнеза больных, соматического статуса и при необходимости использовать лабораторные методы исследования гормонов.

1.8. Значение уровня гормонов в регуляции репродуктивной функции

Сведения о гормонах мы представляем по данным С.В.Зяблицева и Э.Б.Яковлевой (2000).

В настоящее время более простыми, точными и специфическими методами анализа гормонов в сыворотке крови являются радиоиммунологический (РИА) и иммуноферментный (ИФА). К преимуществам методов РИА и ИФА относятся: необходимость малого объема крови (1—2 мл); простота и быстровыполнимость методики (3—4 ч); небольшая стоимость реактивов и необходимой аппаратуры; высокая чувствительность и специфичность анализа; возможность постоянного контроля эффективности проводимой терапии и абсолютная безопасность для больного.

Однако в практической работе врача нельзя исключить определение насыщенности организма (уровень) гормонами кольпоцитологическим методом, особенно в тех условиях, где нет возможности использовать РИА и ИФА. Кроме того, кольпоцитологический метод целесообразен в случаях, когда необходим частый, длительный контроль за показателями гормонов у больных. (Кольпоцитологический метод исследования приводится в прил. 2.)

Пролактин (ПРЛ) — белок с молекулярной массой около 23 кД. Секретируется передней долей гипофиза. У небеременных в яичнике при нормальном уровне ПРЛ происходит синтез желтым телом прогестерона, тогда как повышенное содержание ПРЛ подавляет стероидогенез и является одной из причин ановуляторного цикла. У женщин в процессе развития наблюдается повышение уровня гормона в период полового созревания и снижение — в период менопаузы. Секреция ПРЛ имеет циркадный ритм: повышается утром и снижается к вечеру. ПРЛ является стрессовым гормоном, т.е. его содержание возрастает при повышенной нагрузке, переутомлении, психотравме, действии неблагоприятных факторов внешней среды и т.д. (Более подробно о пролактине сказано в предыдущих разделах.)

Показания для определения содержания ПРЛ в крови:

- функциональное бесплодие;
- нарушение лактации;
- синдромы галактореи и аменореи;
- диагностика и выбор тактики лечения пролактиномы и других опухолей гипофиза.

Нормальными величинами ПРЛ в крови являются значения от 106 до 610 мкМЕ/мл (3,4-13,4 нг/л).

Объем сыворотки, необходимый для РИА, — 0,1 мл, время анализа — 2 ч.

Фолликулостимулирующий гормон, или фоллитропин (ФСГ) — белок с молекулярной массой около 32 кД. Секретируется передней долей гипофиза. Биологическая роль заключается в стимуляции роста примордиальных фолликулов, образования фолликулярной жидкости, образования рецепторов к лютеотропному гормону на мембране гранулезных клеток.

Показания для определения содержания ФСГ в крови:

- нарушения менструального цикла различного генеза;
- диагностика дисфункциональных маточных кровотечений;
- дифференциальная диагностика центральных и периферических форм заболеваний женской половой системы;
- контроль эффективности гормонотерапии.

Объем сыворотки, необходимый для РИА, — 0,1 мл, время анализа — 3—4 ч.

Лютеотропный гормон, или лютропин (ЛГ) — белок с молекулярной массой около 31 кД. Секретируется передней долей гипофиза. Биологическая роль в организме заключается в стимуляции синтеза эстрогенов, процесса лютеинизации клеток гранулезы овулировавшего фолликула, секреции прогестерона и формирования желтого тела.

Показания для определения содержания ЛГ в крови: те же, что и для ФСГ.

Средние величины содержания в крови на протяжении обеих фаз менструального цикла практически не изменяются. Величина овуляторного пика составляет 30—50 МЕ/л (до 10 мкг/л).

Объем сыворотки, необходимый для РИА, — 0,1 мл, время анализа - 3-4 ч.

Эстрадиол (Э₂) — стероидный гормон с молекулярным весом 272,4 кД. Синтезируется в клетках фолликулов, желтом теле и плаценте под влиянием ФСГ и обуславливает менструальный цикл. Циркулирует в крови в основном в комплексе с сексстероидсвязывающим глобулином. Э₂ оказывает определяющее влияние на развитие и функции половых органов и формирование вторичных половых признаков, а также на развитие яйцеклетки.

Показания для определения содержания Э₂ в крови:

- нарушения менструального цикла и их дифференциальная диагностика;
- эндокринное бесплодие;
- нарушение полового созревания.

Содержание Э₂ в крови зависит от фазы цикла и характеризуется двухфазным увеличением: в фолликулярной фазе нарастает, достигая максимума перед овуляцией (1,2—2,2 нмоль/л); в лютеиновой фазе — снижается, достигая второго максимума (до 0,8 нмоль/л) в середине этой фазы.

Количество сыворотки, необходимое для анализа, — 0,05 мл, время анализа — 3—4 ч.

Прогестерон (Пг) — стероидный гормон с молекулярной массой 314,5 кД. Синтезируется гранулярными клетками и клетками теки желтого тела, плацентой и корой надпочечников под влиянием ЛГ. Вызывает изменения в эндометрии, подготавливая его к имплантации зародыша; способствует сохранению беременности, подавляя активность гладкой мускулатуры матки; стимулирует развитие концевых секреторных отделов молочных желез.

Показания для определения содержания Пг в крови:

- дифференциальный диагноз бесплодия, нарушений менструального цикла, дисфункциональных маточных кровотечений и контроль за проводимым лечением;
- наблюдение за течением беременности.

Нормальными величинами в крови являются: в фолликулярной фазе 0,1—6,4 нмоль/л (0,03-2,0 нг/мл), в лютеиновой — 10-40 нмоль/л (3,1—12,4 нг/мл). При этом секреция Пг начинает возрастать в предовуляторном периоде, достигая максимума (до 44,0—55,5 нмоль/л) в середине лютеиновой фазы.

Количество сыворотки, необходимое для анализа, — 0,1 мл, время анализа - 3—4 ч.

Тестостерон (Тс) — стероидный гормон с молекулярной массой 288,4 кД. Продуцируется корой надпочечников и яичниками. Примерно 97—99% гормона циркулирует в крови в связанной с Р-глобулином и тестостеронсвязывающим глобулином форме. Андрогены в женском организме служат субстратом для образования эстрогенов, а также облегчают предовуляторный выброс ЛГ. Низкое содержание

в крови Тс усиливает процессы образования эстрогенов, высокое — способствует атрезии фолликула. Повышение его количества в крови при гиперплазии коры надпочечников и при некоторых гормонально-активных опухолях у женщин обуславливает формирование вторичных мужских половых признаков (вирилизм). *Показания для определения содержания Тс в крови:*

- выявление нарушений функций половых желез и надпочечников;
- диагностика вирилизма.

Нормальное содержание Тс в крови женщин варьирует от 0,2 до 1,0 нг/мл.

Количество сыворотки, необходимое для анализа, — 0,3 мл, время анализа 3—4 ч.

Эстриол (Э3) — стероидный гормон с молекулярной массой около 250 кД. У беременных синтез Э₃ происходит в печени путем преобразования Э₂ и эстрона. Обладает низкой эстрогенной активностью, проявляет даже антиэстрогенные свойства; оказывает противоопухолевое действие; подавляет гонадотропную функцию гипофиза; стимулирует пролиферацию шейки матки, влагалища, вульвы и цервикальную секрецию. Считается, что Э₃ оказывает антиимплантационное действие, что может быть причиной бесплодия.

Показания для определения содержания Э₃ в крови:

- оценка состояния фетоплацентарной системы;
- контроль за течением беременности.

Объем сыворотки, необходимый для анализа, — 0,05 мл, время анализа — 3—4 ч.

Кортизол (Кр) — стероидный гормон, который вырабатывается пучковой зоной коры надпочечников.

Показания для определения содержания Кр в крови:

- нарушение функционирования системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников;
- диагностика болезней Аддисона и Иценко—Кушинга.

Нормальные величины в крови — 190—750 нмоль/л.

Объем крови, необходимый для анализа, — 0,05 мл, время анализа — 2—3 ч.

Значение ПРЛ, ФСГ, ЛГ, Э₂, Пг, Тс, Э₃, Кр в процессе менструального цикла

Нормальный менструальный цикл длится (28±5) дня и включает 3 последовательных этапа:

I. Развитие фолликулов и формирование доминантного фолликула (фолликулярная фаза); длится с 1-го по 14-й день.

II. Овуляция — 14-15-й дни.

III. Образование и развитие желтого тела (лютеиновая фаза); длится с 15-го по 28-й день.

На I этапе в яичнике под влиянием ФСГ гипофиза происходит развитие нескольких примордиальных фолликулов. При этом основные

изменения касаются фолликулярных клеток, число которых существенно возрастает. Они формируют пузырьчатый фолликул и синтезируют фолликулярную жидкость, в которой много половых стероидных гормонов — андрогенов и эстрогенов. К 7-му дню цикла (середина фолликулярной фазы) образуется один доминантный фолликул, содержащий большое количество рецепторов к гонадотропным гормонам, которые стимулируют максимальный синтез в нем E_2 . Нарастающий со 2-й половины фолликулярной фазы уровень E_2 по механизму положительной обратной связи вызывает предовуляторный выброс из гипофиза ЛГ и по механизму отрицательной обратной связи тормозит секрецию ФСГ, что предотвращает дальнейший рост других фолликулов. Для проявления этого эффекта у женщин уровень E_2 выше порогового — более 0,5 нмоль/л (200 пг/мл) — должен сохраняться более 50 ч. Овуляция наступает через 24—36 ч после возникновения надпорогового уровня E_2 и через 10—12 ч после пика ЛГ. По материалам ВОЗ, надежным индикатором овуляции служит начало повышения уровня ЛГ, которое наступает за 28—32 ч до разрыва фолликула.

После овуляции ЛГ, взаимодействуя с рецепторами фолликулярных клеток и клеток теки фолликула, вызывает их железистый метаморфоз и синтез Пг и в меньшей степени — E_2 . Выброс ЛГ в середине цикла сопровождается повторным выбросом ФСГ. Пг, действуя по механизму отрицательной обратной связи, угнетает секрецию ЛГ и способствует снижению его содержания в крови. По количественному содержанию Пг в крови принято судить о полноценности лютеиновой фазы. Его уровень достигает максимума на 8-й день после выброса ЛГ. Во второй половине лютеиновой фазы при отсутствии оплодотворения под влиянием высокого содержания в крови Пг и E_2 тормозится секреция ЛГ. Это ведет к снижению стероидогенной способности функционального слоя эндометрия и соответственно наступлению менструального кровотечения.

Обобщая раздел «Регуляция репродуктивной функции женщины», необходимо отметить, что в регуляции центральных механизмов (гипоталамо-гипофизарной и гонадной систем) репродуктивной функции принимают участие симпатoadреналовая система, серотонин, биологически активные вещества (энкефалины, эндогенные опиоидные пептиды, простагландины, гистамин, ингибин, релаксин) и другие факторы. При этом в регуляции всех этих процессов принимают участие гормон передней доли гипофиза — пролактин, гормон шишковидной железы — мелатонин и APUD-система. Следовательно, все они составляют общий нейроэндокринный гомеостаз, и функциональные нарушения одного из звеньев способствуют в ряде случаев возникновению нейроэндокринных синдромов либо заболеваний.

Глава 2

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ СИНДРОМЫ

2.1. Гипоталамический синдром периода полового созревания и у женщин репродуктивного возраста

Гипоталамический синдром пубертатного периода является сложным синдромом, приводящим к бесплодию в репродуктивном возрасте. Поэтому необходимы своевременное выявление данного синдрома и проведение соответствующей коррекции в пубертатном периоде. Следует отметить, что для женщин, имеющих данную патологию, характерен высокий процент первичного и вторичного бесплодия и невынашивание беременности - до 33% случаев (Веселова Н.М. и др., 1995).

Одной из центральных форм нарушения менструальной функции в пубертатном возрасте являются гипоталамические нарушения вследствие первичной незрелости гипоталамических структур либо их инфекционных поражений.

В литературе данный синдром встречается под различными названиями: адипозогенитальный, физиологический синдром Кушинга, ожирение с розовыми стриями, пубертатный базофилизм, пубертатно-юношеский диспитуитаризм, гипоталамический синдром периода полового созревания и др. По нашему мнению, нельзя согласиться с термином «пубертатно-юношеский диспитуитаризм», так как последний отражает только нарушение функции гипофиза, хотя при этой патологии первично заинтересован гипоталамус (Гилязутдинова З.Ш., 1995). Наиболее приемлемыми терминами являются *гипоталамический пубертатный синдром* или *гипоталамический синдром периода полового созревания*.

Данный синдром проявляется патологическим симптомокомплексом с наличием обменных и трофических нарушений, расстройством менструальной функции, сердечно-сосудистой и нервной систем на фоне гормональной дисфункции, дистресса, снижения адаптационных процессов в организме. На ранних стадиях заболевания отмечается повышенная активность структур гипоталамуса и функции гипофиза с повышением уровня ФСГ, ЛГ, АКТГ. В последующем активность гипоталамо-гипофизарной системы меняется в сторону дисфункции с сохранением резервных возможностей.

Все эти эндокринно-обменные нарушения проявляются патологическим симптомокомплексом — интенсивным ростом, увеличением массы тела, обменными и трофическими нарушениями, расстройствами менструального цикла, сердечно-сосудистой системы и другими изменениями (Кобозева И.В. и др., 1988; Гилязутдинова З.Ш., 1995, и др.).

Гипоталамический пубертатный синдром составляет от 4,5 до 8% случаев среди больных с нейроэндокринными нарушениями (в 68% — легкая форма, в 30% — средней тяжести, в 2% — тяжелые формы). Среди всех эндокринных заболеваний подросткового возраста данная патология составляет 61,4% случаев, а у девочек достигает 92% (Терещенко И.В., 1991).

Этиология. Функциональную неполноценность, незрелость гипоталамических структур ряд авторов связывают с неблагоприятными воздействиями на центральную нервную систему и организм в целом в препубертатном и пубертатном периодах различных повреждающих факторов. К их числу относят хронические интоксикации, инфекции, тонзиллит, корь, паротит. Проникновению вирусов в гипоталамус способствуют обильное кровоснабжение, высокая проницаемость капилляров межучного мозга, обилие нервных связей с другими отделами ЦНС. Близость ядер гипоталамуса к ликворопроводящим путям обуславливает высокую чувствительность его к различным вредным агентам.

Кроме того, в этиологии этого синдрома имеют значение травмы черепа, длительное переутомление в детском возрасте, наследственная предрасположенность, патология перинатального периода, осложнения в период беременности и родов, систематическое переживание с последующим ожирением (Терещенко И.В., 1991). При этом возникает периферический стероидогенез за счет жировой ткани, что неизбежно вызывает функциональные нарушения гипоталамуса. Не исключается и аутоиммунный характер поражения гипоталамуса после перенесенного гриппа, ангины и других инфекций (Лещенко А.Г., 1986). Автором выявлено аутоаллергическое воспаление в срединных структурах мозга с высоким титром реакции антигена с антителами гипоталамуса и комплементом. Одной из причин могут быть повторяющиеся стрессовые ситуации.

Допускается и существование генетически обусловленного механизма, препятствующего до определенного возраста функционированию аркуатного осциллятора в гипоталамусе (Сперанский Н.В., Фанченко Н.Д., 1987).

По мнению Н.В.Кобозевой, М.Н.Кузнецова (1981), осложненное течение беременности и родов может привести к нарушению коррелятивных взаимоотношений в системе эндокринных желез, вызывая нарушение структурной дифференцировки гипоталамуса и аденогипофиза плода. В дальнейшем процесс может протекать по типу первичной или вторичной аменореи. Центральная форма аменореи у подростков связывается с постнатальным воздействием родовой травмы, с тяжело протекающими детскими заболеваниями, хроническим тонзиллитом, ревматизмом и стрессовыми воздействиями.

В.Н.Серов (1994), Р.Н.Шадрин и соавт. (1995) считают, что первичная аменорея возникает в тех случаях, когда секреция гипоталамусом ГТ РГ не достигает соответствующего уровня, а вторичная -

когда предшествовавшая секреция ГТ РГ была снижена, что приводит к нарушению гипоталамико-яичниковой системы. Ведущим в формировании гипоталамического синдрома Г.Н.Мансурова (1998) считает нарушение дофаминергической регуляции, что автор подтверждает данными о достоверном повышении суммарного уровня ДОФА, дофамина, пролактина и активации адреналового отдела САС.

Классификация гипоталамического синдрома пубертатного возраста

Имеются различные классификации гипоталамического синдрома пубертатного возраста, наиболее широкое распространение получила классификация И.В.Каюшевой (1986):

По этиологии

А. Первичный гипоталамический синдром, развивающийся вследствие черепно-мозговой травмы, перенесенной в детском возрасте нейроинфекции.

Б. Вторичный — как следствие конституционально-экзогенного ожирения.

По клиническим вариантам

С преобладанием:

- ожирения;
- гиперкортицизма;
- нейроциркуляторных расстройств;
- гормональных нарушений;
- с задержкой полового развития;
- с ускорением полового созревания.

По степени тяжести

Легкая, средняя, тяжелая формы.

По течению процесса

Прогрессирующее, стабильное, регрессирующее (табл. 1).

Осложнения процесса — развитие поликистоза и дегенерации яичников, миокардиодистрофии, гинекомастии, артериальной гипертензии.

Клиника. Клиническое течение гипоталамического синдрома описано И.В.Терещенко (1991), В.Н.Серовым и соавт. (1994), З.Ш.Гилязудиновой (1995) и др.

Жалобы больных — головная боль (по утрам или во второй половине ночи), головокружение, тучность, общая слабость, боли в области сердца, сердцебиение, одышка, рвота, субфебрильная температура, нарушение менструальной функции, неутолимый голод или анорексия, нарушение сна до нарколепсии и снохождение, психосенсорные нарушения, последние — в тяжелых случаях.

Проявление заболевания начинается с вирильного синдрома в 10—13 лет. Характерным является высокий рост; для телосложения типична различной степени диспропорция с увеличением размеров плечевого пояса, уменьшением расстояния между большими вертелами бедер, удлинением нижних конечностей. По фенотипическим признакам больные этой категории близки к пациенткам с «чистой»

Таблица 1 Клинические проявления пубертатно-юношеского диспитуитаризма, т.е. гипоталамического синдрома периода полового созревания (Каюшева И.В., 1996)

Степень тяжести	Жалобы	Степень ожирения	Интракраниальная гипертензия	Половое развитие	АД	Трофические расстройства	Гормональные нарушения
Легкая	Нет	0-1	Нет	Соответствует норме	Изредка повышено	Стрии	Гиперинсулинизм, гиперкортицизм, гиперкортикотропизм
Средняя	Головная боль, тучность	II-III	Выявляется рентгенологически	Ускорено или замедлено	Транзиторная гипертензия	Цианоз, фолликулит	То же + гиперальдостеронизм, гиперпролактинемия
Тяжелая	Многообразные	III-IV	Выявляется рентгенологически или клинически	Резко нарушено: поликистоз яичников	Стойко повышено	Цианоз, фолликулит, облысение, пигментация	То же + выраженный диспитуитаризм, вторичный гипотиреоз

формой дисгенезии гонад; молочные железы у большинства больных резко недоразвиты (Серов В.П. и др., 1993).

Ожирение встречается почти в 100% случаев (в 30% — равномерное ожирение по типу «фартука»), ускоренное физическое и половое развитие, андроидный тип гирсутизма, трофические изменения кожи и различная вегетативная симптоматика. На коже — полосы растяжения в нетипичных местах — в поясничной области, подмышечной, подколенных ямках, на боковой поверхности тела. Цвет кожи различный (малиновый, ярко-красный, белый). Появление полос на коже объясняется нарушением метаболических процессов с усиленным распадом белка в результате гиперкортицизма. Кроме того, появляются шелушение, ихтиоз, зуд и мраморность кожи, петехии, акроцианоз, гиперпигментация локтей, складок кожи подмышечной области (вследствие гиперсекреции меланоформного гормона и АКТГ).

Костный возраст обгоняет истинный на 1—5 лет, зоны роста закрываются рано, нередко больные не растут после 14 лет.

Лицо у этих больных округлое, полное, с ярким румянцем, губы красные, носогубный треугольник бледный, но лицо не становится лунообразным, как это бывает у страдающих болезнью Иценко-Кушинга. Отмечаются выпадение волос, *acne vulgaris*, гипергидроз стоп

и ладоней. Шея короткая, плечи приподняты. На конечностях образуются перетяжки, ноги становятся х-образными.

Неврологический статус: больные раздражительные, отмечают вегетативные нарушения, снижение памяти, асимметрия артериального давления, гипертония, субфебрилитет, кризы вегетососудистого характера, повышенное потоотделение, дермографизм, повышение височного давления.

На ЭЭГ — признаки нарушения деятельности неспецифических структур, указывающие на гипоталамический генез заболевания.

Психический статус: нарушения в эмоционально-волевой сфере по типу астенодепрессивного, астенотревожного, астенофобического синдромов.

Сердечно-сосудистая система. Изменения выражены незначительно, функционального характера. Умеренное расширение левой границы сердца, приглушенность тонов, систолический шум на верхушке.

На ЭКГ — уменьшение вентиляционной способности легких; степень ее зависит от степени ожирения. Возможна дыхательная недостаточность I степени.

Желудочно-кишечный тракт. Выявлена гипосекреция желудочного сока, снижены кислотообразующая и ферментообразующая функции. Размеры печени в пределах нормы, у ряда больных выявляется дисбактериоз кишечника. Функция почек в пределах нормы.

Состояние органов зрения. Наблюдаются поражение венозного отдела сосудистого русла, расширение и полнокровие вен, симптом Гвиста, сужение артерий, проявляются признаки нарушения микроциркуляции и гидродинамических процессов. Эти изменения в сочетании с врожденным изменением угла передней камеры представляют собой факторы риска развития глаукоматозного процесса у больных данной категории.

Метаболические нарушения. На фоне нарушения липидного обмена наблюдаются повышение содержания холестерина, неэстерифицированных жирных кислот, гиперинсулинизм и др., т.е. комплекс признаков, относящихся к факторам риска возникновения атеросклероза и ИБС. У больных этой категории нарушен пуриновый обмен, уровень мочевины повышен. Нарушен электролитный баланс (гипонатриемия, гиперхлоремия). Выявляется иммунодефицитное состояние вследствие гормонально-метаболической иммунодепрессии.

Половая система. Менархе обычно наступает до 12 лет, и менструальная функция нарушается с периода менархе или через 1—2 года.

Характерными являются гипер-, опсоменорея с последующим ювенильным кровотечением, а при длительном течении заболевания наступает гипоменструальный синдром или аменорея. Базальная температура — монофазная.

При гистологическом исследовании эндометрия выявляются железисто-кистозная гиперплазия, очаговая гиперплазия, гиперпластические и атрофические процессы.

На *пневмопельвиограммах* и при *УЗ-исследованиях* отмечается некоторое увеличение яичников. Они миндалевидной или овальной формы с мелкокистозными включениями. Возможна гипоплазия матки.

Лапароскопия. Обнаруживается некоторое увеличение яичников миндалевидной или овальной формы, желтоватой окраски. При длительном течении процесса выявляется картина, типичная для синдрома **ПКЯ**.

Гормональные нарушения. При легком течении процесса повышен уровень СТГ, что приводит к высокорослости больных; при тяжелом — подавляется соматотропная функция гипофиза.

При пробе с метаклопразидом наступает подавление секреции СТГ. Базальная концентрация ПРЛ повышена и не зависит от степени ожирения. У больных повышен уровень АКТГ; несмотря на это, уровень кортизола в норме или слегка повышен. Повышенный уровень пролактина приводит к развитию истинной гинекомастии и формированию поликистозной дегенерации яичников, подавляет овуляцию.

При пробе с парлоделом гиперсекреция **ПРЛ** подавляется; при инсулиновой гипогликемии отмечается ослабленная отрицательная или парадоксальная реакция.

При пробе с ТРГ увеличивается уровень ПРЛ.

При пробе с дексаметазоном снижается уровень АКТГ и кортизола.

Глюкокортикоидная функция коры надпочечников активизируется в 13—15 лет, и связано это с ослаблением связывающей способности транскортина в плазме крови. Экскреция метаболитов кортизола увеличена. Количество свободных 17-ОКС и 17-КС увеличено при гирсутизме, резко повышено содержание ДЭА, повышено содержание окисленных 17-КС. Подобное нарушение в межфракционных взаимоотношениях 17-КС также приводит к формированию синдрома **ПКЯ**.

Нарушен циркадный ритм выделения гормонов надпочечниками.

Тиреоидная система. Базальные показатели ТТГ, трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4) в пределах нормы, но реакция гипофиза и щитовидной железы на стимуляцию ТРГ и ТТГ повышена, что указывает на скрытую тиреоидную недостаточность гипоталамического генеза.

Гонадотропные и половые гормоны. Нарушена цикличность выделения гонадотропных гормонов. Секреция ФСГ и ЛГ хаотичная, физиологическое соотношение ФСГ/ЛГ нарушено, и это связывают с уровнем ПРЛ. Кроме того, гонадотропная функция гипофиза зависит от степени ожирения больных. С этим связан и уровень эстрогенов, тестостерона, ДЭА. При ожирении скорость их образования в жировой ткани в несколько раз выше нормы, причем гиперкортикотропинемия вызывает стимуляцию стероидогенеза жировой тканью и обуславливает торможение ЛГ, что приводит к ановуляции.

Уровень прогестерона снижен, относительно повышено количество эстрогенов.

Тесты функциональной диагностики соответствуют изменениям менструального цикла. Базальная температура монофазная. Комбинированные гормональные пробы с синтетическими прогестинами и глюкокортикоидами подтверждают центральный генез изменений менструальной функции.

Опиоидные гормоны. Содержание эндорфинов повышено, метилэнкефалинов — в норме. Известно, что повышение количества опиоидных гормонов вызывает увеличение выброса ПРЛ.

Таким образом, при данной патологии выявлена тенденция к гиперсекреции СТГ, что обуславливает интенсификацию роста и массы тела. Отмечается гиперпролактинемия, гиперкортикотропинемия, гиперальдостеронизм, гиперинсулинизм; повышен синтез глюкокортикоидов. При выраженном ожирении развивается гипотиреоз, уровень СТГ снижается при давности заболевания 10 и более лет.

Нарушение гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы проявляется относительной гиперэстрогенией, снижением уровня прогестерона, повышением количества тестостерона. Нарушена секреция опиоидных гормонов. Комбинированные гормональные пробы с синтетическими прогестинами и глюкокортикоидами подтверждают центральный генез изменений менструальной функции.

Гормональная дисрегуляция при данном синдроме возникает не только в результате поражения ядер гипоталамуса, но и из-за нарушения физиологического взаимодействия между гормонами (Терещенко И.В., 1991). Следовательно, нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-гонадно-надпочечниковой системы формирует симптомокомплекс данного синдрома.

Казалось бы, представленная литература в отношении патогенеза, этиологии, клинического проявления этого синдрома дает основание считать, что все вопросы по данной патологии разрешены. Однако отсутствие единого мнения по некоторым вопросам патогенеза и относительной эффективности проводимой терапии, а в последующем — развитие на основе данного синдрома других синдромов и заболеваний заставляет прийти к выводу, что данная патология требует дальнейшего глубокого изучения.

Под нашим наблюдением находились 20 больных с гипоталамическим синдромом в возрасте от 12 до 16 лет. Анамнез этих больных соответствовал литературным данным. В гинекологическом анамнезе в числе нарушений отмечены только нарушения менструальной функции. Изучение семейного анамнеза позволило отказаться от предположения о генетической направленности этой патологии.

Объективный статус. Отмечена избыточная масса тела в пределах 8—25 кг. Массоростовой индекс составил $29,2 \pm 1,02$. Вследствие ожирения морфотип у некоторых больных соответствовал кушингоидному — с распределением жировой ткани внизу живота, в плечевом поясе с наличием горбика, а у большинства пациенток ожирение было равномерным; шея короткая, на конечностях отмечались

перетяжки. Характерным еще для этих больных был высокий рост за счет длинных нижних конечностей. Костный возраст обгонял паспортный на 1—5 лет; зоны роста в основном были закрыты к периоду обследования. Больные уже в возрасте 13—15 лет отмечали остановку роста. На коже отмечались полосы растяжения белого и ярко-красного цвета, причем на нетипичных местах — в поясничной области, в подмышечной, подколенных ямках, на боковых поверхностях бедер. Преимущественно выявлялась мраморность кожных покровов и участки трофических изменений, гиперпигментация в подмышечной области, на коже локтей, а у некоторых в области наружных половых органов. Гирсутизм андрогенного типа; отмечалось выпадение волос на голове. Лицо больных округлое, полное, румяное, губы красные. Молочные железы почти у всех были недоразвиты (не превышали II тип по Танжеру), железистая ткань — дряблая, соски маленькие, ореолы сосков розовой окраски либо бледные, выделений из сосков не было.

Гинекологический статус. При ректальном исследовании выявлялась небольшая гипоплазия матки, придатки пальпировать не удалось из-за выраженного ожирения. При УЗИ у 9 (45%) больных определялось некоторое уменьшение матки, у 11 (55%) — соответствие возрасту. Яичники слегка увеличены у 6 (30%) пациенток, у 14 (70%) — нормального размера, овальной или миндалевидной формы с наличием мелкокистозных включений.

Данные лапароскопии у 3 больных соответствовали результатам УЗИ. Цвет яичников оказался желтоватым.

Рентгенография черепа. На рентгенокраниограммах у всех больных выявились признаки эндокраниоза в виде разрастания внутренней пластинки лобной кости, а в 2 случаях — и теменных костей. У 2 больных размеры гипофизарной ямки были меньше обычных ($S = 6—8$ мм; $H = 6—9$ мм). У большинства больных гипофизарная ямка была в виде горизонтально лежащего овала ($S = 11$ мм; $H = 5$ мм). Кроме этих изменений выявлены: гиперостоз задних отростков клиновидной кости (у 5 больных), признаки краниостеноза в виде раннего зарращения или уплотнения краев коронарного шва (у 9), обызвествления ретроклиновидных связок (у 3). У 13 (65%) больных — признаки интракраниальной гипертензии в виде усиления рисунка пальцевых вдавлений в лобной и теменной областях, усиления рисунка каналов диплоических вен. У 3 пациенток выявлены повышенная пневматизация и увеличение размеров пазухи клиновидной кости.

Таким образом, сочетание признаков эндокраниоза, эндокринопатии и интракраниальной гипертензии отмечено в 65% наблюдений. Все это говорит о перенесенных в детстве и препубертатном периоде инфекционных заболеваниях и подтверждает центральный генез заболевания. Свидетельством этого является ожирение у всех больных и наличие ряда гипоталамических симптомов.

Неврологический статус. Вегетативные нарушения (раздражительность, ухудшение памяти, нарушение сна, периодические кризы вегетососудистого характера, гипертензия и др.)- Со стороны сердечно-сосудистой системы — дыхательная недостаточность I степени, связанная с ожирением. Данные окулиста: расширение и полнокровие вен, симптом Гвиста, сужение артерий, проявление признаков нарушения микроциркуляции и врожденные изменения угла передней камеры.'

Исследование *гонадотропных* и *гонадных гормонов* не дало определенных стабильных результатов (табл. 2).

Повышение уровня пролактина у этих больных можно объяснить увеличением содержания мелатонина — гормона шишковидной железы. Известно, что повышение уровня мелатонина сопровождается повышением уровня пролактина (Фаттахова Ф.А., 1989). Необходимо отметить, что повышение уровня пролактина у этих больных не сопровождается лактореей, что можно объяснить секрецией шишковидной железой неактивной формы пролактина.

Таким образом, можно предположить, что аномальный характер секреции гипофизарных и гонадных гормонов у больных с гипоталамическим синдромом с одновременным снижением количества ФСГ, ЛГ при повышенном уровне пролактина и соматотропного гормона и экскреции 17-КС связан с поражением ядер гипоталамуса, т.е. нейромедиаторного звена регуляции секреции гонадотропных гормонов. Об этом свидетельствуют высокий инфекционный индекс у этих больных, значительные изменения костей свода и основания черепа, проявления симптомов нарушения функции гипоталамуса — ожирение, нарушения массоростового соотношения,

Таблица 2

Сравнительные показатели уровней гонадотропных и гонадных гормонов у больных с гипоталамическим синдромом до и после лечения

Гормоны (единицы измерения)	Норма для фолликулиновой фазы (контроль)	До лечения	После лечения
СТГ, нг/мл	0,5-5	0,4-5,6	0,45-4,9
ПРЛ, мМЕ/мл	2,7-19	12-20	13-19
ФСГ, мМЕ/мл	4-20	1,9-9	2,5-12
ЛГ, мМЕ/мл	4-25	1,9-8,1	2,3-5,1
Эстрадиол, пг/мл	7-105	4-30,5	6-40,2
17-КС, мкмоль/с	25,0±0,4	27,0+1,1	24,0±0,6
17-ОКС, мкмоль/с	10,8±0,3	14,4+0,1	11,1+0,1

головные боли, гипертензия, полидипсия и др. Однако Э.А.Алиева и соавт. (1993) имеют другую точку зрения: они считают, что при ожирении повышается продукция эстрогена (Э) в периферической ткани, способствующего нарушению выделения гонадотропных гормонов по обратной связи.

Известно также, что гипоталамическая несостоятельность регуляции гипофизарно-яичниковой системы связана с нейротрансмиттерами, являющимися пусковым механизмом регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В своем исследовании А.Р.Мусин (1989) доказал, что при различном массоростовом соотношении наблюдаются и различные варианты нарушения функции САС — снижение или истощение резервов ДОФА и ДА и нарушение суточного биоритма САС.

Мы допускаем, что у больных с гипоталамическим ожирением имеется общее начало в нарушении обменных процессов, единым является нарушение функции гипоталамического нейротрансмиттерного звена. Глубокие нейроэндокринные нарушения у этих больных, вероятно, связаны и с возрастом, когда адаптационные возможности организма еще не на достаточно стабильном уровне, и с несостоятельностью APUD-системы в пубертатном возрасте.

Все вышеизложенное подтверждает несостоятельность не только эндокринного, обменного, но и общего гомеостаза у этих больных, т.е. многофакторность данного синдрома центрального генеза.

Исходя из этого, мы провели дополнительные исследования состояния общебиологических процессов в организме больных с гипоталамическим пубертатным синдромом, в частности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ и АОЗ), с целью выяснения некоторых аспектов патогенеза этой патологии и выбора патогенетической терапии.

Исследование ПОЛ и АОЗ проводилось с одновременным изучением жирового и белкового обмена у больных до и после комплексной терапии. Результаты исследования оказались следующими.

По сравнению со здоровыми девушками у больных исследуемой группы отмечено достоверное снижение параметров кривой хемилюминесценции. Показатели интенсификации процессов ПОЛ отражали глубокие нарушения обменных процессов, проявляющиеся в виде своеобразного биохимического дистресса, снижения адаптационных и других процессов в организме. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов и ослабление антиоксидантной защиты у этих больных позволяют объяснить наличие глубоких изменений в клеточной мембране, вызывающих нарушение метаболических процессов в тканевых структурах, приводящее к срыву нормального функционирования организма больных с гипоталамическим синдромом центрального генеза, что клинически проявляется в нарушениях не только обмена, но и репродуктивной функции (см. табл. 3).

Таблица 3

Сравнительные показатели ПОЛ и АОЗ, витамина *E* у больных с гипоталамическим синдромом до и после лечения

Показатели ПОЛ-АОЗ	Основная группа		Контроль (здоровые 20 лет)
	до лечения ($p < 0,05$)	после лечения ($p < 0,05$)	
Р-липопротеины, г/л	6,96+2,02	4,9+1,01	3,3-3,70
h, усл. ед.	25,06+0,50	21,05+0,30	20,55+0,60
H, усл. ед.	17,48+0,12	15,02+0,14	14,04+0,59
S, усл. ед.	5655,0+104,00	4575,0+136,20	4365,1+135,10
t, с	47,9+1,40	52,2+1,32	56,6+135,10
T, с	646,12+7,82	622,0+4,75	623,0+5,84
tga, с	1,00110,02	0,902+0,07	0,825+0,075
Вит. <i>E</i> , м/%	1,09+0,02	1,14+0,04	1,16+0,08

Проведенная комплексная терапия (см. далее) свидетельствует о снижении максимума медленной вспышки (*B*), т.е. является подтверждением снижения интенсивности ПОЛ сыворотки крови и снижения светосуммы хемилюминесценции (*S*), характеризующей снижение количества перекисных радикалов. Наряду с этими положительными общебиологическими сдвигами в организме больных мы отметили некоторую нормализацию уровня гонадотропных и гонадных гормонов, в частности уменьшение уровня соматотропного гормона, пролактина, кортизола, тестостерона и экскреции 17-КС; повышение уровня ФСГ и ЛГ — показатели их стали ближе к норме. Такие же данные были получены относительно экстрадиола и прогестерона, за исключением уровня тестостерона — он оставался повышенным.

Таким образом, комплексное лечение у большинства больных приводило к нормализации интенсивности АОЗ как маркера общего статуса больных (нормализация массы тела и обменных процессов, благоприятное воздействие на эндокринный статус).

С учетом клинических проявлений гипоталамического синдрома пубертатного возраста (Каюшева Н.В., 1996) и результатов собственных исследований (рентгенокраниограмм и исследования ПОЛ и АОЗ) мы рекомендуем следующую тактику обследования больных.

Методы обследования:

1. Формирование анамнеза (выяснить все возможные причины возникновения гипоталамического пубертатного синдрома с периода рождения и т.д.; уточнить характер менструального цикла).
2. Определение неврологического статуса с периода рождения.

3. Общеклиническое обследование.
4. Определение степени полового развития (показатели антропометрии, массоростовых соотношений, гирсутного числа и т.д.).
5. Лучевые методы диагностики [рентгенография черепа (при необходимости магнитно-резонансная томография), кистей рук (для определения костного возраста)]; мы придаем особое внимание исследованию состояния костей и свода черепа для выявления одного из патогенетических звеньев этой патологии]. Ультразвуковое исследование половых органов, почек и надпочечников, при необходимости пневмопельвиография и геникография.
6. Электрофизиологические методы исследования.
7. Гинекологическое исследование.
8. Исследование гормонов — ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Э, Т, кортизола в крови, 17-КС в суточной моче.
9. Электроэнцефалография.
10. Определение содержания глюкозы в крови, теста толерантности к глюкозе.
11. Функциональные пробы с глюкокортикоидами.
12. Контроль за артериальным давлением.
13. По показаниям — консультация невропатолога, педиатра, офтальмолога, аллерголога, генетика.

Дифференциальная диагностика. Данный синдром необходимо дифференцировать от различных заболеваний и синдромов, болезни Иценко—Кушинга и кортикостеромы, конституционального экзогенного ожирения.

Эти заболевания имеют много общих симптомов: головная боль, ожирение, гипертензия, стрии, нарушение менструальной функции, повышение в крови уровня АКТГ, увеличение секреции 17-КС и 17-ОКС и др. Однако это сходство внешнее.

- *Болезнь Иценко—Кушинга.* Наблюдается резкое повышение уровня кортиколиберина, АКТГ, кортикостероидов, так как опухоль автономно продуцирует кортикостероиды, также является гипертестостеронемия. При дексаметазоновой пробе происходит достоверное снижение уровня 17-КС и 17-ОКС, снижение уровня АКТГ, кортизола, альдостерона; при гипоталамическом синдроме в отличие от синдрома Иценко—Кушинга ответная реакция нормальная. Также информативна проба с метапироном.

Рентгенологическое исследование черепа, УЗИ и компьютерная томография позволяют установить диагноз кортикотропной аденомы гипофиза.

- *Кортикостерома* — опухоль коры надпочечника. Проявление клинической симптоматики почти такое же, как у гипоталамического синдрома (ожирение, гирсутизм, нарушение менструального цикла, гипоменструальный синдром, трофические и обменные нарушения). Однако высокий показатель кортизола

и андрогенов, нагрузочные пробы с дексаметазоном, данные рентгенографии черепа и УЗИ надпочечников позволяют дифференцировать это заболевание от гипоталамического пубертатного синдрома.

Конституционально-экзогенное ожирение (КЭО). Отличается от гипоталамического синдрома отсутствием гормональной дисрегуляции. Одним из ведущих звеньев в патогенезе ожирения является гиперинсулинемия. Кроме того, при КЭО снижен уровень ПРЛ, менее выражено повышение активности коры надпочечников, угнетена продукция СТГ. При гипоталамическом синдроме отмечается гиперсекреция СТГ, ТТГ, катехоламинов; более высокая гипертензия с кризовыми состояниями, ускоренное половое развитие, высокорослость, стрии, внутричерепная гипертензия — то, что не наблюдается при КЭО. Лечение. С учетом центрального генеза данного синдрома с высоким инфекционным индексом пациенток, ожирения, нарушения менструальной функции, состояния системы ПОЛ и АОЗ нами составлен алгоритм рациональной, преимущественно негормональной терапии, направленной на нормализацию функции подкорковых структур, гипоталамо-гипофизарной системы, снижение массы тела и др.

1. Этиотропная терапия: санация носоглотки, полости рта, при необходимости тонзиллэктомия, лечение ревматизма. При подозрении на энцефалитический процесс — антибиотикотерапия (препараты, легко проникающие через гематоэнцефалический барьер).

2. Патогенетическая терапия: улучшение трофических процессов в гипоталамусе; устранение гипоксии мозга; дегидратационная терапия для снижения внутричерепного давления; рассасывающая и противовоспалительная терапия.

Дегидратационная терапия: тиосульфат натрия внутривенно. Препарат оказывает не только дегидратационное, но и десенсибилизирующее и противовоспалительное действие. Рекомендуются и сульфат магния, уротропин, мочегонные средства — фуросемид (40 мг) в течение 3 дней с перерывом 3—4 дня, всего 3—4 курса; диакarb, триампур. В эти дни назначается калийная диета (абрикосовый сок, курага, инжир, печеный картофель и др.). Кроме того, рекомендуется верошпирон по 100—200 мг в день в течение 20—30 дней. Дегидратационная терапия повторяется через 1—1,5 мес. при наличии выраженного эндокраниоза и признаков повышения интракраниальной гипертензии.

Рассасывающая терапия: бийохинол, биогенные стимуляторы, йодид натрия, электрофорез хлористого кальция по Воробьеву.

Для улучшения трофики мозговых структур (гипоталамуса), памяти и микроциркуляции. Рекомендуются аминокислоты: глутаминовая кислота (по 1 г 2—3 раза в день в течение 1—3 мес), аминалон, церебролизин, ноотропил, кавинтон, пирацетам; препараты, улучша-

ющие память, повышающие устойчивость мозга к гипоксии. Рекомендуется препарат пантогам, снижающий уровень биогенных аминов, нейрогормонов, уменьшающий гипоксию мозга и вегетососудистую дистонию; назначают его по 3 г в сутки в течение 1,5—2 мес. Кроме того, для нормализации биоритма САС рекомендуется препарат L-ДОПА или заменители в микродозах (31—62 мг).

Витаминотерапия: витамины *C*, *B₁*, *B₆*, *E*, фолиевая кислота. Витамин *B₁* принимает участие в регуляции метаболизма эстрогенов, оказывает лютеинизирующее действие (2 мг в день в первой фазе цикла); фолиевая кислота потенцирует действие эстрогенов (по 0,001 г 3 раза в день в первой фазе цикла); витамин *E* участвует в стероидогенезе в яичниках и надпочечниках (по 30—50 мг через день в первой фазе цикла и ежедневно во второй фазе цикла).

При *неврологической симптоматике* и вегетативной дисфункции: психотропные препараты (седуксен, тазепам, рудотель и др.), вегетотропные средства (белласпон, беллоид — по 1 табл. 3 раза в день в течение 2 нед., затем доза постепенно уменьшается).

Необходимо быть осторожным при назначении транквилизаторов, обладающих свойством повышать уровень пролактина. Е.А.Богданова рекомендует дифенин, элениум. Эти препараты снижают одновременно гиперкортицизм, усиливают экскрецию ЛГ, улучшают показатели ЭЭГ.

Больные данной группы нуждаются в душевном покое, для них противопоказаны стрессы. Им рекомендуется физическая активность: утренняя гимнастика, туризм, лыжи, коньки, плавание и др. Противопоказаны участие в спортивных соревнованиях, аэробика. Особое внимание должно быть уделено снижению массы тела (диетотерапия, разгрузочные дни и др.).

Диета при ожирении должна быть субкалорийной. Калорийность ограничивается за счет легкоусвояемых углеводов и жиров животного происхождения при достаточном и даже повышенном количестве белка. В рацион больных необходимо включать липотропные продукты: нежирный сыр, лепешки из отрубей, яблоки, капусту, творог, кефир, растительное масло и продукты, богатые естественными антиоксидантами. Питание — дробное. Методом выбора является разгрузочная диетотерапия. Эффективность диетического лечения повышается при включении лекарственных препаратов, регулирующих нейромедиаторный обмен (дифенин, хлоракон, парлодел) (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997). Такого же мнения придерживаются В.Н.Серов и соавт. (1988), считающие, что применение регуляторов нейромедиаторного обмена позволяет добиться на фоне диеты значительного снижения массы тела без применения анорективных препаратов.

Наряду с диетотерапией необходимо назначать метионин, обладающий липотропным эффектом, — по 0,5 г 3 раза в день в течение 15 дней, кальция пангамат (витамин *B₁₅*), оказывающий влияние на липидный обмен, — по 50 мг 3—4 раза в день в течение 20 дней.

При ожирении III—IV степени, анорексии — фепранон, дезопи-мон по 25 мг 2—3 раза в день в течение 30 дней.

3. Акупунктура, направленная на ликвидацию вегетососудистых расстройств и обменных нарушений (подразд. 3.1).

4. Особое место занимает гормонотерапия. Включать ее необходимо после этиотропной, патогенетической терапии. Назначается заместительная терапия, парлодел при гиперпролактинемии, при необходимости — тиреоидные препараты.

При назначении гормонотерапии для регуляции менструальной функции необходимо исходить из характера ее нарушения. При снижении уровня эстрогенов целесообразна цикловая гормонотерапия, в последующем для регуляции менструальной функции — эстроген-гестагенные препараты, для лечения гирсутизма — препараты ципротерон-ацетат, диане-35, верошпирон и др. (подробное лечение гирсутизма описано в прил. 3).

5. Физические методы лечения. Битемпоральная индуктотермия: непрямая электростимуляция гипоталамо-гипофизарной системы; интраназальный электрофорез витамина B_1 хлористого кальция; трансорбитальный электрофорез йодида калия, лидазы; вибрационный массаж паравертебральной зоны; гальванический воротник по Щербаку с кальцием, витамином B_1 ; общие индифферентные ванны, сероводородные, радоновые.

Рекомендуется санаторно-курортное лечение, включающее радоновые ванны (курорт «Белокуриха» и др.).

Поддерживающая терапия проводится каждые 3—8—12 месяцев до конца периода полового созревания.

В.Ф.Коколина, О.В.Артюкова (1996) рекомендуют индивидуализировать лечение этой патологии; перспективным считают лечение парлоделом (под контролем уровня пролактина), акупунктуру по методике «Су-Джок» с применением мини-игл, магнитных стимуляторов, магнитов.

Хирургическое лечение

Показания:

1. Проявления вторичного ПКЯ и безуспешность консервативной терапии.

2. Рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия. Хирургическому лечению предшествует предварительная терапия, направленная на снижение массы тела и регуляцию нейрообменных процессов (Сметник А.П., 1997).

Противопоказанием для хирургического лечения являются гиперкортицизм и активная форма заболевания.

Проведенная нами комплексная терапия больных с гипоталамическим пубертатным синдромом, направленная на снижение массы тела, нормализацию биоритма симпатoadреналовой системы, — противовоспалительная, дегидратационная — оказала благоприятное воздействие на их общее состояние, что подтверждалось изменением показателей

системы ПОЛ и АОЗ. Нами отмечено снижение максимума медленной вспышки (*H*), подтверждающее снижение интенсивности ПОЛ сывотки крови и снижение светосуммы хемиллюминесценции (*S*) как показателя снижения количества перекисных радикалов, т.е. повышение антиоксидантной защиты. Наряду с положительными общебиологическими сдвигами у больных мы могли отметить благоприятные сдвиги в эндокринном статусе и обменных процессах. В 80% случаев отмечено снижение массы тела и восстановление менструации. В 20% случаев (4 больных) проведенная терапия оказалась малоэффективной, было отмечено некоторое улучшение общего состояния, небольшое снижение массы тела. Эти больные нуждались в повторном обследовании и при необходимости — в повторении комплексной терапии.

С целью профилактики гинекологических заболеваний у женщин, имевших в анамнезе гипоталамический синдром пубертатного периода, с учетом полиэтиологического характера этой патологии мы рекомендуем комплексное лечение продолжительностью до 20 дней и повторение его через 2—3 мес. с включением дозированного лечебного голодания, акупунктурной терапии, лечебной гимнастики, психотерапии. При неэффективности этой терапии больные должны пройти тщательное обследование, включающее электроэнцефалографию, определение содержания пептидных и стероидных гормонов, УЗИ, лапароскопию, определение рецепторов стероидных гормонов в тканях эндометрия и яичников.

Производственные рекомендации. Вследствие значительных соматических и эндокринологических нарушений у этих больных для них противопоказаны профессии, связанные с тяжелым физическим трудом, вынужденной рабочей позой, работой в ночное время, профессия водителя, работа в жарких цехах, шум и вибрация на рабочем месте, работа на химических производствах, в условиях нервно-эмоционального напряжения. Для них возможен интеллектуальный труд, умеренный физический труд. Не противопоказана учеба в средних и высших учебных заведениях.

Прогноз. При комплексной терапии и исключении факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие (стрессы, травмы черепа, инфекция и др.), возможно полное выздоровление либо сохранение отдельных симптомов (ожирение, сосудистые нарушения, ановуляция, бесплодие).

При отсутствии эффекта от активной терапии данной патологии в репродуктивном возрасте может произойти трансформация гипоталамического синдрома в выраженные обменно-эндокринные изменения с нарушением менструально-репродуктивной функции с последующими гиперпластическими процессами в гормонально зависимых органах (матка, молочные железы) либо сформироваться синдром ПКЯ.

Репродуктивная функция женщин, перенесших эту патологию, характеризуется высоким процентом первичного и вторичного бесплодия и невынашиванием беременности.

2.2. Синдром персистирующей галактореи-аменореи, или гиперпролактинемический гипогонадизм функционального генеза

Синдром галактореи-аменореи — сложный симптомокомплекс нейроэндокринных обменных нарушений, проявляющийся нарушением менструальной функции по типу гипоменореи или аменореи, спонтанной галактореей, является одной из причин нейроэндокринного бесплодия. Этот синдром возникает вследствие повышенного уровня пролактина либо (реже) при нормальной концентрации его, но с чрезмерной биологической активностью молекул ПРЛ или же вследствие повышенной чувствительности молочных желез к ПРЛ (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992). Следовательно, клиника может иметь различные варианты.

Например, при повышенном уровне пролактина возможно отсутствие лактореи и аменореи, что объясняется секрецией пролактина с невысоким биологическим эффектом либо отсутствием чувствительности рецепторов молочных желез к ПРЛ; либо при нормальном уровне пролактина возможна лакторея без аменореи вследствие повышенной чувствительности рецепторов молочных желез к кажущейся нормальной концентрации ПРЛ при наличии малых размеров молекул ПРЛ, недоступных определению радиоиммунологическим методом исследования (Пшеничникова Т.П., 1978). При этом автор допускает, что чувствительность рецепторов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (ГГЯС) к подобным молекулам ПРЛ снижена или отсутствует, и поэтому менструальный ритм у таких больных сохраняется, а чувствительность эпителия молочных желез к подобной молекуле ПРЛ сохранена, и этим объясняется наличие лактореи без аменореи.

Следовательно, клиническая картина заболевания не всегда сводится к галакторее-аменорее, так как на фоне гиперпролактинемии возможно отсутствие галактореи вследствие нечувствительности рецепторов молочных желез к пролактину при наличии аменореи и наоборот — лакторея при наличии менструации. Для правильной диагностики этой патологии необходимо знать молекулярное строение ПРЛ, его биологические свойства. И.И.Дедов и В.И.Дедов (1992), предложившие термин СПГА, считают, что он не отражает сущность заболевания, является сугубо описательным. G.M.Besser (1978) рекомендует термин *гиперпролактинемический гипогонадизм* (ГГ).

Различные формы патологической гиперпролактинемии встречаются в общей популяции с частотой 0,4% (Biller В.М. et al, 1999), у женщин — 1:2000, наиболее часто впервые выявленные случаи приходятся на возраст 20—35 лет. Гиперпролактинемия наблюдается у 15—30% женщин со вторичной аменореей и почти у 70% — страдающих бесплодием (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 1985; Овсянникова Т.В., 1990; Вихляева Е.М., 1997; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1998; Сметник В.П., Марченко Л.А., Осипова А.А., 2000; Проскурина И.А., Романцова Т.Н., 2001).

В Японии гиперпролактинемия наблюдается у 17 из каждой 1000 женщин, причем у 50% она гипофизарного происхождения — микро-и макропролактинома; у 50% — симптоматическая вследствие гипотиреоза, синдрома ПКЯ, заболеваний печени, почек, при приеме лекарственных препаратов, вызывающих снижение уровня дофамина (Дедов И.И., Дедов В.И.). Необходимо отметить, что гиперпролактинемия вызывает не только нарушение менструальной и репродуктивной функций, она является патогенетической основой и других патологических состояний. В частности, оказывает негативное влияние на состояние костной системы, обуславливая ускоренную потерю костной ткани, предопределяющую возникновение остеопороза (Гилязутдинов И.А., 1985; Сметник В.П., 1990; Байдак М.М., 1995; Ciccarella E. et al., 1988). M.I. Onslere et al. (1993) считают органом-мишенью для половых стероидов левую лучевую кость в ее дистальном отделе, считающемся наиболее богатым трабекулярным костным веществом.

Все вышеизложенное позволяет нам высказать мнение, что remodelирование костной ткани при пролактиноме либо при функциональной гиперпролактинемии является вторичным признаком подавления функции стероидных гормонов у больных вследствие гиперпролактинемии.

Историческая справка. Впервые синдром персистирующей галактореи был описан почти 150 лет назад (Chiari J., Brown K., Spath J., 1855). Авторы обратили внимание на ассоциацию аменореи-лактореи с маточно-яичниковой атрофией, связанной с родами. R. Frummel (1882) объяснил причину данного синдрома эндокринной несостоятельностью организма, выявил атрофию полового тракта и лакторею. Данная патология получила название *синдром Киари—Фроммеля*. A.P. Forbes и F. Albright (1954) отмечают связь данного синдрома с психической травмой, с приемом лекарственных препаратов (резерпин, аминазин и др.), оказывающих влияние на гипоталамус. Кроме того, у половины наблюдаемых женщин с синдромом аменореи-лактореи названные авторы диагностировали аденомы гипофиза. L. Argonz и B. del Castillo (1953) описали данный синдром при наличии опухоли селлярной и супраселлярной локализации. D. Van Wyk, G. Ross-Hennes (1960) (цит.: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 1985) выявили данную симптоматику при наличии первичного или аутоиммунного гипотиреоза. В последующем Г.А. Мельниченко и Е.И. Марова (1978) описали синдром лактореи и аменореи при гипотиреозе. Они считают, что недостаток тиреоидных гормонов вызывает повышенную секрецию TRG гипоталамусом, который стимулирует не только секрецию ТТГ, но и пролактина. Однако Н.А. Ткаченко и соавт. (1989) считают, что клинически выраженный первичный гипотиреоз не всегда сопровождается гиперпролактинемией, и высказывают мнение, что непосредственной причиной повреждения репродуктивной функции у больных гипотиреозом является не гиперпролактинемия, а нарушение моноаминергической регуляции (дофамин) и секреции люлиберина. Это суждение авторы подтверждают результатами исследования с введением метоклопрамида больным при первичном гипотиреозе с гиперпролактинемией, повышение пролактина в данном случае объясняют относительным снижением дофаминергического контроля лактотропной функции гипофиза.

Этиология и патогенез. Этиология гиперпролактинемического гипогонадизма (ГГ) стала ясна в 70-х годах после открытия пролактина. Установлено, что ключевым звеном в развитии ГГ является дезинтеграция в системе гипоталамус - гипофиз — яичник, обусловленная нарушением тонического ингибирующего контроля секреции пролактина, приводящим к постоянной или транзиторной гиперпролактинемии. Основным пролактинингибирующим фактором является дофамин, рецепторы его являются постсинаптическими и расположены на пролактотрофах гипофиза (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992). Снижение или отсутствие ингибирующего влияния дофамина на секрецию ПРЛ приводит сначала к гиперплазии клеток, секретирующих пролактин, а затем к формированию микро- и макропролактиномы гипофиза. При этом допускается возможность идиопатической функциональной формы ГГ или же развития микропролактиномы, длительно не трансформирующейся в макропролактиному. Имеются и другие факторы, которые участвуют в регуляции секреции ПРЛ. К ним относятся серотонин, НА, холинергические структуры гипоталамуса, эндогенные стероиды, простагландины, тиролиберин, половые стероиды, вазоактивный интестинальный пептид. Последнему приписывают роль пролактолиберина. Этот пептид секретируется в гипоталамусе, в гипофизе; считают, что он влияет на секрецию ПРЛ аутокринным путем. Кроме этих причин И.И.Дедов, В.И.Дедов (1992) допускают возможность симптоматической гиперпролактинемии и связывают ее с лимфоцитарным гипофизитом.

В отечественной литературе в последующем стали известны работы, в которых в числе прочих причин возникновения данного синдрома назывались стрессовая ситуация, длительный прием психотропных препаратов и препаратов фенотиазинового ряда — нейролептиков, наркотических анальгетиков, фенотиазина, бутирофенона, оральных контрацептивов (Серов В.Н., 1978; Гилязутдинова З.Ш. и др., 1982; Герасимов Г.А., Балаболкин М.И., 1986; Wallas R.V. et al., 1985). Все эти препараты при длительном приеме способствуют блокаде дофаминовой трансмиссии и тем самым приводят к уменьшению пролактинингибирующего гормона (ПИГ), что способствует гиперсекреции ПРЛ. Кроме перечисленных фармакопрепаратов и гормонов стимулятором гиперпролактинемии является и мелатонин. Об этом свидетельствуют экспериментальные исследования на животных Е.И.Чазова, В.А.Иса-ченкова (1974), это подтверждается работами И.И.Дедова и Г.А.Мельниченко (1985), Ф.А.Фаттаховой и З.Ш.Гилязутдиновой (1989).

Классификация

Имеются различные классификации СПГА с учетом этиологических и патогенетических факторов, клинических, рентгенологических проявлений (Винчева Г.М., 1987; Дедов И.И., Дедов В.И., 1992; Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., 1999; Проскурина И.А., Романцова Т.И., 2001). Во всех этих классификациях детально представлено

разделение гиперпролактинемического гипогонадизма в зависимости от генеза — функционального и органического. Согласно современной классификации гиперпролактинемического гипогонадизма И.А.Проскурина и Т.И. Романцова к гиперпролактинемическому гипогонадизму относят идиопатическую, симптоматическую, смешанную формы заболевания. В этом руководстве мы представляем гиперпролактинемический гипогонадизм (лакторея-аменорея) лишь функционального генеза.

Лакторея-аменорея функционального генеза

В группу причин, вызывающих гиперпролактинемию данного вида, входят следующие: длительное кормление грудью; стрессовые (психогенные) травмы; длительный прием различных лекарственных и гормональных препаратов; нейроэндокринные заболевания; гипотиреоз; нарушение функции шишковидной железы.

Практически для всех форм лактореи-аменореи характерными являются увеличение секреции пролактина, выделение молока из молочных желез и аменорея или гипоменструальный синдром. Выраженность лактореи оценивается по следующей шкале: единичные капли при сильном надавливании (+), обильные (++) капли и спонтанное отделение молока (+++). Однако в редких случаях возможны два противоположных проявления заболевания. В одном случае лакторея может протекать без аменореи, т.е. развивается при нормальном уровне пролактина; это явление объясняется повышенной чувствительностью цитоплазматических рецепторов молочных желез к пролактину. В другом случае — при повышенном уровне ПРЛ и наличии аменореи может отсутствовать лакторея, что объясняется малой чувствительностью рецепторов молочных желез. З.Ш.Гилязутдинова и Ф.А.Фаттахова (1989) у 87,5% больных с синдромом лактореи-аменореи выявили лакторею, а у остальных (12,5%) при высоких показателях пролактина была агалактия. Синдром лактореи-аменореи сопровождается повышением ПРЛ в сыворотке крови постоянного характера до 2000—2800 мМЕ/мл, что вызывает не только лакторею и аменорею, но и другую симптоматику. При пролактинеме уровень ПРЛ может достигать до 4000 и более мМЕ/мл. Повышенный уровень ПРЛ вызывает увеличение продукции андрогенов и кортикостероидов корой надпочечников, что обуславливает гирсутизм, ожирение и симптомы гиперкортицизма (Зяблицев СВ., Яковлева Э.Б., 1996).

По мнению ряда авторов, доминирующую роль в развитии гиперпролактинемии играет снижение эндогенной продукции дофамина нейронами гипоталамуса, т.е. она обусловлена гипоталамическими нарушениями катехоламинового контроля секреции ПРЛ.

Таким образом, регулятором синтеза ПРЛ гипофизом является ПИТ (пролактинингибирующий гормон) — по действию он аналогичен

дофамину. Однако остается нерешенным вопрос, стимулирует ли дофамин ПИГ или он сам обладает пролактинингибирующим свойством.

Вторичным стимулятором пролактина является тиреолиберин. Оказалось, что после его введения происходит увеличение в гипофизе не только тиреолиберина, но и пролактина. Причем количество тиреолиберина повышается при гипотиреозе.

Следующим, третьим, фактором, вызывающим гиперпролактинемию, являются лекарственные и гормональные препараты, в основном нейролептики, подавляющие гипоталамические нейрогормоны (дофамин). К ним относятся резерпин, галоперидол, хлорпромазин, препараты опия, инсулин, производные фено- и бензотиазинового ряда, церукал, оральные контрацептивы, при длительном их приеме происходит подавление дофамина.

Четвертым патогенетическим фактором гиперпролактинемии являются стрессы и другие психологические факторы, вызывающие нарушение контроля гипоталамических нейрогормонов.

Следовательно, эти патогенетические варианты гиперпролактинемии имеют гипоталамический и гипофизарный характер.

Гипоталамический характер синдрома галактореи-аменореи подтверждается не только биохимическими и радиоиммунологическими показателями, но и клиническими проявлениями: изменением массы тела, слабостью, сонливостью, раздражительностью, плаксивостью, снижением либидо, выпадением волос и т.д. О гипофизарном характере синдрома свидетельствуют гипоменструальный синдром, аменорея, лакторея, бесплодие, так как в результате гиперпролактинемии происходит нарушение стероидогенеза не только в яичниках, но и в надпочечниках. Снижение продукции эстрогенов и прогестерона, увеличение выработки андрогенов усиливают гипоталамо-гипофизарно-яичниковую дисфункцию.

Г.А.Мельниченко (1988), В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович (1995) представляют следующий механизм развития гиперпролактинемического гипогонадизма. Хроническая гиперпролактинемия вызывает снижение чувствительности гипоталамуса к эстрогенам с подавлением синтеза гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), вследствие этого нарушается цикличность выделения гипофизом ЛГ и ФСГ, уменьшаются частота и амплитуда пиков секреции ЛГ. Пролактин, конкурируя с рецепторами гонадотропинов в яичниках, тормозит влияние гонадотропинов (ГТ) на стероидогенез и снижает чувствительность яичников к экзогенным и эндогенным ГТ, что, в свою очередь, приводит к формированию синдрома гипогонадизма с нарушением менструальной и репродуктивной функций женщины.

В литературе подчеркивается значение функциональной активности шишковидной железы в секреции пролактина, в частности гормона мелатонина. При высоких показателях мелатонина наблюдается гиперпролактинемия (Фаттахова Ф.А., 1889; Tharandt L. et al, 1987).

Кроме того, описано влияние шишковидной железы на секрецию пролактина в эксперименте (Чазов Е.И., Исаченков В.А., 1974; Гудошников В.А. и др., 1988; Rao M., Mager T., 1987; Leadem C.A. et al., 1988). При удалении эпифиза авторы наблюдали снижение уровня пролактина, они объясняют это устранением подавляющего действия эпифиза на пролактин-ингибирующий гормон. Мелатонин, подавляя освобождение дофамина, снижает дофаминергическую активность, что приводит к увеличению пролактина (Zisapel N.N. et al., 1986). G.E.Webley, K.P.Webley (1986) изучены и циркадные ритмы продукции пролактина и мелатонина; авторы выявили два подъема уровня пролактина в течение суток: в 6 и 20 ч, причем уровень мелатонина увеличивается через 2—3 ч после вечернего пика пролактина. Оказалось, что характер секреции его не меняется по фазам менструального цикла.

Особый интерес представляют исследования З.Ш.Гилязутдиновой и Ф.А.Фаттаховой (1989), которые выявили взаимосвязь и взаимобусловленность между показателями мелатонина, пролактина и некоторыми нейромедиаторами у данной группы больных. Авторы отмечают, что низкое содержание НА, дофамина сопровождается гиперфункцией эпифиза, т.е. повышением экскреции мелатонина. Это позволило им допустить, что шишковидная железа при этом синдроме играет патогенетическую роль в механизмах развития гиперпролактинемии, обусловленной подавляющим действием мелатонина на симпатoadреналовую систему. При этом не исключают и значение серотонина как стимулятора секреции пролактина. Авторами подтверждается, что серотонин, являясь предшественником мелатонина, при повышенном его уровне способствует гиперпродукции мелатонина.

Высокие показатели мелатонина и пролактина при снижении экскреции норадреналина и дофамина дают основание говорить об ингибирующем действии мелатонина на дофаминергическую систему.

Основными клиническими проявлениями данного синдрома являются: нарушение менструальной функции в 33,6—95% случаев по типу олиго- и опсоменореи, первичной или вторичной аменореи, ановуляции, недостаточности лютеиновой фазы; лакторея в 30—87,5%, гирсутизм в 38—65,6%, бесплодие в 30—65%, сочетание лактореи и бесплодия в 70% случаев (Гилязутдинова З.Ш., Фаттахова Ф.А., 1989; Овсянникова Т.В. и др., 1997; Dalkin AC, Marshall J.C., 1989; Grosignani P.G., Ferrari C, 1990; Vanderpump M.P.J., 1997).

Наряду с вышеописанными патологическими состояниями при гиперпролактинемии у этих больных выявляются синдром ПКЯ, снижение либидо, мастопатия, изменение массы тела и инволютивные изменения половых органов.

Е.Г.Филатова, Г.А.Мельниченко (1983) обнаруживают у этих больных и некоторые нарушения мозговых функций (вегетативную дисфункцию и эмоциональные расстройства, наличие тревожно-депрессивных особенностей личности).

По вышеуказанной классификации к гиперпролактинемическому гипогонадизму функционального генеза относятся идиопатическая, симптоматическая, смешанная формы заболевания.

Считается, что *идиопатическая* гиперпролактинемия является самостоятельной формой этой патологии или, возможно, недиагностированной современными методами органической патологией гипофиза.

К *симптоматической* гиперпролактинемии относятся гиперпролактинемия при первичном гипотиреозе, при синдроме ПКЯ и других заболеваниях.

Гиперпролактинемия при первичном гипотиреозе

Впервые взаимосвязь лактореи и гипотиреоза отметил W.Jackson (1956), который представил случай развития стойкой лактореи у больной после тиреоидэктомии. Автор высказал предположение, что удаление щитовидной железы стимулирует секрецию «лактотропного» гормона. J.Van Wyk и M.Grambach (1960) описали необычный симптомокомплекс у 3 девочек с декомпенсированным первичным гипотиреозом (ПГ), у которых были выявлены макромастия, лакторея, преждевременная менархе и меноррагии. Проведенная заместительная терапия тиреоидными препаратами привела к регрессу признаков преждевременного развития и прекращению лактореи.

Сочетание первичного гипотиреоза с лактореей-аменореей известно в литературе под названием синдрома Ван Вика—Росса—Генеса (1960).

M.Ahmed et al. (1989) показали, что существует два типа гипофизарной гиперплазии — изолированная гиперплазия тиреотрофов и гиперплазия тиреотрофов совместно с лактотрофами. Эти данные указывают на возможность существования двух механизмов ответа гипофиза на ПГ - изолированным повышением секреции ТТГ и сочетанным повышением концентрации ТТГ и ПРЛ.

Классическое объяснение патогенеза гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе впервые дали L.Jacobs et al. (1971). Они выявили сниженный уровень тиреоидных гормонов при ПГ, который по принципу обратной связи приводит к гиперпродукции тиреолиберина, повышающего секрецию не только ТТГ, но и ПРЛ.

Описаны случаи галактореи-аменореи и гипотиреоза с повышением титра антител против тиреоглобулина, что заставляет предполагать аутоиммунный генез заболевания (Edwards C. et al., 1971).

В литературе нет единого мнения о частоте развития гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе. По данным P.Contreras et al. (1981), гиперпролактинемия выявлена у 88% больных со спонтанным и у 33% — с послеоперационным гипотиреозом. S.Franks et al. (1975) считают, что постоянное или транзиторное повышение уровня ПРЛ в крови встречается приблизительно у 57% больных ПГ. Однако K.Katevuo et al. (1985) приводят данные, что гиперпролактинемия

у пациентов с ПГ встречается не более чем в 25% случаев, по утверждению Т.В.Овсянниковой и соавт. (1990), - в 10% случаев. По данным С.G.Semple et al. (1983), L.H.Fish (1988), M.Daniel et al. (1990), гиперпролактинемия может развиваться на фоне легких и даже субклинических форм гипотиреоза.

Данные о частоте развития лактореи при первичном гипотиреозе разноречивы. По мнению A.Boyd et al. (1979), лакторея как симптом ПГ встречается относительно редко, примерно в 5% случаев, а H.Bonnet et al. (1979) считают лакторею частым, но редко выявляемым симптомом ПГ. В.Н.Прилепская и соавт. (1990) выявили лакторею у 64,3% больных со вторичной аменореей и бесплодием при первичном гипотиреозе.

Механизм повышения ПРЛ в крови на фоне дефицита тиреоидных гормонов В.В.Потин и соавт. (1989), В.А.Олейник и соавт. (1996) объясняют повышенной чувствительностью периферических тканей даже к незначительной гиперпролактинемии. В этих условиях, по мнению авторов, происходит нарушение обмена биогенных аминов в гипоталамусе, что приводит к снижению уровня ГнРГ, т.е. к нарушению цикличности выделения гонадотропинов, с последующим нарушением менструальной (вплоть до аменореи) и репродуктивной функций — к бесплодию.

Клиническая картина синдрома лактореи-аменореи при ПГ характеризуется симптомами гипотиреоза и гиперпролактинемии, выраженность которых зависит от степени тиреоидной недостаточности, длительности и уровня повышения ПРЛ. При данном синдроме резко снижается содержание гормонов щитовидной железы (тироксин ниже 60 нмоль/л, трийодтиронин ниже 12 нмоль/л при повышении уровня ПРЛ более 610 мМЕ/мл), и вследствие недостаточности тиреоидных гормонов наблюдается гипотиреоидный статус (Зяблицев С.В., Яковлева Э.Б., 1996).

Гиперпролактинемия при синдроме поликистозных яичников (ПКЯ)

Гиперпролактинемия довольно часто сочетается с синдромом ПКЯ, проявляется нарушением менструальной и репродуктивной функций, метаболическими нарушениями, гирсутизмом, хронической ановуляцией и бесплодием.

E. del Pozo (1980) обнаружил гиперпролактинемию при синдроме ПКЯ у 28%, ААПишулин (1978) - у 65% больных. По данным Т.В.Овсянниковой и соавт. (1990), сочетание этих процессов встречается в 20% случаев, по данным зарубежных авторов, — в пределах от 9 до 43% (Corenblum B., T aylor P.J., 1982; Luciano A.A. et al., 1984). N.Врасего и H.AZacur (2001) выявили повышение уровня ПРЛ на ранних стадиях синдрома ПКЯ.

Патогенез гиперпролактинемии при ПКЯ, по мнению E. del Pozo, объясняется возможным избытком эстрогенов, в первую очередь

эстрогена, а также нарушением синтеза надпочечниковых андрогенов. В отличие от истинного синдрома первичного гиперпролактинемического гипогонадизма, при ПКЯ не отмечается нарушения дофаминергического контроля выделения ПРЛ. По его данным, избыточная секреция пролактина приводит к нарушению яичникового и надпочечникового стероидогенеза, однако не является первичной причиной ПКЯ.

По данным О.А.Атаниязовой и соавт. (1990), вторичная олигоменорея, лакторея и нейроэндокринно-обменные изменения характерны для больных с сочетанием синдрома ПКЯ и гиперпролактинемии в отличие от больных с первичной формой ПКЯ. Для больных с первичной формой ПКЯ характерны более высокая концентрация в плазме ЛГ и тестостерона, нормальный уровень ПРЛ. Все это позволяет отнести ПКЯ с гиперпролактинемией к вторичной форме ПКЯ, т.е. синдрому ПКЯ. Незначительная эффективность хирургического лечения подтверждает предположение о вторичном характере изменений в яичниках.

Смешанная форма гиперпролактинемии

К этой форме относится гиперпролактинемия вследствие приема лекарственных препаратов при заболеваниях печени и др.

Особое место в возникновении вторичной (симптоматической) гиперпролактинемии занимает прием лекарственных препаратов. Среди медикаментов, вызывающих нарушение регуляции уровня ПРЛ в крови, выделяют следующие: эстрогенные препараты, в том числе и оральные контрацептивы; лекарственные средства, нарушающие дофаминергическую иннервацию, в частности препараты раувольфин (резерпин, раунатин), гипотензивные препараты (метилдофа, альдомет, допегит), антидепрессанты (амитриптилин), нейролептики (галоперидол, пимозид, сульпирид, рисперидон, клозапин, зипразидон), противорвотные средства (метоклопрамид, церукал, реглан), седативные препараты, наркотические анальгетики (морфин) и вещества (кокаин) (Alvares-Tutor E. et al., 1999; Goodnick P.J. et al., 2001; Markianos M. et al., 1998; Ros L.T., 2001; Smith S. et al., 2002). Эти вещества вызывают истощение запасов дофамина в ЦНС, нарушают обмен биогенных аминов в гипоталамусе, индуцируют синтез пролактина лактотрофами гипофиза с последующим проявлением клиники гиперпролактинемии.

Гиперпролактинемия при заболеваниях печени связывают с нарушением метаболизма эстрогенов и биогенных аминов, при хронической печеночной недостаточности — с развитием толерантности лактотропных клеток к дофамину и снижением клиренса гормона при гемодинамике.

Патогенетическая роль ПРЛ в сложных нарушениях гормональной регуляции при миоме матки не определена. Тем не менее следует полагать, что гиперпролактинемия, вызывая лютеиновую

недостаточность, поддерживает абсолютную или относительную гиперэстрогению, стимулирующую очаговую гиперплазию мезенхимальных элементов миометрия (Трубникова Л.И., 1984). В то же время эстрогенпродуцирующие опухоли могут вызывать вторичную гиперпролактинемию.

В литературе описаны семейные формы гиперпролактинемии (Шимке Р.Н., 1981; Созанский А.М. и др., 1986). Последние допускают роль соответствующих сегментов хромосом в генезе лактореи.

Диагностика. В диагностике синдрома галактореи-аменореи помогает следующее.

1. Полный анамнез: информация о перенесенных и имеющихся в настоящее время заболеваниях, длительности приема лекарственных препаратов (нейролептики), гормонов, о производственной вредности, психологических и других стрессовых ситуациях и т.д. Выяснение этих вопросов способствует установлению причины возникновения данного синдрома и проведению патогенетической терапии. Кроме того, необходимо обратить внимание на генеалогический анамнез. В литературе описаны семейные формы данного синдрома.

2. Изучение общего статуса больных. У больных данной категории могут проявляться некоторые характерные признаки в зависимости от генеза заболевания. Если синдром обусловлен длительным кормлением грудью или приемом психотропных препаратов, нейролептиков, т.е. имеются гипоталамические нарушения, то могут быть увеличение или снижение массы тела, определенные проявления вегетососудистого статуса. Иногда выявляются стрии белого цвета, возможен небольшой гирсутизм. Молочные железы крупные, отмечается выделение молока.

Если причиной заболевания является гипотиреоз, то характерен гипотиреоидный тип: у пациенток бледные, суховатые, несколько отечные кожные покровы, отечные веки, утолщенные, несколько выпяченные губы, сиплый голос, замедленная речь, жалобы на общую слабость, сухость кожи, зябкость; отмечаются аменорея, лакторея и бесплодие. У некоторых пациенток общий статус может быть без особенностей. Тоны сердца приглушены, некоторая брадикардия. Процесс протекает по типу гипотиреоидной энцефалопатии. Соответствующие данные ЭКГ: низковольтная, ишемические метаболические изменения миокарда; ЭЭГ: сдвиги основного ритма в сторону низких частот. *Лабораторные данные* позволяют поставить окончательный диагноз и определить генез синдрома. Характерны показатели: холестерин — 8,6 ммоль/л (норма — 3,1-6,2); йод, связанный с белком, - до 0,237 мкмоль/л (норма — 0,24-0,55); общий тироксин - 12,87—19,4 нмоль/л (норма — 65—129); трийодтиронин — 5,2 пмоль/л (норма — 3,54-102); тиреотропин - 0,038 мМЕ/л (норма - 0,002-0,0037); пролактин - 165 нг/л (норма - 5—30).

При гиперпролактинемии в связи с опухолью гипофиза (пролактинома) у больных появляются периодические головные боли, при

далеко зашедшем течении — нарушения зрения. При осмотре окулистом находят сужение латеральных полей или остроты зрения, бледность соска зрительного нерва — в зависимости от характера распространения опухолевого процесса. На обзорном снимке черепа — анатомические изменения турецкого седла (изменение формы, размеров, деструкция и т.д.). Для исключения опухоли гипофиза, особенно микропролактиномы, рекомендуется магнитно-резонансная томография.

3. Гинекологический статус при синдроме галактореи-аменореи определяется длительностью заболевания. Для него характерна гипоплазия внутренних половых органов различной степени. При необходимости проводят пневмопельвиографию, УЗИ, лапароскопию.

4. Обзорный снимок черепа считается обязательным для исключения опухоли гипофиза и других отделов мозга, для подтверждения гиперпролактинемического синдрома функционального генеза. На краниограмме больных нами отмечены следующие изменения: наличие эндокраниоза, признаки эндокринопатии у некоторых больных, кальцификация шишковидной железы. Эндокраниоз проявлялся гиперостозом внутренней пластинки лобной кости, склерозированием венечного шва у подростков, иногда обызвествлением в области турецкого седла, признаками повышения внутричерепного давления и др. У больных с синдромом галактореи-аменореи в 56,7% случаев имелись симптомы эндокраниоза, в 40% - внутричерепной гипертензии, в 20% — эндокринопатии. Представляет интерес обнаружение в этой группе больных обызвествление шишковидной железы лишь у 10% из них — в отличие от группы здоровых женщин репродуктивного возраста, у которых оно достигает 47,6%.

Уменьшение частоты обызвествления шишковидной железы при данном синдроме ФАФаттахова, З.Ш.Гилязутдинова (1989) объясняют гиперпролактинемией. J.A.Schlicht et al. (1983), A.Klibanski, S.L.Graenspan (1986) установили уменьшение минерального состава костей при гиперпролактинемии и воздействие пролактина непосредственно на костную ткань. Подтверждением этого служат исследования Ф.З.Миндубаевой и соавт. (1985), которые определили связь между микроэлементами и гормонами, регулирующими кальциевый обмен, т.е. паратгормоном и тиреокальцитонином.

Известно, что эстрогены относятся к антагонистам паратиреоидного гормона, подавляют чувствительность костной ткани, тем самым предупреждают ее потерю (Gorill M.J., Marschal J.R., 1986). Об этом свидетельствует то, что у больных с синдромом галактореи-аменореи низкая эстрогенная насыщенность организма. Значит, антагонистическое действие их на паратгормон должно быть ослаблено. Торможение физиологического процесса кальцификации шишковидной железы при гиперпролактинемии, по-видимому, в последующем приводит к формированию гиперфункции шишковидной железы, что вызывает более выраженные нарушения эндокринного статуса этих больных (Гилязутдинова З.Ш., Фаттахова Ф.А., 1989).

У больных с признаками внутричерепной гипертензии и синдрома «пустого» турецкого седла И.И. Дедов, В.И. Дедов (1992) отмечают непостоянную галакторею (у 46%) и бесплодие (лишь у 21%). Преимущественно у этих больных наблюдаются склонность к отечности, беловатые стрии, частые головные боли и ряд неспецифических жалоб. При динамическом наблюдении исключалось формирование аденомы.

5. Тесты функциональной диагностики (базальная температура, кольпоцитология, цервикальное число).

Базальная температура у больных с синдромом галактореи-аменореи, по нашим данным, была монофазной в 93,8% случаев и гипертермической — в 6,2%. S.Geller (1961) подобную температуру объясняет высокой чувствительностью гипоталамического центра терморегуляции, что подтверждается и данными К.И.Жиркина (1980). Мы также склонны связывать гипертермическую базальную температуру с гипоталамическими нарушениями, особенно у больных, в анамнезе которых есть указание на инфекционные заболевания, хроническую интоксикацию и обменные нарушения.

Кольпоцитология. Характерен гипозэстрогенный тип мазка у 90% больных и более; при длительном течении процесса — атрофический, т.е. низкие степени пролиферации эпителия. Индекс созревания — 0/100/0 или 0/90/0. ЭИ (эозинофильный индекс) и КПИ (кариопикнотический индекс) не превышают 5—10% или соответствуют нулю.

Цервикальное число обычно колеблется в пределах от 0,6 до 1,4 балла, что свидетельствует о значительной эстрогенной недостаточности.

6. Исследование стероидных гормонов. Показатели эстрогенов, прогестерона обычно снижены.

7. Исследование функционального состояния коры надпочечников (17-КС, 17-ОКС). Экскреция 17-КС чаще несколько снижена, составляет 28,8—14,21 мкмоль/сут.; 17-ОКС обычно в пределах нормы (суммарные 3,61—12,48 мкмоль, свободные — 0,11—0,47 мкмоль/сут.). Уровень дегидроэпиандростерона у большинства больных несколько повышен (3,467—11,06 мкмоль/сут.). По данным Ф.А.Фаттахова (1989), у больных с некоторым повышением показателей 17-КС и дегидроэпиандростерона клинически отмечается гирсутизм. Автору не удалось определить каких-либо закономерностей между показателями пролактина и экскрецией стероидных гормонов коры надпочечников. При изучении взаимосвязи показателей функции коры надпочечников, мелатонина и пролактина также не выявлены определенные закономерности. Автор допускает, что такой результат обусловлен разнонаправленным влиянием мелатонина и пролактина на систему гипофиз — кора надпочечников. Однако имеются работы экспериментального характера, в которых установлено подавляющее действие эпифиза на эту систему (Косых В.А и др., 1987).

8. Исследование гипофизарных гормонов (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ). Показатели первых двух гормонов обычно снижены [ФСГ в пределах

ранней фолликулиновой фазы цикла составляет 20—28 мкг/сут. (Коренева Г.П., Шикаева Ф.В., 1981)]. Уровень пролактина повышен, тиреотропина — в пределах нормы.

9. Исследование функционального состояния щитовидной железы имеет большое значение у больных с синдромом галактореи-аменореи для выяснения его генеза, изучения поглощения щитовидной железой ^{131}J . Снижение показателей тиреоидных гормонов приводит к повышенной секреции гипоталамического эндогенного тиреолиберина, который оказывает стимулирующее воздействие на секрецию пролактина. Характер поражения щитовидной железы при этом синдроме окончательно не выяснен, предполагается аутоиммунный генез тиреопатии.

В литературе имеются сведения о функциональных взаимоотношениях тиреотропных, тиреоидных гормонов и пролактина. Считается, что при гиперпролактинемии имеет место дисфункция щитовидной железы (Прилепская В.Н., Лобова Т.А., 1991; Шикаева Ф.В., Коренева Г.П., 1987, и др.).

Таким образом, для выяснения патогенеза, определения диагноза синдрома галактореи-аменореи функционального генеза требуются применение ряда методов исследования и соответствующая интерпретация полученных данных для правильного выбора патогенетической терапии.

Лечение. Лечение гиперпролактинемического гипогонадизма должно строиться с учетом патогенеза, клинического течения, показателей лабораторных исследований.

Общеизвестно, что основным патогенетическим методом лечения синдрома галактореи-аменореи, независимо от причины, являются агонисты дофамина (бромкриптин, парлодел, норпролак, каберголин и др.). (Структурно-биохимические данные, показания и дозы в зависимости от заболевания представлены в прил. 3.)

Эти препараты оказывают как дофамин-, так и антисеротонинергическое действие. Назначают по 2,5 мг 2 раза в день, в течение 3—4—6 мес, при отсутствии эффекта — дополнительно мексамин по 50 мг 3 раза в день, при наличии менструации — с 5-го по 25-й день цикла, при аменорее — с любого дня в течение 3 нед. Контроль за менограммой, состоянием молочных желез (выделение молока), уровнем пролактина, при необходимости — исследование показателей мелатонина.

1. Если причиной развития гиперпролактинемии служит прием психотропных и гормональных препаратов, то прежде всего необходима отмена или значительное уменьшение их дозы.

2. Если заболевание обусловлено психическими травмами, то целесообразно на фоне приема успокаивающих лекарственных средств (микстуры Кватера, Павлова, настой валерианы и другие седативные средства) проводить психотерапию, центральную электроаналгезию (аппарат ЛЭНАР), воздействующие на гипоталамус, или применить индивидуально подобранный комплекс акупунктуры.

3. Если причиной развития этого синдрома является гипотиреоз, то рекомендуется заместительная терапия тиреоидными гормонами на фоне препаратов агонистов дофамина (парлодел, норпролак, достинекс). Тиреоидные гормоны в данной ситуации, с одной стороны, являются патогенетически обусловленными и направлены на снижение секреции пролактина вследствие блокады тиролиберина с последующим уменьшением количества тиреотропного гормона гипофиза и пролактина и восстановлением гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений. С другой — повышается функциональная активность щитовидной железы, т.е. данная терапия направлена на лечение основного заболевания — гипотиреоза. Дозы этих гормонов должны быть подобраны эндокринологом в зависимости от показателей поглощения ^{131}J щитовидной железой, клинического течения процесса. При отсутствии эндокринолога можно назначать комбинированную терапию — тиреоидин с парлоделом: парлодел 2,5 мг — 2 раза в день, тиреоидин по 0,05 г/сут. с ежемесячным увеличением дозы на 0,025-0,05 г/сут. Продолжительность лечения — 3—6 мес.

4. Если синдром ПКЯ сочетается с гиперпролактинемией, предварительно рекомендуется консервативное лечение — гормональная, дофаминергическая, физио- и акупунктурная терапия, направленная на регуляцию менструальной функции и стимуляцию овуляции; при их неэффективности рекомендуется проведение эндоскопической плоскостной резекции или термокаутеризации яичников с последующим назначением агонистов дофамина.

5. При сочетании лактореи-аменореи с гиперфункцией шишковидной железы целесообразен мексамин вместе с парлоделом или предварительно только мексамин 2—3 цикла с последующим исследованием уровня ПРЛ для решения вопроса о необходимости назначения парлодела. Применение парлодела у больных лактореей и аменореей также приводило к снижению показателей не только пролактина в сыворотке крови, но и уровня экскреции мелатонина. Однако, несмотря на прием суточной дозы парлодела до 7,5 мг в течение месяца, уровень пролактина оставался выше, чем у здоровых женщин. Показатели мелатонина под влиянием парлодела также не достигли значений, выявленных у здоровых женщин. Продолжительный прием парлодела и других антагонистов дофамина, а также норадреналина и серотонина у ряда больных позволял снизить экскрецию мелатонина до уровня здоровых женщин — (16,553+4,179) нмоль/сут. с последующей нормализацией уровня пролактина. Эти лабораторные показатели являлись свидетельством положительных результатов, т.е. восстановления менструальной функции.

Следовательно, эффективность лечения синдрома галактореи-аменореи парлоделом основывается на активизации медиаторного звена САС при одновременном снижении экскреции мелатонина и уровня пролактина.

В случаях частичного эффекта лечения парлоделом и сохранения высоких показателей пролактина и мелатонина нами применялся мексамин — как патогенетически обоснованный препарат, действие которого направлено на снижение гиперфункции шишковидной железы. При этом одновременно происходило снижение количества мелатонина и пролактина. Подобное комплексное лечение синдрома галактореи-аменореи привело к восстановлению репродуктивной функции у 76% больных. (Информация о мексамине приводится в прил. 3.)

G.Dupont, G.Paulson (1989) описывают 2 препарата с ингибирующей активностью по отношению к пролактину — это леводопа и производные алкалоидов спорыньи. Леводопа увеличивает активность пролактинингибирующего фактора в гипоталамусе (дофамин), второй препарат прямо воздействует на клетки передней доли гипофиза.

В.Н.Кулаковым и соавт. (1989) получены хорошие результаты (до 85%) применения аналогов рилизинг-гормона в тормозящем и стимулирующем режимах при гиперпролактинемии и аменорее.

При любом методе лечения больные в последующем нуждаются в динамической краниографии (один раз в 12 мес.) и контроле за показателями пролактина. При уровне пролактина выше 1000 МЕ/мл и неэффективности проводимой терапии необходимо использование МРТ для исключения пролактиномы.

Бромкриптин, парлодел, норпролак, каберголин и другие агонисты дофамина

В 1971 г. было установлено, что бромкриптин, используемый для лечения болезни Паркинсона, существенно подавляет секрецию ПРЛ. С этого момента началась золотая эра в лечении галактореи-аменореи (гиперпролактинемии).

Различают агонисты дофамина трех поколений (Олейник В.А., Эпштейн Е.В., 1996). Первое поколение — эргот и его производные (бромкриптин, парлодел, лизурид, перголид, лисенил). Второе поколение — неэрготсодержащие дофаминомиметики (норпролак). Третье поколение - дофаминергический дериват эрголина — каберголин (достинекс).

Л.А.Марченко и А.А.Осипова (1998) представляют сравнительную характеристику препаратов трех поколений.

	Парлодел	Норпролак	Достинекс
Фирма-производитель	(Novartis)	(Novartis)	(Pharmacia&Upjohn)
Структура	эргот.	неэргот.	эргот.
Период полураспада	4ч	12ч	65 ч
Частота приема	2 раза в день	1 раз в день	1-2 раза в неделю
Потенция	+	+	++
Побочные реакции	+++	++	+

Биологический эффект аналогов дофамина основан на связывании их со специфическими дофаминергическими D_2 -рецепторами на поверхности лактотрофов гипофиза, что приводит к снижению уровня цАМФ и внутриклеточного кальция. Аналоги дофамина, воздействуя на клеточный синтез ДНК, подавляют рост опухоли, приводя к ее сморщиванию, выполняют роль ингибитора митоза клетки (Dalkin A.S. et al., 1989; Gunartne M., 1993). Таким образом, происходит торможение секреции ПРЛ, а также снижение транскрипции гена ПРЛ и синтеза ПРЛ (медленный эффект наблюдается через несколько дней) (Conner P., Fried G., 1998; Bevan J.S. et al., 1999). При длительном применении агонистов дофамина отмечается протеолитическое расщепление пролактина, что, в свою очередь, вызывает периваскулярный фиброз и парциальный некроз клеток (Grosignani P.G., Ferrari C, 1990; Bevan J.S. et al., 1999).

Идентифицированы несколько подтипов дофаминергических D_1 и D_2 -рецепторов в ЦНС (Балаболкин М.И., 1998; Дзеранова Л.К., 1999). Каждый дофаминергический препарат обладает сродством с определенными подтипами рецепторов, в связи с чем оказывает индивидуальное действие на эндокринную, центральную нервную и сердечно-сосудистую системы (Piscitelli G. et al., 1993).

Парлодел. Парлодел имеет синонимы: Bromcriptinum mesilat, Pravidel. Бромкриптин — полусинтетическое производное алкалоида спорыньи — эргокриптина. Наиболее распространенный аналог дофамина первого поколения, неспецифический агонист D_2 -рецепторов, так как является стимулятором дофамина, повышает количество пролактинингибирующего гормона, тем самым подавляет секрецию гормонов передней доли гипофиза — пролактина, соматотропина, причем избирательно подавляет секрецию пролактина без воздействия на другие гормоны передней доли гипофиза, если они находятся в пределах нормы. При повышенном уровне гормона роста (соматотропного гормона) у больных акромегалией бромкриптин через стимуляцию допаминовых рецепторов снижает его уровень.

До настоящего времени бромкриптин остается «золотым стандартом» в лечении гиперпролактинемии. Эффективность восстановления репродуктивной функции при лечении бромкриптином у пациенток с гиперпролактинемией различного генеза составляет около 80-85% (Гилязутдинов И.А., 1990, 1998; Овсянникова Т.В., 1997; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1999).

Парлодел как специфический ингибитор секреции пролактина может применяться для предупреждения или подавления физиологической лактации, лечения патологических состояний, вызванных гиперсекрецией пролактина. При аменорее и (или) ановуляторных менструальных циклах (сопровождающихся или не сопровождающихся галактореей) парлодел может применяться с целью восстановления менструального цикла и овуляции. Парлодел восстанавливает

уровень лютеинизирующего гормона, тем самым уменьшая выраженную клинику синдрома ПКЯ.

Парлодел оказывает благоприятное воздействие при доброкачественных процессах молочных желез, устраняя дисбаланс между прогестероном и эстрогенами, уменьшает болевой симптом. У больных мастопатией при повышенном уровне пролактина уменьшает секрецию этого гормона. Парлодел прекращает рост или уменьшает размеры пролактином (пролактинсекретирующей аденомы). Кроме того, оказывает благоприятное воздействие при пролактинзависимом мужском гипогонадизме, олигоспермии, потере либидо, импотенции, болезни Паркинсона и акромегалии.

Перечень заболеваний, требующих применения *парлодела*:

1. Галакторея-аменорея функционального генеза. Прием препарата по 2,5—5 мг в день в течение 3—4 мес.

2. Галакторея-аменорея, связанная с гипотиреозом. Парлодел назначается по 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с тиреоидином по 0,05 г/сут. Продолжительность лечения до 6 мес. (Ткаченко Н.Н. и др., 1989).

3. Синдром ПКЯ - при отсутствии ответной реакции на стимуляцию кломифеном и при гиперпролактинемии.

4. Галакторея без аменореи [по 1 табл. 2 раза в день в течение 1 мес., затем по 1,25 мг (1/2 табл.) 2 раза в день в течение 1 мес].

5. Бесплодие вследствие гиперпролактинемии. Рекомендуются непрерывный прием в течение 6 мес, начиная с 2,5 мг до 10 мг в сутки. Существуют и другие формы назначения парлодела при бесплодии. Рекомендуются прием 2,5 мг 2 раза в день в течение 3 нед., затем по 1,25 мг 2 раза в день в течение 4 нед.

6. Недостаточность 2-й фазы цикла — лютеиновая недостаточность (синдром НЛФ) и относительное повышение пролактина. Парлодел назначается в 1-й фазе цикла (с 5-го до 2-го дня подъема базальной температуры) в сочетании с кломифеном с 5-го по 9-й день цикла по 50, 100 и 150 мг с последовательным повышением дозы каждый месяц; во 2-й фазе прогестерон 1% — 1 мл 6—8 раз либо норколут с 16-го по 25-й день цикла по 1 табл. 2 раза в день.

7. Нарушение менструальной функции вследствие гиперпролактинемии. Прием препарата следует начинать с 2,5—5 мг в день, повышая дозу до 7,5—10 мг в сутки с длительностью лечения 5—6 мес (Мануйлова И.М., Сотникова Е.И., 1984). Обязательный контроль МРТ для исключения опухоли гипофиза.

При положительном эффекте, т.е. восстановлении менструации, — дальнейший прием препарата с 5-го дня цикла до 2-го дня подъема повышения базальной температуры по 5 мг в день в течение 2 менструальных циклов.

В.Н.Прилепская и соавт. (1991) рекомендуют при аменорее вследствие функциональной гиперпролактинемии парлодел до 5 мг в течение 6 мес под контролем уровня пролактина в крови. Авторы

отметили, что лечение парлоделом больных с гиперпролактиновой аменореей не только приводит к восстановлению у них менструальной и репродуктивной функций, но и оказывает благоприятное воздействие на состояние молочных желез при различных формах мастопатии.

По данным международного опыта по применению парлодела (1984) при нарушениях менструального цикла и бесплодии, связанных с увеличением пролактина крови, положительный результат отмечен примерно в 80% случаев.

8. Аменорея, олигоменорея (сопровождающаяся и не сопровождающаяся галактореей).

9. Гиперпролактинемические нарушения, вызванные лекарственными средствами (прием психотропных или антигипертензивных препаратов).

10. Пролактинзависимое женское бесплодие: при синдроме ПКЯ, ановуляторных циклах (дополнительно к кломифену).

11. Предменструальный синдром с нагрубанием молочных желез. Схема лечения: 1/2 табл. в день с 14-го дня цикла с постепенным увеличением дозы до 1 табл. 2 раза в день (5 мг) до появления менструации.

12. Для подавления лактации после родов и при угрозе послеродового мастита и маститах. Одна или две разовые дозы снимают послеродовое нагрубание молочных желез без подавления лактации. Препарат может быть применен по 1 табл. 2 раза в день в течение 14 дней.

13. Мастопатия, масталгия и макромастия и другие формы незлокачественных заболеваний молочных желез. Назначается в течение 3 дней по 7,5 мг, затем 11 дней по 5 мг. В дальнейшем с целью профилактики рецидива по 2,5 мг в течение 6 мес. (Петере Ф., 1984). В.Н.Прилепская и соавт. (1991) рекомендуют при этих процессах назначение парлодела по 5 мг в течение 6 мес. под контролем уровня пролактина. Подобная терапия, по данным авторов, способствует нормализации состояния молочных желез у больных с фиброзно-кистозной мастопатией и ее исчезновению.

Влияние парлодела при этих процессах связывают со снижением блокирующего действия пролактина на молочные железы и повышением числа и активности рецепторов эстрадиола в клетках тканей молочных желез.

14. Микро- и макроаденомы (пролактинома). Прием препарата рекомендуют в дозе от 5 до 12,5 мг в сутки. При малой эффективности суточная доза препарата может быть увеличена до 30 мг. При микроаденомах (диаметр опухоли до 10 мм) рекомендуется до 7,5 мг (по 1 табл. 3 раза в день), макроаденомах, когда опухоль более 10 мм или заполняет полость клиновидной пазухи и проникает в супраселлярную область, при быстром ограничении полей зрения и роста уровня пролактина в крови свыше 250 нг/мл рекомендуется хирургическое лечение. При этом парлодел применяется в предоперационной

подготовке для уменьшения объема опухоли и облегчения ее удаления. Кроме того, в послеоперационном лечении, если уровень пролактина остается повышенным.

У пациенток с аденомой гипофиза могут наблюдаться признаки гипопитуитаризма вследствие сдавления или разрушения ткани гипофиза, у этих больных необходимо проводить полную оценку состояния гипофиза и соответствующую заместительную терапию. При вторичной надпочечниковой недостаточности рекомендуется проведение заместительной терапии кортикостероидами.

15. При невозможности определения уровня пролактина и явной клинике гиперпролактинемии можно попробовать парлодел в течение 2—3 мес. в дозе не более 1 табл. 2 раза в день.

Длительность лечения парлоделом определяется контролем за лактореей, показателем пролактина крови, восстановлением менструации, данными краниографии, компьютерной томографии и других методов исследования.

При назначении этого препарата больным при отсутствии гиперпролактинемии доза препарата должна быть наименьшая, чтобы избежать снижения пролактина ниже нормального уровня, что может привести к снижению функции желтого тела. Таким пациенткам следует определять уровень пролактина в плазме крови во 2-й фазе цикла. Низкая концентрация приводит к уменьшению прогестерона в лютеиновой фазе цикла, что объясняется ролью пролактина в активации энзима-Р-ол-стероиддегидрогеназы, который участвует в нормальном синтезе прогестерона (Kauppala A. et al., 1988). При снижении показателей пролактина ниже нормы в процессе лечения необходимо назначать церукал.

Неселективность действия бромкриптина, обусловленная антагонистическим действием на D_2 , α_1 -адрено- и серотониновые рецепторы, у 10—70% пациенток может дать ряд побочных эффектов, таких как сонливость, тошнота, сухость во рту, рефлюкс-эзофагит, головная боль, ортостатический коллапс, головокружение, рвота, запоры, боли в эпигастрии, насморк (Molitch M.E., 1992; Piscitelli G. et al., 1993; Но К.У., Thorner M.O., 1988; Dalkin A.C., Marshall J.C., 1989). При повышении дозы препарата возможны психические нарушения в виде спутанности сознания, психомоторного возбуждения, галлюцинаций.

Противопоказания: гипотония, недавно перенесенный инфаркт миокарда, выраженные нарушения ритма сердца, спастические состояния периферических сосудов, заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенные процессы) и психические болезни, гестозы беременности, гипертония в родах и в раннем послеродовом периоде, гиперчувствительность к парлоделу или другим алкалоидам спорыньи. Необходимо соблюдать осторожность при приеме препарата во время вождения транспортных средств, так как он может вызвать гипотонию.

При лечении парлоделом должны быть учтены следующие моменты.

1. Лечение парлоделом необходимо начинать с малых доз: 1-й день — 1,25 мг (1/2 табл.) на ночь после еды; 2-й день — по 1,25 мг 3 раза в день; 3-й день — по 1 табл. 2 раза в день. Затем подбирается доза в соответствии с заболеванием. При появлении тошноты, рвоты на ранних стадиях лечения рекомендуется антагонист периферических допаминовых рецепторов, в частности домперидол, — за 1 ч до приема парлодела в течение нескольких дней.

2. Больных следует предупреждать о возможных осложнениях.

3. При лечении парлоделом не допускается применение пероральных контрацептивов и не рекомендуется одновременное назначение ингибиторов MAO. При появлении побочных действий препарата при приеме *per os* его можно назначать трансвагинально.

Трансвагинальное назначение препарата исключает побочные действия препарата. Практически полностью он адсорбируется слизистой оболочкой влагалища, но возможно раздражение слизистой оболочки влагалища (Jassoni V.M., Raffelli R. et al., 1992; Philosophie R. et al., 1991; Sarapura V, Schalaff W., 1993; Speroff L. et al., 1994; Carransa-Lira S. et al., 1999).

Получены сведения об эффективности препарата при эндоназальном введении (Cicinelli E. et al., 1996).

В процессе лечения пролактиномы беременность нежелательна. Хотя в литературе есть сведения о том, что парлодел не оказывает неблагоприятного влияния на беременность, все же желательно отменить его после зачатия. Парлодел не нарушает послеродовой инволюции матки и не увеличивает риска тромбообразования.

При прогрессировании беременности у больных с пролактиномой необходимо наблюдение за размерами турецкого седла. При появлении осложнений (головная боль, выпадение полей зрения), обусловленных пролактиномой, рекомендуется назначение парлодела и во время беременности.

При передозировке парлодела для купирования рвоты, гипотензии, галлюцинации и других осложнений рекомендуют метоклопрамид.

Лекарственное взаимодействие. Одновременный прием эритромицина, джозамицина и других макролидных антибиотиков или октреотида может повышать концентрацию бромкриптина в плазме.

Переносимость парлодела может ухудшаться при приеме этанола (алкоголя).

Все женщины, получающие парлодел более 6 мес, должны проходить медосмотр 2 раза в год после наступления менопаузы. Обследование, кроме анамнеза, осмотра, должно включать цитологию эндометрия.

Перголид обладает продолжительным действием и лучшей переносимостью по сравнению с бромкриптином, но его назначение

ограничивается на основе экспериментальных данных о развитии опухоли в матке.

Метерголин обладает антисеротониновым действием и применяется лишь при идиопатической гиперпролактинемии (Мохорт Т.В., Дашкова И.В., 1997; Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., 1999).

Абергин обладает хорошей переносимостью и более продолжительным эффектом, не имеет реальных преимуществ перед бромкриптином (Дзеранова Л.К., 1999; Проскурина И.А., Романцова Т.И., 2001).

Наличие резистентности (5—18% случаев) к препаратам дофамин первого поколения обусловило разработку и получение новых селективных агонистов ДА второго (квиноголид) и третьего (каберголин) поколений (Jones T.N., 1995).

Лизурид - стимулятор центральных и периферических допаминовых рецепторов, является производным аминокерголина, получаемого из спорыньи. Уменьшает секрецию ПРЛ и повышает — СТГ. Стимулирует рецепторы в области полосатого тела и черного ядра, что приводит к нормализации баланса нейромедиаторов в экстрапирамидной системе.

Показания те же, что и для парлодела.

Дозы — начиная с низких.

При гиперпролактинемии и ановуляторном бесплодии — 50 мкг на первый прием. Затем при хорошей переносимости по 50 мкг 4 раза в сутки в течение одного менструального цикла. Если доза оказалась недостаточной, то ее можно постепенно увеличить до 4 мг/сут. (в 3—4 приема).

С целью прекращения лактации — по 200 мкг 3 раза в сутки в течение 1-3 нед.

Побочные явления — гипотония, головокружение, тошнота, рвота; при приеме больших доз — анорексия, боли в эпигастрии, сонливость, боли и отеки нижних конечностей, артралгия, миалгия, шум в ушах, тахикардия, стенокардия, психические расстройства, обострение язвенной болезни желудка, спазмы периферических сосудов.

Противопоказания — беременность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, психозы, беспокойные состояния в пожилом возрасте, нарушение функции печени и (или) почек.

Юмекс — препарат, активизирующий дофаминергические влияния в ЦНС. Активное вещество — селегемена гидрохлорид.

Форма выпуска - таблетки 0,005 г. Максимальная концентрация препарата в плазме крови наблюдается в течение 0,5-2 ч после орального приема.

Показания те же. Назначается по 1 табл. 1—2 раза в сутки.

Побочные действия: сухость во рту, нарушение сна, тошнота и рвота.

Квинаголид (норпролак) — незрэготсодержащий дофаминомиметик, т.е. антагонист новых рецепторов ингибитора секреции пролактина, относится к классу октабензохинолинов, практически селективный

в отношении D_2 -рецепторов лактотрофов с незначительным антагонистическим действием в отношении α_1 -адрено- и серотониновых рецепторов. Высокая избирательность действия квинаголида позволила снизить частоту побочных эффектов (Dudkiewicz J., 1998). Биологическая активность данного препарата превышает таковую бромкриптина практически в 35 раз при подкожном и в 300 раз при пероральном применении за счет лучшего прохождения его через гематоэнцефалический барьер (Fluckiger W.E. et al., 1989; Conner P., 1988; Philosophie R. et al., 1991; Rasmussen C., 1991; Razzag R., 1993; Koloszar S., 2000). R.E. Lappohn et al. (1992) указывают на специфическое воздействие на ЦНС и антидепрессивные свойства препарата.

Преимуществом норпролака является то, что он не снижает нормальных концентраций других гипофизарных гормонов. Норпролак эффективен при пероральном приеме 1 раз в сутки у больных с клиническими проявлениями гиперпролактинемии. Он эффективен и у тех больных, у которых не удалось добиться адекватной реакции на применение других агонистов дофамина. Продолжительное лечение норпролаком уменьшает размер или тормозит рост аденом гипофиза, секретирующих пролактин.

Таким образом, *показаниями* для назначения норпролака являются: гиперпролактинемия — идиопатическая или вызванная пролактинсекретирующей микро- или макроаденомой гипофиза. Оптимальную дозу следует подбирать индивидуально, основываясь на степени уменьшения уровня пролактина.

Лечение начинают с 25 мкг/сут. в течение первых 3 дней и продолжают по 50 мкг/сут. в последующие 3 дня. Начиная с 7-го дня, дозу увеличивают до 75 мкг/сут. При необходимости суточную дозу можно постепенно увеличивать (не чаще чем раз в неделю) до достижения оптимального терапевтического эффекта. Поддерживающая доза составляет от 75 до 300 мкг в сутки и более.

Побочные реакции проявляются преимущественно в первые несколько дней терапии, чаще всего появляются тошнота, рвота, головная боль, головокружение и слабость. Редко встречаются желудочно-кишечные расстройства, отеки, «приливы», гипотония.

Каберголин (достинекс) относится к третьему поколению агонистов дофамина, является прямым стимулятором дофаминовых D_2 -рецепторов лактотропных клеток гипофиза. Он создан в начале 80-х годов в лаборатории «Pharmacia & Upjohn», является производным спорыньи, высокоселективным, мощным и пролонгированным ингибитором секреции ПРЛ, что позволяет назначать его 1-3 раза в неделю. По данным зарубежных авторов, у большинства пациенток при резистентности ко всем вышеописанным препаратам каберголин способствует нормализации уровня ПРЛ, восстановлению овуляторных менструальных циклов — соответственно у 70 и 90% больных (De Luis D.A. et al., 2000; Duntas L.H., Mogo M. et al., 2001). Высокая

эффективность каберголина может объясняться высоким сродством рецепторов ДА по сравнению с бромкриптином и выраженным пролонгированным действием (Conner P., Fried G., 1998). Указывается, что каберголин высокоэффективен в терапии пролактином гипофиза (Jadresik A., 1997; Giustu., 1994).

Несмотря на свойства препарата, выгодно отличающие его от бромкриптина, A.Colao (1997, 2002) рекомендует контрацепцию в течение месяца и более после прекращения приема каберголина. В случае наступления беременности препарат следует отменить. При длительном приеме препарата необходимо регулярное гинекологическое обследование, включающее цервикальное гистологическое исследование и гистологию эндометрия. Рекомендуется 1 раз в месяц определение уровня пролактина. Нельзя назначать каберголин одновременно с приемом препаратов группы макролидов. При передозировке препарата (ее признаки — рвота, гипотония, психоз и др.) необходимы промывание желудка и назначение агонистов дофамина, контроль за артериальным давлением.

В США наибольшее распространение получило лечение гиперпролактинемии бромкриптином и каберголином (Biller V.M., Luciano A. et al., 1999).

Назначение. Для предотвращения послеродовой лактации — 1 мг однократно в первый день после родов; для подавления лактации — по 250 мкг каждые 12 часов в течение 2 дней; для лечения гиперпролактинемии — начальные дозы 250 мкг 1—2 раза в неделю. Повышение недельной дозы (при необходимости) следует проводить постепенно — 50 мкг с интервалом в 1 мес. Средняя терапевтическая доза составляет 1 мг в неделю и может варьировать от 250 мкг до 2 мг в неделю. При назначении препарата в дозе 1 мг в неделю и выше ее следует разбивать на 2 и более приема в зависимости от переносимости. Прием препарата во время еды.

Побочные явления — гипотония, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, бессонница и боли в животе. При длительном приеме — явления диспепсии, гастрита, слабость, запоры, боли в молочных железах, «приливы» крови к лицу, депрессия, парестезии.

Противопоказания — нарушения функции печени, послеродовой психоз в анамнезе, повышенная чувствительность к препаратам спорыньи.

При беременности и в первый день лактации не следует назначать достинекс.

Дюфастон — синтетический прогестерон, не обладает андрогенной, эстрогенной или кортикоидной активностью. Препарат способствует образованию нормального секреторного эндометрия после предварительной терапии эстрогенами. После приема внутрь максимальной концентрации в плазме крови достигает через 2 ч. Связывание с белками плазмы составляет 97%. Метаболизируется в печени путем гидроксирования. Выводится с мочой полностью через 72 ч.

Форма выпуска: таблетки; в 1 табл. 10 мг дидропрогестерона.

Показания: эндометриоз, предменструальный синдром, дисменорея, вторичная аменорея, дисфункциональное маточное кровотечение, все случаи эндогенной прогестероновой недостаточности, профилактика привычного и угрожающего выкидыша, ассоциированные с доказанной прогестероновой недостаточностью, коррекция нерегулярного менструального цикла.

С осторожностью следует назначать препарат пациенткам, имеющим в анамнезе выраженные нарушения функции печени. При приеме высоких доз дюфастона отмечаются тошнота, рвота, головокружение. В некоторых случаях возможны «прорывные» маточные кровотечения, купирующиеся назначением повышенных доз.

Назначение.

- При эндометриозе дюфастон назначается по 10 мг 2—3 раза в сутки с 5-го по 25-й день цикла или в непрерывном режиме. Минимальный курс — 3 мес.
- При предменструальном синдроме — по 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день цикла. Курс лечения - 3—6 мес.
- При вторичной аменорее на фоне эстрогенов в течение 25 дней, дополнительно — по 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день цикла в течение 3 мес.
- При бесплодии, вызванном лютеиновой недостаточностью, — по 5 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день цикла. Курс лечения — 6 мес. В случае наступления беременности терапию продолжают в течение первых месяцев беременности — по 5 мг 2 раза в сутки.
- При привычном выкидыше — по 5 мг 2 раза в сутки. Лечение продолжается до 20-й недели беременности, затем препарат постепенно отменяют.
- При угрожающем выкидыше в первый прием назначают 20 мг, затем по 10 мг 2 раза в сутки. Прием дюфастона продолжается в течение 1 нед. после исчезновения симптомов угрозы прерывания.

Противопоказания: синдромы Дубина—Джонсона и Ротора.

2.3. Гипогонадотропный гипогонадизм

Гипогонадотропный гипогонадизм — одна из форм аменореи и бесплодия центрального генеза с резким снижением гонадотропной активности гипофиза, имеющая в подавляющем большинстве случаев гипоталамическое происхождение, с последующей блокадой стероидогенеза в яичниках (Щедрина Р.Н. и др., 1995). При этом полной блокады гипоталамических структур не происходит.

Гипогонадотропный гипогонадизм считается причиной бесплодия эндокринного генеза в 10% случаев (Серов В.Н. и др., 1994). В.Н.Серов (1994), Е.Н.Сотникова и соавт. (1995) выделяют гипоталамический и гипофизарный типы гипогонадотропной аменореи.

Авторы отмечают, что в основном происходит нарушение циклического функционирования гипоталамо-гипофизарных структур.

Этиология и патогенез гипогонадотропного гипогонадизма окончательно не выяснены. Первым исследователем данной патологии был Б.И.Кватер (1967). Аменорею на почве нарушения функции гипоталамуса автор главным образом рассматривает как патологическое состояние психогенной этиологии. К ней относит аменорею военного времени, в качестве причин развития аменореи этого вида могут выступать перемена места жительства (с юга на север), умственное переутомление, перенесенные психическая, нервная, моральная травма (например, при пузырьно-ректально-влагалищных свищах), сахарный диабет. Такого же мнения придерживаются Ш.Т.Милку и А.Дэнилэ-Мустер (1973).

М.И.Кузнецова (1971), Л.Г.Тумилович (1987) и др. рассматривают эту патологию с позиции функциональной неполноценности, незрелости гипоталамических структур, вызванных воздействием различных вредных факторов (инфекция носоглотки, хронические тонзиллиты и пневмонии, стрессовые ситуации) в препубертатном и пубертатном периодах. Кроме того, травмы черепа в детстве, неврологические заболевания создают функциональную или анатомическую неполноценность гипоталамуса (Богданова Е. А., 1977, 1982).

Данный синдром изучался и с позиции наследственной передачи патологии. Имеются единичные сообщения о наследовании синдрома Kallmana, допускается и аутосомно-рецессивный, и сцепленный с X-хромосомой доминантный тип наследования. Е.А.Кирилловой (1989) при обследовании генетическими методами больных с изолированной гонадотропной недостаточностью был установлен моногенный генез заболевания с аутосомно-рецессивным типом его наследования. Автор считает, что все эти больные являются гомозиготными носительницами патологического гена и передают его всем своим детям. В.Н.Серов и соавт. (1994) также обращают внимание на значительное отягощение семейного анамнеза у больных этой группы. Авторы объясняют это тем, что при носительстве гомозиготного патологического гена не представляется возможной адекватная стимуляция гипофиза гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГнРГ), и в этих условиях у девочек возникает первичная аменорея с выключением гипофизарно-гонадной системы. Снижение секреции ГнРГ гипоталамусом приводит к задержке развития гипофизарно-яичниковой системы. Вторичная аменорея на фоне отсутствия первично нормальных циклов свидетельствует о слабом функционировании центральных звеньев репродуктивной системы при этой патологии.

Выделено несколько форм гипогонадотропного гипогонадизма:

- изолированная гонадотропная недостаточность; наблюдается и у женщин, и у мужчин;
- синдром Kallmana; также возможен и у мужчин, и у женщин;

- изолированная недостаточность секреции фолликулостимулирующего гормона; бывает только у женщин.

Клиника и диагностика. Типичными для этой патологии являются нарушение менструального цикла по типу первичного или вторичного гипоменструального синдрома и бесплодие.

Е.И.Сотникова и соавт. (1995) описывают клиническое течение гипогонадотропной аменореи. Авторы представляют три степени выраженности этой формы аменореи, которые могут быть установлены на основании анамнеза, уровня гонадотропинов и результатов последовательно выполненных функциональных проб с прогестероном, ХГ, ЛГ РГ В 75% случаев выраженность клинических проявлений аменореи связывают с гипоталамической патологией, но без полной блокады гипоталамических центров (Щедрина Р.Н. и др., 1995).

Объективный статус. Характерными являются диспропорциональное телосложение, гипоплазия наружных и внутренних половых органов. Диспропорциональное развитие проявляется увеличением размеров плечевого пояса, уменьшением расстояния между большими вертелами бедренных костей, удлинением нижних конечностей. По фенотипу больные близки к пациенткам с «чистой» формой дисгенезии гонад (Серов В.Н. и др., 1994). Молочные железы неразвиты в значительной степени. Оволосение нормальное.

При УЗ-исследовании: яичники уменьшены в объеме в 2 раза — 3,7±0,2 см (норма 6—12 см) (Демидов В.Н. и др., 1997). Маточные трубы проходимы.

При лапароскопии: яичники малых размеров в виде соединительнотканых тяжей без просвечивающих фолликулов и желтых тел. При гистологическом исследовании, несмотря на малые размеры яичников, выявляется строма с фолликулярным аппаратом без зреющих фолликулов. По мнению В.Н.Серова и соавт. (1994), выраженность анамнестических, клинических и морфологических проявлений зависит от уровня гонадотропных и гонадных гормонов.

На обзорной рентгенокраниограмме выявляются признаки эндокриниоза, у каждой третьей пациентки турецкое седло малых размеров (микроселле). При неврологическом и офтальмологическом обследовании органические поражения центральной нервной системы не выявляются.

Эндокринологический статус и уровень гормонов:

1. Тесты функциональной диагностики свидетельствуют о гипофункции яичников.

2. Гонадотропные гормоны: уровень пролактина снижен или в пределах нормы; повышено количество соматотропного гормона; незначительные отклонения в секреции ТТГ; нормальный уровень АКТГ, количество ФСГ и ЛГ резко снижено либо они вообще не определяются, что свидетельствует о возможности наличия самостоятельного синдрома изолированной гонадотропной недостаточности. Резко снижен уровень Э₂; нормальное содержание тестостерона

и кортикостерона. При легкой степени проявления синдрома содержание в крови гонадотропных гормонов составляет: ЛГ — 3—10 МЕ/л, ФСГ - 1-4 МЕ/л, Э₂ — менее 0,05 нмоль/л (Зяблицев СВ., Яковлева Э.Б., 1996).

Г.Н.Щедрина и соавт. (1995) отмечают у 70% больных импульсный характер секреции ЛГ, у 24% — ФСГ, но эта секреция в отличие от здоровых оказалась нерегулярной и низкоамплитудной. Исследование функционального состояния аденогипофиза проводилось с применением проб с гонадолиберинем, ЛГ РГ. Секреция 17-ОКС, кортизола — в пределах нормы. Выявлено снижение количества тестостерона и 17L-оксипрогестерона (предшественника основного глюкокортикоида коры надпочечников — кортизола). Снижение уровня тестостерона объясняется подавлением стероидогенеза в яичниках, а не изменением функции коры надпочечников. Кроме того, названные авторы выявили у 58% больных с гипоталамической формой аменореи нормотиреоидное состояние, у 34% — клиническую или субклиническую форму гипертиреоза, а у 8% женщин - гипотиреоз. Следовательно, на основании исследований гормонального статуса этих больных можно говорить о полиригандулярном процессе, с резким снижением гонадотропной активности гипофиза, имеющим в подавляющем большинстве случаев гипоталамическое происхождение и вызывающим блокаду стероидогенеза в яичниках.

Для установления диагноза рекомендуется использовать следующие **пробы**:

1. Прогестероновая проба. Она при этом синдроме отрицательная.
2. Эстроген-гестагенная проба — положительная.
3. Проба с пергоналом или менопаузальным гонадотропином положительная, что подтверждает функциональную активность гонад у всех больных.
4. Функциональная проба с нифтолидом (Резникова А.Г. и др., 1985). Эта проба используется для количественной оценки гонадотропных резервов нейроэндокринной системы и дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипогонадизма. Авторы считают, что данная проба дает возможность судить о наличии повреждения на уровне нейросекреторных элементов мозга, о функциональной потенции системы гонадолиберин—гонадотропины и характеризует состояние механизма отрицательной обратной связи между гонадами и гипоталамо-гипофизарной системой. Проба относится к неинвазивным методам диагностики в отличие от пробы с гонадолиберинем, которая осуществляется внутривенной инфузией стимулятора. Нифтолид применяется через 15—20 мин после еды ежедневно в течение 5 дней (суточная доза 10 мг/кг разделяется на 3 приема). До приема и на 3-й и 5-е сутки проводится сбор суточной мочи для исследования уровня ЛГ иммунологическим методом. Одновременно проводится исследование уровня ЛГ, ФСГ, тестостерона в крови до и после пробы через 5 сут.

В связи с тем, что вопросы этиологии и патогенеза гипогонадотропного гипогонадизма остаются полностью не разрешенными, конкретизировать патогенетическую терапию и решить вопрос о характере гормональной стимуляции нельзя. Нами было проведено обследование 25 пациенток в возрасте от 16 до 20 лет с подозрением на данную патологию. При этом особое внимание было обращено на структурные изменения костей крыши черепа и турецкого седла и корреляцию их с гормональным статусом. При изучении акушерского анамнеза матерей этих больных было выяснено следующее. Преждевременно родились 16 детей с массой тела 1800—2200 г. Из них искусственному вскармливанию подверглись 10 детей. Период беременности у матерей отмечен частыми ранним и поздним гестозами различной степени тяжести; анемией беременных, ОРЗ и др. Срочные роды у 4 женщин закончились применением акушерских щипцов ввиду внутриутробной асфиксии. В детском возрасте пациентки развивались болезненными, часто болели детскими инфекционными заболеваниями, ОРЗ, ангинами, бронхитом, воспалением легких и др. Инфекционный индекс составил 4,16. Во время учебы в школе они освобождались от занятий физической культурой по состоянию здоровья (частые головные боли).

При изучении менструальной функции выяснилось следующее. У 15 больных — поздняя менархе с последующим развитием гипоменструального синдрома; у 10 больных выявлена первичная аменорея. Беременностей ни у одной больной не было. Половой жизнью жили 12 пациенток.

С учетом анамнеза и данных рентгенокраниографии больные были разделены на 2 группы: 1-я — больные (15 человек) с диагностированным симптомом микроселле. [По мнению М.Л.Крымской и соавт. (1982), малые размеры турецкого седла свидетельствуют о врожденной неполноценности гипофиза; J.Caughey (1958) описывает случаи малого турецкого седла с лобным гиперостозом у больных с клиническим проявлением гипогонадизма и церебральными расстройствами.]; 2-я - больные (10 человек) с выраженными признаками эндокриноза, эндокринопатии и интракраниальной гипертензии.

Необходимо отметить, что у больных 1-й группы был выявлен более отягощенный акушерский анамнез матерей, они родились преимущественно с малой массой тела, перенесли все детские инфекционные заболевания, часто болели ангинами, ОРЗ. У больных 2-й группы отмечено более благоприятное течение беременности у матери, большинство родились доношенными. Однако по количеству перенесенных инфекционных заболеваний, в том числе носоглотки и ОРЗ, эти группы были однотипными.

Результаты исследования в 1-й группе

Выявлено выраженное диспропорциональное развитие: увеличение плечевого пояса, удлинение нижних конечностей. У половины больных масса тела была в пределах нормы, у 4 — снижена. Молочные

железы несколько недоразвиты, однако пальпируется железистая ткань. Гирсутное число было в пределах нормы.

Гинекологический статус: наружные половые органы оказались несколько недоразвитыми. При ректальном осмотре у 8 пациенток и вагинальном исследовании у 7 выявлена гипоплазия матки, придатки пальпировать не удалось. Однако структура влагалища и сочность ее у больных, живущих половой жизнью, сохранена.

Лучевые методы исследования: УЗИ половых органов. Матка нормальной формы, резко уменьшена в размерах, ее длина (58 ± 2) мм; тело матки: длина (32 ± 3) мм; толщина (24 ± 1) мм; ширина (36 ± 3) мм [при норме: длина матки (68 ± 2) мм, тело матки (45 ± 3) мм, толщина (34 ± 1) мм, ширина (46 ± 4) мм] (Демидов В.Н., Зыкин Б.И., 1990). Яичники уменьшены в объеме в 2,0—2,5 раза, составляя в среднем ($3,5 \pm 0,1$) см [при норме 6-23 см (Зыкин Б.И., 1988)]. Длина яичников в среднем составила 23 мм, толщина - 15 мм, ширина — 42 мм. Были индивидуальные колебания в пределах 21-13—22 мм.

При доплерометрии у 3 больных выявлен фолликулярный аппарат без зреющих фолликулов.

УЗИ молочных желез. Железистая структура практически не выявлена, отмечена жировая дистрофия ткани желез. При кимографической пертубации пациенток, живущих половой жизнью, отмечена проходимость труб, сократительная активность их в основном резко снижена. У 4 больных выявлен тонус трубно-маточного и ампулярно-истмического отдела труб.

Рентгенография черепа в боковой проекции. У всех больных малые размеры турецкого седла (микроселле и его деформация). У 12 пациенток признаки эндокраниоза в виде разрастания внутренней пластинки лобной кости, обызвествления в области турецкого седла. У 2 больных определялись признаки умеренного повышения внутричерепного давления в виде усиления рисунка пальцевидных вдавлений в теменных областях. Сочетание признаков эндокраниоза, эндокринопатии и интракраниальной гипертензии у 8 больных (табл. 4).

Гормональный статус:

1. Кольпоцитология. У 8 больных выявлена преимущественно низкая степень пролиферации (гипоэстрогения), у 7 — умеренная степень атрофии влагалищного эпителия. ИС - 10/45/45; КПИ - 5—10%. Тест «цервикальный индекс» у больных, живущих половой жизнью, — $23 \pm 0,35$.

2. Содержание гонадотропных и гонадных гормонов. Количество ФСГ, ЛГ резко снижено, у 2 больных уровень этих гормонов определить не удалось. Уровень ФСГ в среднем оказался в пределах ($1,2 \pm 0,3$) мМЕ/мл (при норме для фолликулиновой фазы 2,7-10,5); уровень ЛГ в среднем составил ($0,9 \pm 0,22$) мМЕ/мл (при норме 1,3—19); количество эстрадиола было ($0,09 \pm 0,01$) нмоль/л либо определить не удалось (норма — 0,11—0,33); уровень прогестерона оказался ($0,02 \pm 0,03$) нмоль/л (норма - 0,1-6,4). Несоответствие содержания

Таблица 4 Результаты рентгенокраниографических исследований двух групп больных

Данные рентгенокраниографии	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=10)
Гиперостоз внутренних пластинок лобной и теменной костей	12	10
Малые размеры турецкого седла	15	-
Признаки повышения внутричерепного давления	2	10
Признаки эндокраниопатии	1	10
Сочетание признаков эндокраниоза, эндокринопатии и интракраниальной гипертензии	8	9

Таблица 5
Показатели гормонального статуса двух групп больных с гипогонадотропным гипогонадизмом до и после лечения

Гормоны (единицы измерения)	1-я группа		2-я группа		Норма
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
СТГ, г/мл	5,6±0,1	4,7±0,2	4,4±0,1	3,5±0,2	0,5-5,0
ФСГ, мМЕ/мл	1,3±0,3	2,1±0,2	2,1±0,1	3,4±0,2	2,7-10,5
ЛГ, мМЕ/мл	0,9±0,22	1,2±0,2	1,6±0,9	7,9±0,8	1,3-19
Э ₂ , нмоль/л	0,09±0,01	0,1±0,02	0,11±0,02	0,1±0,04	0,1-0,33
П, нмоль/л	0,02±0,003	1,2±0,2	0,2±0,002	3,1±0,2	0,1-6,4
ПРЛ, мМЕ/мл	350±15	275±15	412±12	320±12	72-480

гормонов яичников с данными тестов функциональной диагностики, с объективным статусом влагилица (сочность, влажность слизистой) при малых размерах яичников и отсутствии зреющих фолликулов можно объяснить активным функционированием APUD-системы у этой группы больных (табл. 5).

Содержание СТГ было повышено и составило в среднем 5,5 нг/мл (при норме 0,5—5,0 нг/мл). Уровень АКТГ у всех больных был в норме. Количество ПРЛ повышено, количество эстрадиола и тестостерона резко снижено. Секреция 17-КС и кортизола в пределах нормы.

У больных 2-й группы в объективном статусе в отличие от 1-й группы выявлено умеренное диспропорциональное развитие: плечевой пояс несколько расширен, нижние конечности удлинены.

Масса тела в пределах нормы. Молочные железы недоразвиты, оволосение нормальное.

Гинекологический статус. Наружные половые органы недоразвиты. Матка гипопластична, придатки не пальпируются, влагалище емкое.

Результаты исследования во 2-й группе

Лучевые методы диагностики. УЗИ половых органов. Размеры матки уменьшены, длина матки (61+1) мм, толщина (25+1) мм, ширина (37±2) мм [норма - соответственно (68+2); (45+3); (34±1); (46±4) мм]. Яичники уменьшены в объеме в 1,5—2 раза в среднем, составляя (4,4+0,2) см [норма (6—12) см]. Длина яичников в среднем составляла 26 мм, толщина 18 мм, ширина 27 мм (при индивидуальных колебаниях 27—19—28 мм). При доплерометрии почти у всех выявлен фолликулярный аппарат с отсутствием зреющих фолликулов и желтых тел.

УЗИ молочных желез. Слабое развитие железистой структуры, превалирует жировая ткань, из сосков выделений нет.

Кимографическая пертубация. Трубы проходимы у 8 больных, у 2 проходимость отсутствовала. В интрамуральном отделе труб активность сокращения мышц труб снижена.

Рентгенография черепа в боковой проекции. У всех больных выявлены выраженные признаки эндокраниоза в виде разрастания внутренней пластинки лобной и теменной костей. Кроме того, отмечены признаки эндокраниальной гипертензии в виде усиления рисунка пальцевидных вдавлений по всем костям свода черепа у 9 больных. Пневматизация пазухи клиновидной кости не изменена.

Гормональный статус:

1. Тесты функциональной диагностики. По данным кольпоцитологии, тесту «цервикальный индекс» особых отличий от больных 1-й группы не отмечено. Тип мазков — II—III.

2. Показатели гонадотропных и гонадных гормонов несколько отличались от данных 1-й группы. Уровни ФСГ и ЛГ были несколько выше, составляя соответственно (2,1±0,1); (1,2±0,3) мМЕ/мл (норма — 2,7—10,5; 1,3—19). Уровень СТГ соответствовал верхней границе нормы — 4,5-5 нг/мл (при норме — 0,5—5,0 нг/мл).

Количество эстрадиола и прогестерона было низким, но уровень их был несколько выше, чем у больных 1-й группы, соответственно (0,1+0,002); (2,0+0,02) нмоль/л (норма - 0,11-0,33; 0,1-6,4). У некоторых больных уровень пролактина достигал верхней границы нормы. Уровень АКТГ и кортизола был в пределах нормы. Секреция 17-КС — нижняя граница нормы.

Результаты краниографического обследования позволили нам разделить больных с гипогонадотропным гипогонадизмом на две группы: 1) больные с анатомическими изменениями турецкого седла (микроселле, аномальные формы) и с первичной аменореей; 2) больные с выраженными признаками эндокраниоза, признаками интракраниальной гипертензии с гипоменструальным синдромом.

При анализе результатов обследования больных обеих групп с учетом анамнеза, данных объективного статуса, лучевых и гормональных методов исследования нами выявлены однонаправленные изменения гормональных показателей: снижение уровня гонадотропных и гонадных гормонов, изменения менструальной функции (в 1-й группе — по типу аменореи, во 2-й — гипоменструации).

У больных 1-й группы при наличии микроселле — в отличие от данных пациенток 2-й группы, где были в основном признаки эндокриоза, эндокринопатии и интракраниальной гипертензии, — изменения показателей гонадотропных гормонов были более резко снижены. Это подтверждалось и анамнестическими данными в отношении нарушения менструальной функции с периода менархе (первичная аменорея).

Однако надо отметить, что общим для обеих групп больных был относительно высокий уровень СТГ и ПРЛ по сравнению с ФСГ и ЛГ. Повышение уровня этих гормонов при данной патологии, возможно, связано с секрецией их шишковидной железой либо другими эндокринными клетками APUD-системы. К сожалению, из-за невозможности исследовать гормоны эпифиза (мелатонин и др.) этот вывод остается без достаточного обоснования. Однако факт повышенного уровня пролактина без клинических проявлений (увеличение молочных желез, лакторей) позволяет допустить возможность экстрагипофизарного происхождения ПРЛ, который считается неактивным.

Распределение больных на две группы в зависимости от данных краниограмм дало нам возможность определить адекватную патогенетическую терапию.

Лечение больных с гипогонадотропным гипогонадизмом. Р.Н.Щедрина и соавт. (1995) считают возможным лечение больных данной категории только с помощью заместительной терапии человеческим менопаузальным гонадотропином (ЧМГ). Они рекомендуют индивидуально подобранную схему индукции овуляции, предлагая следующее:

- двойной (УЗИ, гормональный) ежедневный мониторинг для коррекции схемы индукции овуляции;
- выбор оптимального времени введения двойной «овуляторной» дозы ЧМГ, основанный на данных двойного мониторинга о размерах фолликулов (19-20 мм) и максимальной активности стероидогенеза (350-500 пмоль на фолликул);
- стимуляция гонадотропной функции гипофиза импульсным введением гонадолиберина (препарат *лютрелеф*) с помощью специального аппарата «Lychonat». Всего на курс — 3 дозы лютрелефа. Эффективность этого метода индукции овуляции, по данным авторов, достигает 25—30%.

Исходя из известного положения о том, что гонадотропные гормоны вызывают ряд осложнений (аллергию, сенсibilизацию с выработкой антител к эндогенным гонадотропинам и др.), мы рекомендуем

лечение этих больных начинать с общестимулирующей терапии (акупунктура, физио- и психотерапия, витамин *E* и др.). И только при ее неэффективности или малой эффективности — гормональную стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Причем в процессе гормональной стимуляции важно своевременно решить вопрос о необходимости ее продолжения в зависимости от ответной реакции организма. Нами выработана следующая тактика лечения в зависимости от группы больных.

Общестимулирующая терапия в обеих группах больных включает следующие виды лечения:

1. Акупунктура, направленная на регуляцию гипоталамо-гипофизарной и яичниковой функции.

2. Фонофорез витамина *E* для стимуляции стероидогенеза гонад и в качестве антиоксидантной терапии. Пациенткам, живущим половой жизнью, фонофорез проводится интравагинально, а остальным через брюшную стенку; 6—7 процедур.

При наличии менструации с 10-го по 16-й день цикла по 200—300 мг витамина *E* в сутки. (Методика акупунктуры и интравагинального фонофореза приводятся в разд. 3.1; 3.8).

3. Дегидратационная терапия для снижения интракраниальной гипертензии.

4. Комплекс витаминотерапии.

5. Электрофорез витамина *B₆*.

6. Общестимулирующая гимнастика и водные процедуры.

7. Устранение психогенных факторов, умственной и физической нагрузки, дополнительное проведение центральной электроаналгезии, психотерапии.

8. Гормонотерапия показана для больных с гипоменструальным синдромом или с ановуляторными циклами. Рекомендуем препарат Л-ДОПА в малых дозах, с 5-го по 9-й день цикла, либо кломифен в сочетании с дюфастоном с 11-го по 25-й день цикла, либо утрожестанс 17-го по 26-й день цикла (1 капсулу утром, 2 капсулы на ночь).

В последующем (после общестимулирующей терапии) гормонотерапию необходимо проводить дифференцированно, по патогенетическим группам.

Больные 1-й группы. При анатомических изменениях турецкого седла (микроселле или др.), первичной аменорее — пробную гормональную стимуляцию в непрерывном режиме. В течение 2—3 мес. — микрофоллин-форте по 0,01—0,02 мг. Затем провести УЗИ половых органов на наличие фолликулов и исследование уровня эстрадиола либо кольпоцитологию. При отсутствии фолликулов, гипоэстрогении и отсутствии менструальноподобных выделений дальнейшее назначение гормональных препаратов нецелесообразно. В случаях положительных результатов обследования (появление фолликулов, увеличение яичников), повышения уровня эстрогенов и появления менструальноподобных выделений - с 1-го по 25-й день цикла микро-

фоллин-форте по 0,02—0,05 и с 11 -го по 25-й день дюфастон по 10 мг 2 раза в день либо утрожестан с 17-го по 25-й день по 2-3 капсулы в сутки. Таких циклов лечения требуются 3. Одновременно с гормональной стимуляцией необходимо воздействие физическими факторами: микроволновая битемпоральная терапия нетепловыми дозами с 3 до 5 мин на каждую сторону, до 15 процедур; УВЧ битемпорально, олиготермические дозы по 10—15 мин, 7—10 процедур, поочередно с эндоназальным электрофорезом витаминов *B*, *C* — 20 процедур.

В дальнейшем необходим прием эстроген-гестагенных препаратов (противозачаточные средства) до полного восстановления менструального цикла. При желании иметь беременность следует провести стимуляцию овуляции (методы изложены в разд. 3.7). При повышении уровня пролактина — небольшие дозы парлодела (0,25—1,0 мг в день) в течение 3 мес. с повторным контролем уровня пролактина.

Больные 2-й группы. Больным с гипоменструальным синдромом или вторичной аменореей при наличии только эндокринопатии либо эндокраниоза гормональную терапию необходимо проводить следующим образом.

У больных со вторичной аменореей вначале необходимо создать гормональный фон - в течение 2—3 мес. — микрофоллин-форте (0,02 мг), затем, с появлением менструальноподобных выделений, перевести их на цикловую гормональную стимуляцию. В 1-й фазе цикла — микрофоллин по 0,05 мг либо кломифен с 5-го по 9-й день цикла, а во 2-й фазе — дюфастон по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла либо утрожестан по 2—3 капсулы в сутки. Дополнительно в 1-й фазе цикла — аскорбиновую кислоту, а во 2-й — фолиевую. Всего 3 цикла. Затем перевести их на эстроген-гестагенные препараты до полного восстановления цикла.

Для больных с гипоменструальным синдромом - цикловая гормональная терапия (2—3 цикла) с переводом их в последующем на эстроген-гестагенные препараты до полного восстановления менструального цикла. При ановуляторных циклах — стимуляция овуляции.

Результаты лечения. Из числа больных 1-й группы, страдающих аменореей (при микроцелле), восстановить менструальную функцию удалось только 2. Однако отмечено улучшение общего состояния, сна, настроения, работоспособности, некоторое увеличение молочных желез, массоростового соотношения. Мы допускаем, что эти изменения в основном связаны с активизацией APUD-системы.

У всех больных 2-й группы с гипоменструальным синдромом после комплексной терапии (акупунктура, фонофорез витамина *E*, дегидратационная терапия) восстановился менструальный цикл (у 5 он был овуляторный) с последующим наступлением беременности. У 2 пациенток роды были срочными, у одной произошел выкидыш, что, вероятно, было вызвано гипоплазией матки. Остальные 5 пациенток с регулярным менструальным циклом наблюдаются у гинекологов.

Таким образом, данные комплексного обследования больных с подозрением на гипогонадотропный гипогонадизм позволили у ряда больных выявить патогенез этой патологии. В частности, анатомические изменения структуры турецкого седла (микроселле и др.), эндокраниоз с различной степенью выраженности. Это позволило нам дифференцированно составить план обследования и определить тактику лечения:

1. Обследование лучевыми методами — рентгенокраниография, при необходимости МРТ для исключения патологии турецкого седла и др., УЗИ половых органов с доплерометрией для определения состоятельности фолликулярного аппарата.

2. Исследование гормонального статуса — содержание ФСГ, ЛГ, ПРЛ, эстрадиола, прогестерона с контролем в процессе лечения.

3. При наличии микроселле, выраженной гипоплазии половых органов, первичной аменореи и отсутствии реакции на создание гормонального фона — ограничиться общестимулирующей терапией с периодическим повторением.

При наличии только эндокраниоза, эндокринопатии и вторичной аменореи — проводить на фоне общестимулирующей терапии физиотерапию (гипоталамо-гипофизарная область) и гормональную стимуляцию.

2.4. Поликистоз яичников

Эта патология известна давно — более чем 100 лет, однако вопросы этиологии, патогенеза, терминологии полностью не разрешены.

Историческая справка. В России о поликистозе яичников (ПКЯ) упоминается в лекциях профессора К.Ф.Славянского в 1870 г. В последующем в 1915 г. Я.К.Хачкуразов опубликовал клинические наблюдения над 5 женщинами с нарушениями менструального цикла по типу опсоменореи с двусторонним увеличением яичников. С.К.Лесной (1928) описывает два случая резекции яичников у больных с нарушением менструального цикла. При гистологическом исследовании яичников выявлены утолщение белочной оболочки и кистозные изменения в строме яичников.

В дальнейшем Е.Е.Гиговский (1930) представил морфологическое описание склерокистозных яичников у одной больной. На основании этой гистологической картины автор полагал, что в данном случае имеется недостаточная деятельность передней доли гипофиза и застой крови в сосудах внутренней оболочки тека-ткани яичников.

В 1935 г. J.F.Stein, M.L.Leventhal впервые дали клинико-лабораторную характеристику синдрома ПКЯ у 7 оперированных больных, страдающих аменореей, бесплодием и гирсутизмом и двусторонним увеличением яичников. До операции пациентки были подвергнуты трансабдоминальной пневмопельвиографии и лабораторным методам исследования. После операции у больных была восстановлена менструальная функция, у 2 из них наступила беременность. Отсутствие беременности у остальных больных объяснили уплотнением коркового слоя яичников, вызывающим ухудшение созревания фолликулов.

В последующем появляются монографические работы, посвященные вопросам этиологии, патогенеза и клиническим проявлениям данного синдрома.

рома (Слепых А.С., 1970; Гилязутдинова З.Ш. и др., 1982; Серов В.Н., 1989; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997).

В 1990 г. на конференции в США, посвященной ПКЯ, был выработан «консенсус», согласно которому для диагноза ПКЯ требуется минимально два признака: 1) нерегулярность менструаций и 2) клинические проявления гиперандрогении, гирсутизм с оценкой по шкале Ферримана—Галвея более 8 баллов, акне, облысение по мужскому типу или высокий уровень андрогенов в сыворотке крови, но диагноз ПКЯ правомочен только после исключения других причин гиперандрогении. Согласно «консенсусу» для установления диагноза ПКЯ не требуется ультразвукового исследования с целью оценки морфологии яичников. Однако многие европейские специалисты считают, что ультразвуковое и хирургическое подтверждение наличия поликистозной структуры яичников необходимо (Иванов Е.Г., 2000).

Общепринятого определения ПКЯ так и не существует по той причине, что синдром имеет множественные проявления и гетерогенен по происхождению. Диагноз ПКЯ правомерен только после исключения других причин гиперандрогении (врожденная гиперплазия надпочечников, андрогенсекретирующие опухоли и гиперпролактинемия). Следовательно, для строгого определения диагноза необходимо исследование гормонов.

Терминология. Существовали различные названия данного синдрома. Немецкие авторы предлагали термин «синдром больших серых яичников»; французские — «синдром склерополикистоза яичников»; американские ученые — «поликистоз яичников»; в отечественной литературе широко использовался термин «синдром Штейна—Левенталя» — по фамилиям авторов, давших клинко-морфологическую характеристику этого синдрома, или «болезнь склерокистозных яичников», — по предложению Е.М. Вихляевой (1981).

На основании изучения патогенеза, морфологии яичников при данном синдроме ВОЗ (1980) рекомендовала термины «синдром поликистозных яичников» и «склерополикистоз яичников».

Б.И. Железнов (1982), исходя из данных морфологического исследования яичников, гормонального статуса больных и клинического течения заболевания, систематизировал макро- и микроскопическую картину ПКЯ и предложил следующие термины: истинный ПКЯ, или болезнь ПКЯ, и вторичный ПКЯ. В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович (1997) с учетом клинко-морфологических данных и предложенных Б.И. Железновым терминов рекомендуют следующие термины: первичный, или истинный ПКЯ, или болезнь ПКЯ (ПКЯ), и вторичный ПКЯ, или синдром ПКЯ, а термин, предложенный ВОЗ, — синдром Штейна—Левенталя — отнести к первичной форме ПКЯ.

К сожалению, практические врачи при всех случаях поликистозных яичников пользуются либо только термином «синдром ПКЯ», либо только ПКЯ. Рациональное применение ранее названных терминов будет способствовать определению правильного диагноза и выбору соответствующей патогенетической терапии.

Вторичные поликистозные яичники, или синдром ПКЯ, могут формироваться в период климакса, при воспалительных заболеваниях и особенно при глубоких нейроэндокринных нарушениях, в частности при нарушении функции коры надпочечников (синдром АТС), гипоталамическом синдроме, нейрообменно-эндокринном синдроме и др. При вышеуказанных процессах требуется индивидуальный подход к определению характера лечения.

Частота данной патологии (первичного ПКЯ) в структуре гинекологической заболеваемости составляет от 0,6 до 10% (Кирющенко А.П., Совчи М.Г., 1994; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997), по данным Е.Г.Иванова (2000) — на уровне 4—7% от общей женской популяции. По нашим данным, ПКЯ в ювенильном возрасте среди других нейроэндокринных нарушений составил 12%.

Первичный ПКЯ

Этиология данного синдрома до настоящего времени еще полностью не выяснена. Тем не менее за последние годы благодаря усовершенствованию лабораторных, инструментальных методов обследования больных ПКЯ значительно изменились представления об этиологии и патогенезе данной патологии. В качестве причин рассматриваются генетические, перинатальные, психогенные и эндокринные факторы. Изучается роль наследственного фактора при этой патологии. Описано наличие его у родных сестер в 40 семьях. Кроме того, представляет интерес возраст родителей. С увеличением возраста родителей (на момент родов) возрастает возможность мутагенного влияния различных факторов внешней среды на организм плода. Все это позволяет допустить возможность возникновения первичного ПКЯ, обусловленного наследственными факторами. При изучении генеалогического анамнеза Т.И.Костина (1989) в родословных у больных ПКЯ выявила злокачественные опухоли (35%), опухоли яичников (10%), миому матки (35%), высокую частоту патологии при беременности — гестозы (24%), перинатальную патологию (12%) и другие осложнения.

Не исключается и роль инфекции. Характерным в анамнезе этих больных, особенно при центральном генезе, мы отмечаем значительную частоту хронических заболеваний носоглотки (64,9%), детских инфекционных заболеваний, среди которых в 80% случаев диагностировалась корь. Регистрировались печеночно-почечная недостаточность, ревматизм, менингит, энцефалит, заболевания щитовидной железы, надпочечников, травмы черепа, органические заболевания ЦНС, неблагоприятные производственные факторы (отравление никотином, бензолом, тяжелыми металлами), а также длительный прием пероральных контрацептивов и др.

Патофизиология и патогенез данной патологии освещались в работах А.С.Слепых и соавт. (1970), Н.Т.Старковой (1983), Д.А.Пальчик (1971), В.Н.Серова и соавт. (1989), Е.М.Вихляевой (1981, 1987), Э.А.Алиева и соавт. (1989), З.Ш.Гилязутдиновой, Ф.А.Фаттаховой (1989), З.Ш.Ги-

Лязутдиновой, А.Р.Мусина (1988), В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович (1997). Несмотря на многочисленные работы, дискуссия по патогенезу этой патологии продолжается.

За последние годы появилась новая информация по вопросам патофизиологии и патогенеза ПКЯ. В первую очередь, эта патология рассматривается с позиции инсулинорезистентности организма больных. Снижение толерантности к глюкозе, включая сахарный диабет 2-го типа, может встречаться у больных с ПКЯ и в подростковом возрасте, а также при отсутствии ожирения (Иванов Е.Г., 2000). Автор отмечает, что ПКЯ является важным фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа. Считается, что в 10% случаев диабет в пременопаузе связан с ПКЯ. Ожирение у этих больных ассоциировано с низким уровнем глобулина, связывающего половые стероиды, синтез которого в печени тормозится инсулином. Следовательно, инсулин или инсулиноподобные факторы могут играть важную роль в патогенезе ПКЯ. Нарушение нейроэндокринного статуса при ПКЯ объясняют первичным внутренним дефектом гипоталамуса, что вызывает нарушение механизма обратной связи. Имеются данные, что секреция гонадотропинов при ПКЯ модулируется фактором, связанным с массой тела (Taylor S. et al., 1981).

Кроме того, Е.Г.Иванов (2000) отмечает, что возобновился интерес к первичному дефекту ферментов и в яичниках, и в надпочечниках, ведущему к нарушению фолликулогенеза или усилению продукции андрогенов. В частности, в яичниках выявлена аномальная активность ферментов 11- β -гидроксилазы, 3- β -гидрогеназы, 17-кетостероидредуктазы, 17- β -гидроксиредуктазы, 17- α -гидроксилазы (Ehmann T.N. et al., 1995). Однако нет достаточного количества данных, подтверждающих в качестве первичной причины ПКЯ генетический дефект этих яичниковых ферментов. У больных с ПКЯ не найдено мутации генов, отвечающих за эти ферменты (Logro E.M. et al., 1998, и др.). Допускают, что данная патология имеет генетический компонент, так как у этих пациенток часто встречаются родственники с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, повышенным содержанием триглицеридов крови, высоким артериальным давлением, гипертонией, нарушением менструальной функции. Однако тип наследования ПКЯ однозначно не определен, насчитывается до 40 возможных генов-кандидатов, но наиболее вероятный, по данным M.Urbaneck et al. (1999), фоллистатин, отвечающий за синтез белка, связывающего активин, который способствует росту фолликула, тормозит продукцию андрогенов в тека-клетках. При ПКЯ повышены экспрессия фоллистатина и синтез фермента CYP11A, а его дефицит ведет к повышению продукции андрогенов. Поскольку проявления синдрома ПКЯ многообразны, не исключается возможность выявления нескольких механизмов этой патологии (Иванов Е.Г., 2000).

В связи с тем, что вышеизложенные новые сведения по патогенезу ПКЯ еще требуют окончательного подтверждения, в данном

руководстве для практического врача мы представляем только известные положения относительно патогенеза ПКЯ по формам проявления данной патологии.

В патогенезе первичного ПКЯ имеют значение регулирующие механизмы репродуктивной системы (секреция РГ ЛГ и выделение тропных гормонов гипофиза) и местные факторы — нарушение функции яичников (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997).

Исследования V.Insler et al. (1992) позволили им сформулировать два разных патогенетических варианта ПКЯ у женщин — с ожирением и нормальной массой тела, отражающие роль ожирения, гиперинсулинемии и резистентности к инсулину (1992). Обосновывают данную теорию патогенеза тем, что тека-клетки яичников имеют рецепторы к инсулину; кроме того, инсулин повышает образование инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1), усиливающего синтез андрогенов яичников и др. При нормальной массе тела патогенез связывают с повышением уровня ЛГ и увеличением соотношения ЛГ/ФСГ с последующим увеличением секреции андрогенов в яичниках. Андрогены способствуют процессу атрезии фолликулов. Кроме того, не исключается участие эпидермального фактора роста, интерлейкина-1 и др. (Volpe N.M. et al., 1992). В обоих случаях создается порочный метаболический круг, что приводит к ановуляции, бесплодию, нарушению цикла, гирсутизму (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997). Общим в этих двух патогенетических вариантах являются метаболические нарушения, развивающиеся в пубертатном возрасте. Следовательно, многофакторность развития этой патологии касается не только эндокринного, но и общего гомеостаза. Вследствие этого патогенез ПКЯ должен рассматриваться отдельно по формам возникновения и клинического течения заболевания.

Клинические проявления ПКЯ разделяются на 3 группы: типичная с овариальной гиперандрогенией, сочетанная с овариально-надпочечниковой гиперандрогенией, атипичная форма, центральная с выраженными симптомами нарушений гипоталамо-гипофизарной системы.

Л.В.Тимошенко, Т.П.Яремчук (1985) основой нарушений нейрогуморальной регуляции у больных ПКЯ независимо от формы считают увеличенную ациклическую, неадекватную продукцию эстрогенов, образующихся экстрагландулярно из избытка андрогенов. Избыток андрогенов в организме и недостаточная секреция ФСГ приводят к формированию мелких фолликулярных кист и кистозно атрезированных фолликулов, которые вызывают повышенную секрецию ингибина, предотвращающего созревание фолликулов. Снижается секреция эстрогенов яичниками, а экстрагландулярная продукция андрогенов увеличивается, и образуется порочный круг гиперстимуляции в системе гипоталамус—гипофиз—яичники.

Я.С.Жерновая и соавт. (1989) при яичниковом генезе ПКЯ проводили биологическое тестирование ингибина. В зависимости от инги-

биновой активности авторы выделили три клинические стадии заболевания. I стадия характеризуется лютеиновой недостаточностью и метроррагиями, II - ановуляторными циклами и высокой ингибиновой активностью (60—70%), III — низкой ингибиновой активностью (10%). В этой стадии хирургическое лечение даже в сочетании с гормонотерапией было малоэффективным. Авторы объясняют это явление гибелью фолликулярного аппарата яичников. На основании своих наблюдений они пришли к выводу, что необходимо определение ингибина как информативного теста, позволяющего установить оптимальные сроки для хирургического лечения больных. Все это позволило авторам подтвердить патогенетическое значение ингибина при синдроме ПКЯ и назвать его третьим гормоном яичника.

Э.А.Алиева и соавт. (1989) считают, что морфологические и стероидогенетические нарушения в яичниках являются результатом неадекватной стимуляции яичников гонадотропинами и андрогенами с повышенным уровнем их в яичниках, которые ингибируют созревание фолликулов и ускоряют процесс их атрезии, допускают, что сдвиги в цирхоральном ритме выброса гонадолиберинов могут быть обусловлены и функциональными изменениями активности гипоталамических структур, обеспечивающих продукцию соответствующих либеринов. Неадекватная секреция гонадотропинов, по данным авторов, может быть следствием первичных или вторичных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе при ПКЯ, а морфологические изменения в яичниках являются реакцией на нарушения в ее деятельности.

Яичниковая форма ПКЯ (первичный ПКЯ). В 1981 г. J.Goldzieher и L.R.Axelrod высказали мнение об энзимном дефиците в яичниках, который препятствует конверсии стероидогенеза C19 и C18. Считают, что при этой форме функциональные связи в системе гипоталамус—гипофиз—яичник нарушаются вторично. Происходит первичная гиперпродукция андрогенов вследствие нарушения биосинтеза стероидных гормонов в яичниках, а биосинтез эстрогенов нарушается на стадии образования андрогенов вследствие генетически обусловленной недостаточности ферментов ароматизации 5-3- α -дегидрогеназы (Тудосе Т.И., Пищулин А.А., 1986) в гранулезных клетках, отвечающих за синтез прогестерона, или дефицита фермента 19-гидрогеназы, отвечающего за синтез эстрогенов. При этом происходит нарушение превращения андростендиона, являющегося активным андрогеном, в тестостерон. Все это вызывает более выраженный гирсутизм и постепенное накопление андрогенов, оказывая стимулирующее влияние на ФСГ гипофиза с развитием в яичниках поликистоза. Однако ферментный дефицит в яичниках не способствует положительному эффекту хирургического и гормонального лечения, что позволяет предполагать наличие вторичных нарушений стероидогенеза при этом синдроме (Clamun P. et al., 1986; Giness U., Norman W, 1987).

Надпочечниково-яичниковая форма ПКЯ обуславливается эмбриональной общностью регуляции надпочечников и яичников, идентичностью их стероидогенеза. Кроме того, эффективность кортикостероидной терапии при этой патологии как бы подтверждает надпочечниковый генез. Идеальным методом для выявления надпочечниково-яичникового генеза считается исследование андростендиола в крови. Исследование ДЭА-гормона преимущественно надпочечникового происхождения также может служить критерием выявления источника гиперандрогении надпочечникового генеза (Hoffman DJ. et al., 1984).

Пусковым механизмом развития данной формы ПКЯ является увеличение уровня ЛГ вследствие повышенной экстрагландулярной продукции эстрогенов. При этом происходит стимуляция выработки андрогенов в яичниках, что вызывает угнетение активности 21- или 11-гидроксилазы в надпочечниках, способствующее стимуляции выработки надпочечниковых андрогенов и глюкокортикоидов (Meikle A.W. et al., 1984). Концепция о первичной роли надпочечников в генезе ПКЯ остается дискуссионной.

Центральная, или гипоталамическая форма ПКЯ, или гипоталамо-гипофизарная. Развитие данной формы связывают с первичным или вторичным повреждением гипоталамических центров, в частности лимбической системы. Результаты различных экспериментальных, клинико-лабораторных и рентгенологических методов исследования, указывающие на заинтересованность гипоталамических транмиттеров, рилизинг-гормонов, гипофизарных и других структур головного мозга, подтверждают существование центрального генеза ПКЯ. Развитие ПКЯ при этом происходит вследствие угнетения ФСГ из-за центральных повреждений. Это вызывает недостаточность ферментов ароматизации в клетках гранулезы, при этом адекватное количество эстрогенов не синтезируется, происходит накопление андрогенов, которые подавляют рост и созревание фолликулов, индуцируют атрезию фолликулов и их кистозное перерождение (Erickson G.F. et al., 1979). С другой стороны, гиперпродукция ЛГ обуславливает изменение ферментной системы в яичниках с усилением секреции андрогенов в тека-клетках, что сопровождается повреждением ФСГ-рецепторов в клетках гранулезы, вызывая подавление роста фолликулов. Все это способствует угнетению фоллиберина — ФСГ и, естественно, ведет к уменьшению секреции ФСГ и эстрогенов в яичниках.

Патогенез центральной формы ПКЯ, вероятно, необходимо рассматривать несколько шире, исходя из того, что гипоталамические центры регулируют нейрообменные процессы в организме и другие эндокринные железы, что подтверждается результатами клинико-лабораторных методов исследования, указывающими на вовлечение в процесс гипоталамо-гипофизарной системы. *При рентгенологическом исследовании* черепа выявлены структурные изменения в виде

различных проявлений эндокраниоза, признаков интракраниальной гипертензии, свидетельствующие о функциональных нарушениях в гипоталамо-гипофизарной системе (Гилязутдинов И.А., 1978, 1981, 1986; Крымская М.И., 1989; Гилязутдинова З.Ш. и др., 1982, и др.).

При изучении обменных процессов выявлено *ожирение*, которое наблюдается в 40-52,1% случаев (Памфамиров Ю.К. и др., 1991). Патологические механизмы увеличения количества жировых клеток неизвестны. Показана роль эстрогенов (17- β -эстрадиол) как регуляторов деления и дифференцировки адипоцитов (Roncarì D.A.K., Van R.A.R., 1977). Увеличение жировой ткани объясняют хронически повышенной внеяичниковой продукцией эстрогенов. Ожирение вызывает нарушение метаболизма половых гормонов, так как жировые клетки обладают способностью накапливать стероиды и служат для них в качестве депо. В жировой ткани содержится в 7 раз больше, чем в плазме крови, тестостерона и андростендиола, в 2 раза — эстрадиола и эстрогена и в 6 раз — прогестерона (Cloland W.N., Mendelson J.T., 1984). При наличии ожирения у больных ПКЯ увеличивается экстрагландулярная ароматизация андрогенов, а после снижения массы тела наблюдается уменьшение в плазме крови андростендиола и тестостерона, появляется возможность беременности. Поэтому снижение массы тела является первым этапом лечения больных ПКЯ при наличии ожирения (Гилязутдинова З.Ш., Мусин А.Р., 1989).

Т.И.Костина (1989), кроме нарушений жирового и углеводного обмена, в 80—100% случаев у больных ПКЯ выявила нарушение водно-солевого обмена и возможность ценного дополнительного скринингового дерматоглифического теста; она считает, что этот тест может быть использован для ранней диагностики ПКЯ.

Кроме того, несомненное значение в патогенезе ПКЯ центрального генеза имеют гипоталамические нейротрансмиттеры и нейрогормоны. Это положение было доказано исследованиями симпатoadrenalовой системы П.К.Корневым, И.П.Корневой (1980) и Ф.В.Шикаевой (1980). При исследовании нейротрансмиттеров, в частности катехоламинов — ДОФА, дофамина, норадреналина, адреналина, у больных ПКЯ центрального генеза выявлены увеличение экскреции дофамина, выраженное снижение его содержания в крови с преобладанием активности гормонального звена САС. Эти исследования были подтверждены Н.С.Зайцевой и Н.В.Петрашвили (1981), З.Ш.Гилязутдиновой, А.Р.Мусиным (1989), Ф.А.Фаттаховой (1989).

Нарушение образования и секреции нейротрансмиттеров на определенном преморбидном фоне влечет за собой целую цепь нарушений в системе гипоталамус—гипофиз—яичники—надпочечники и приводит к формированию данного нейроэндокринного синдрома (Серов В.Н. и др., 1989).

Интересные результаты, подтверждающие центральный генез ПКЯ, были получены З.Ш.Гилязутдиновой и А.Р.Мусиным (1989). При исследовании катехоламинов (ДОФА, дофамин, норадреналин,

адреналин) цирхоральным методом и при составлении адренограмм у 17 больных ПКЯ с ожирением получен адреналовый тип адренограмм, у 7 - норадреналовый и у 4 — смешанный, что свидетельствует об индивидуальной реакции САС у больных ПКЯ. При адреналовом типе адренограмм у всех больных был нарушен суточный биоритм КТ, в 77% случаев это проявилось резкой активацией гормонального звена САС с истощением медиаторного звена, в 87% — снижением резервов ДОФА. Следовательно, для большинства больных ПКЯ центрального генеза при наличии ожирения с адреналовым типом адренограмм характерными были снижение активности всех звеньев САС и компенсаторная активация гормонального звена. Под воздействием препарата леводопа, назначенного для восстановления функционального состояния САС, происходило восстановление нормальных показателей экскреции дофамина, НА, А и ДОФА.

У больных с норадреналовым типом адренограмм также был нарушен суточный биоритм КТ, при этом у 60% больных отмечалась активация гормонального звена, а у 71,5% — медиаторного звена САС, что проявлялось у 60% больных снижением экскреции дофамина, а у всех больных — снижением или истощением резервов ДОФА. Все это свидетельствует об истощении дофаминового звена САС. При проведении пробы с леводопой происходило восстановление показателей экскреции дофамина, НА, А и ДОФА.

При смешанном типе адренограмм у 50% больных выявлена активация гормонального звена и у всех — истощение медиаторного звена САС. Суточный биоритм КТ в этой группе больных также был нарушен. После пробы с препаратом леводопа происходило восстановление функционального состояния САС, что подтверждалось нормализацией показателей КТ.

Эти исследования дали возможность подтвердить центральный генез данного заболевания, и дифференциация больных соответственно адренограмме позволяет провести патогенетическую терапию с индивидуальным подбором дозы препарата леводопа.

Нормализация функции САС под влиянием препарата леводопа лишний раз подтверждает ее участие в регуляции репродуктивной функции как одного из центральных механизмов.

Известно и значение люлиберина в генезе ПКЯ. Н.В.Сперанская и Н.Д.Фанченко (1987) полагают, что **ПКЯ** может рассматриваться как состояние, связанное с нарушением цирхорального ритма секреции люлиберина и развивающимся в связи с этим дисбалансом гонадотропинов.

Участие эндорфинов в генезе ПКЯ центрального генеза. (3-эндорфины - специфическая нейроэндокринная субстанция, регулирующая функционирование гипоталамо-гипофизарной системы (Адамская Е.И., Бабичев В.Н., 1984; Славнов В.Н. и др., 1986). Повышенный уровень в-эндорфинов у больных **ПКЯ** позволил Ф.А.Allen, Mc.Jontosh (1984) высказать мнение о гипоталамическом генезе

данной патологии, на основе беспорядочной секреции ГнРГ с последующим нарушением функции гипофиза, обуславливающим неадекватную секрецию гонадотропинов.

Стрессовые ситуации, приводящие к нарушению секреции (3-эндорфинов, КТ и серотонина, осуществляющих освобождение ГнРГ, вызывают в последующем развитие гиперпролактинемии и нарушения функции яичников (Labrum A.H., 1983).

Гиперпролактинемии подтверждает центральный генез этого синдрома. Частота гиперпролактинемии функционального генеза, по данным разных авторов, составляет от 13 до 80%. Так, E.del Pozo (1980) и АА.Пашутин (1978) гиперпролактинемии при ПКЯ наблюдали у 28—65% больных, Т.В.Овсянникова и соавт. (1985), N.Braccio, H.A.Zacur (2001) - в 20-43%.

Е.М.Вихляева (1987) и др. считают, что гиперпролактинемия при ПКЯ формируется теми же патогенетическими механизмами, что и повышение продукции ЛГ E.del Pozo (1980) объясняет гиперпролактинемии избытком эстрогена и нарушением синтеза надпочечниками андрогенов, приводящими к дисфункции яичникового и надпочечникового стероидогенеза, но не являющимися первичной причиной развития ПКЯ. Автор считает, что гиперпролактинемия при **ПКЯ** является признаком сочетания этой патологии с другими эндокринными нарушениями. Подобного мнения придерживаются О.А.Атанизова и соавт. (1990), относящие эту форму **ПКЯ** к истинной.

Известно, что при **ПКЯ** в процесс вовлекается и тиреоидная система, что подтверждается тенденцией к снижению уровня ТТГ (тиреотропина) и Т4 при повышенной секреции Т3 (Blake R.E. et al., 1986). Исходя из этого, авторы рекомендуют больных с гиперпролактинемией относить к группе риска нарушения функции щитовидной железы.

Гипермелатонинемия также свидетельствует о центральном генезе **ПКЯ** (Гилязутдинова З.Ш., Фаттахова Ф.А., 1989).

Результаты исследования экскреции мелатонина у больных **ПКЯ** показали, что уровень мелатонина у них был повышен [(64,9+13,9) нмоль/сут.] по сравнению со здоровыми женщинами [(10,4+1,0) нмоль/сут.]. Одновременно выявлено и повышение пролактина. Причем при гиперпролактинемии экскреция мелатонина оказалась значительно выше, чем у больных **ПКЯ** с нормопрولاктинемией [соответственно (77,9+10,3) и (64,9+13,9) нмоль/сут.].

Все вышеизложенное позволяет допустить возможность функциональной взаимосвязи между эпифизом и лактотропными клетками гипофиза, что подтверждает взаимообусловленность названных гормонов — пролактина и мелатонина — при данной патологии и лишний раз подтверждает центральный генез истинного **ПКЯ**.

Ф.А.Фаттаховой (1989) у больных истинным **ПКЯ**, протекающим с гиперпролактинемией, наряду с гиперфункцией шишковидной железы выявлены повышение содержания серотонина и снижение

активности медиаторного звена САС. Следовательно, выявленные нарушения соотношения моноаминов и гормонов у них, с одной стороны, раскрывают значение шишковидной железы в механизме гиперпролактинемии, а с другой — патогенетическую роль эпифиза в развитии синдрома ПКЯ. Значит, изменения показателей пролактина, моноаминов также свидетельствуют о центральном генезе ПКЯ (табл. 6).

Подтверждением наличия центрального генеза ПКЯ являются и характер клинического течения данного синдрома, и лабораторные показатели. В анамнезе — частые инфекционные процессы в носоглотке, отягощенная наследственность, травмы черепа, стрессовые ситуации, ожирение, появление неврологической микросимптоматики, значительные изменения липидного метаболизма в сторону повышения холестерина, особенности гормонального статуса (снижение показателей эстрогенов, повышение — андрогенов за счет этиохоланолона и ДЭА, повышение количества пролактина, мелатонина, серотонина) и изменение функционального состояния САС.

Обобщая данные о патогенезе истинного ПКЯ с различными формами его проявления, можно заключить, что происходящие при этой патологии изменения в организме свидетельствуют о плюригландулярности процесса (гипофиз, яичники, надпочечники, шишковидная железа). Об участии гипоталамуса свидетельствуют нарушения жирового обмена, изменения функционального состояния САС, снижение уровней нейротрансмиттеров. Все это дает основание отнести данную патологию к нейроэндокринным синдромам с вовлечением в процесс гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. R.Rosenfeld et al. (1990) допускают, что цент-

Таблица 6

Показатели пролактина, мелатонина и биогенных аминов в двух группах больных ПКЯ (Фаттахова ФА., 1989)

Контингент обследованных	Пролактин (нмоль/мл)	Мелатонин (нмоль/сут.)	Серотонин (нмоль/мл)	Норадреналин (нмоль/сут.)	Адреналин (нмоль/сут.)	Соотношение А/НА
Здоровые	283,2±58,4	10,4±1,0	0,20±0,03	124,24±6,74	31,44±12,95	1:3,6
Больные ПКЯ с нормо-пролактинемией	264,4±53,2	64,9±13,9	0,23±0,04	38,36±4,94	20,62±6,62	1:1,3
Больные ПКЯ с гиперпролактинемией	815,0±72,4	77,90±10,3	0,41±0,05	33,82±9,35	29,00±6,53	1:1,1

ральным патогенетическим механизмом развития ПКЯ является дисрегуляция цитохром P450 и 17-андрогенобразующего фермента в яичниках и надпочечниках.

Необходимо отметить, что знание патогенеза всех трех форм ШСЯ имеет большое значение в диагностике, выборе методов лечения и реабилитации больных. Е.Г.Иванов (2000) при изучении состояния здоровья женщин в период менопаузы, через много лет после клиновидной резекции яичников отмечает, что симптомы ПКЯ персистировали все время. Автор выявил, что у женщин этой группы наблюдалась более поздняя менопауза, имелась повышенная частота гистерэктомии, высокая частота возникновения сахарного диабета (16%) и гипертензии (40%).

Клиника ПКЯ. Характерными признаками ПКЯ являются следующие: нарушение менструальной функции, первичное бесплодие и гирсутизм. Эти симптомы проявляются обычно в возрасте от 18 до 25 лет в отличие от синдрома ПКЯ, когда эта клиника проявляется в возрасте старше 35 лет, а бесплодие является вторичным.

Использование современных методов обследования (лапароскопия, УЗИ, биохимические и радиоиммунные методы исследования гормонов и др.) привело к более точной диагностике данной патологии, позволило разработать новые методы патогенетической терапии и реабилитации этих больных.

Диагностика включает изучение анамнеза, объективного статуса, показателей гормонов гипофиза (ФСГ, ЛГ, пролактина), гормона шишковидной железы (мелатонина), яичников (эстрогенов, прогестерона), надпочечников (17-КС, 17-ОКС, ДЭА), гипоталамических нейротрансмиттеров и некоторых показателей обменных нарушений.

Нарушения менструальной функции отмечаются в 100% случаев, преимущественно по типу гипоменструального синдрома (олигоменореи), а при длительном течении — вторичной аменореи. Нарушение менструального цикла представляется в виде олигоменореи при числе менее 9 менструаций в году или наличии 6 циклов в году или аменореи - отсутствие месячных в течение 3 и более месяцев. Ранняя и поздняя менархе при этом редкое явление (10% случаев). Нарушение менструального цикла у 58% больных начинается после первых нормальных месячных, в виде олигоменореи, опсоменореи и аменореи. Опсоменорея в ряде случаев чередуется с кровотечениями у 10—17% больных. Ациклические кровотечения составляют до 20% случаев.

Е.М.Вихляева (1981) характерным для ПКЯ при всех его формах считает хроническую ановуляцию, которая представляет собой конечное выражение ряда специфических нарушений биосинтеза гормонов, возникающих первично в яичниках, коре надпочечников или гипоталамо-гипофизарной системе и приводящих к повышению секреции лютеинизирующего гормона. Последний способствует синтезированию андрогенов в строме яичников и в клетках внутренней оболочки,

которые подвергаются интенсивному биосинтезу эстрогенов и способствуют повышению чувствительности к ЛГ РГ, секретирующих ЛГ с образованием порочного круга. Монотонное влияние эстрогенов на фоне снижения прогестерона приводит к пролиферации и гиперплазии эндометрия (до 19,5% случаев) (Железнов Б.И., 1982), аденокарциноме (до 2,5% случаев) (Бохман Я.В., 1992). При этом определяющими факторами являются длительность заболевания и ожирение.

Гирсутизм отмечается в 54—85% случаев. В отличие от других симптомов гирсутизм в 79% случаев появляется через 1—3 года от начала менархе, редко (6,1%) - до начала месячных. Степень оволосения рекомендуется оценивать по шкале D.Ferriman et J.D.Gallway (1961) с определением среднего гирсутного, гормонального и индифферентного чисел. Гирсутизм не считается основным симптомом заболевания. Многие авторы объясняют его генетически повышенной чувствительностью волосяных фолликулов к нормальному количеству андрогенов.

При раннем появлении гирсутизма для своевременного исключения сочетанной формы ПКЯ со стертой формой постпубертатного аденогенитального синдрома (АГС) нельзя оставить без внимания и другие признаки вирилизма (гипертрофия клитора, *акт*, гипоплазия молочных желез и др.). При синдроме ПКЯ гирсутизм объясняется преимущественно яичниковым генезом вследствие недостаточности ряда ферментных систем (3-Р-альдогидроксилазы, 19-гидроксилазы), в тканях яичников нарушается стероидогенез с накоплением андрогенов. Кроме того, гиперплазированная тека-ткань и хилусные клетки больше вырабатывают андрогенов. Появление гирсутизма при ПКЯ A.Ito et al. (1985) объясняют высоким уровнем свободных андрогенов, тестостерона вследствие снижения содержания тестостеронсвязывающего глобулина в яичниках.

Следовательно, при ПКЯ обнаруживаются низкое содержание ТСГ и повышение уровня свободных андрогенов плазмы. Малое количество ТСГ у больных ПКЯ объясняют отсутствием значительного подъема уровня эстрогенов в фолликулиновой и лютеиновой фазах овуляторных циклов (Eden J.A., Place J. et al., 1989).

R.Seranni, R.A.Lobo (1986), В.И.Грищенко (1987) проявление гирсутизма у больных ПКЯ, протекающим с гиперпролактинемией, объясняют изменением 5L-редуктазы под влиянием пролактина, что приводит к изменению метаболизма андрогенов на периферии. Истинная вирилизация при ПКЯ встречается редко.

Ожирение гипоталамического характера наблюдается в 34—36% случаев, и оно отчасти характеризует центральный генез заболевания, но не является для него типичным симптомом, особенно если сопровождается гирсутизмом. Развитию ожирения благоприятствует гиперандрогения, приводящая к гиперэстрогении, повышению базального уровня инсулина и изменению секреции гонадотропинов. В 50% случаев у полных женщин находят выраженное оволосение.

Лакторея сопровождается гиперпролактинемией с одновременным увеличением количества мелатонина (Фаттахова Ф.А., 1989). Возможна лакторея и при нормопролактинемии, которая объясняется повышенной чувствительностью цитоплазматических рецепторов молочных желез даже на нормальный уровень пролактина. Поэтому в этих случаях для правильного определения генеза заболевания и дальнейшей тактики лечения необходимо уточнение уровня пролактина крови.

Общее состояние больных **ПКЯ** удовлетворительное, работоспособность не нарушена. При гипоталамической форме **ПКЯ** больные жалуются на головные боли, бессонницу, раздражительность, эмоциональную неустойчивость, возможно появление склонности к депрессии, снижение памяти и либидо, появление неопределенных болей в брюшной полости. Все это — проявление астеноневротических, вегетососудистых и трофико-обменных нарушений.

Объективный статус больных **ПКЯ** характеризуется сохранением женского фенотипа. Ожирение наблюдается в 34—36% случаев, возможны стрии белого цвета на коже бедер и молочных желез. Молочные железы развиты умеренно, редко выявляется гипоплазия их или увеличение. Макромастия обычно сопровождается лактореей. Гирсутизм возможен различной выраженности, симптомы вирилизации отмечаются редко.

Генитальный статус. Наружные половые органы сформированы по женскому типу, для **ПКЯ** характерны нормальные размеры малых половых губ и клитора. При влагалищном исследовании — матка обычных размеров, и в пределах до 46% случаев выявляется небольшая гипоплазия ее. У 65—66% женщин определяется двустороннее увеличение яичников (5x4 см); они плотноватой консистенции, чаще шаровидной формы, а правый яичник бывает опущен, подвижен и легко пальпируется через правый свод.

Для подтверждения диагноза и формы проявления **ПКЯ** необходимо провести дополнительные методы исследования.

Лучевые методы исследования:

Обзорный снимок черепа. Проводится для выявления формы **ПКЯ**, исключения пролактиномы и других органических процессов в головном мозге.

На краниограммах при **ПКЯ** выявляются признаки эндокраниоза — в 55,6—62% случаев (обызвествление связок турецкого седла — 40%, склероз венечного шва — 20%, лобный или лобно-теменной гиперостоз — до 36,2%); проявление признаков внутричерепной гипертензии — в 37—49% случаев; признаки эндокринопатии (повышенная пневматизация пазухи клиновидной кости, избыточное развитие ячеек сосцевидных отростков — 14,3—25,9% случаев); сочетание всех названных изменений отмечено в 45,7—55,6% случаев (Миндубаева Ф.З., 1983; Гилязутдинов И.А., 1985; Мусин А.Р., 1989; Фаттахова Ф.А. и др., 1990, и др.).

Необходимо отметить, что при данной патологии обызвествление шишковидной железы выявляется лишь в 25,9—28,6% случаев, при норме — в 47,6% (Фаттахова Ф.А., 1989). Причем в группе больных ПКЯ с гиперпролактинемией случаев обызвествления эпифиза оказалось еще меньше, чем у больных с нормопрولاктинемией.

Рентгенологическое определение костного возраста. По данным рентгенографии костей кистей рук и лучезапястных суставов, при ПКЯ костный возраст опережает паспортный на 3—5 лет (Моисеева Е.И., Чистякова НА., 1982, и др.).

Пневмопельвиография (ППГ) и геникография (ГГ). На ППГ выявляются увеличенные в 2—6 раз (6x5x3 см; норма 3,8x2x1,2 см) яичники шаровидной или овоидной формы, в виде тени, по плотности приближающейся к телу матки. Рекомендуют вычислять соотношение сагиттального размера матки и длины яичника. У здоровых женщин оно больше единицы, при ПКЯ — меньше или равно. Однако ошибки в диагностике при ППГ доходят до 12%.

Геникография применяется в основном у женщин, живущих половой жизнью, для одновременного уточнения проходимости маточных труб.

Ультразвуковая диагностика. С учетом инвазивности ППГ, возможности осложнений и диагностических ошибок вследствие ППГ широко применяется УЗ-сканирование. Благодаря относительной простоте, доступности, неинвазивности, информативности в диагностике ПКЯ этот метод занимает одно из ведущих мест. В.Н.Демидов и соавт. (1991) при эхографии рекомендуют определить положение матки, характер ее контуров, внутреннюю структуру, размеры матки. При исследовании яичников — установить их размеры, объем (произведение длины, ширины, и толщины x 0,5), структуру, определить количество, локализацию и размеры кистозных включений. Авторы установили, что при ПКЯ в наибольшей степени уменьшаются толщина и ширина матки — соответственно на 20,6% и 16,7%. Патологические изменения матки встречаются редко (2,8%) (табл. 7).

Срединное маточное эхо выявлено в 14,9% случаев, толщиной 0,4-0,6 см.

Таблица 7

Данные УЗ-исследования женщин с ПКЯ

Параметр	Матка		Яичник	
	ПКЯ (n=276)	контрольная группа (n=70)	ПКЯ (n=276)	контрольная группа (n=70)
Длина	4,6±0,1	4,9±0,5	3,9±0,5	3,2±0,4
Толщина	2,7±0,2	3,4±0,5	2,6±0,6	1,8±0,3
Ширина	4,0±0,1	4,8±0,7	3,6±0,4	2,9±0,5

Объем яичников, по данным авторов, у здоровых женщин составляет в среднем $(8,6 \pm 1,6) \text{ см}^3$, а у больных ПКЯ он значительно увеличен [$(18,0 \pm 0,7) \text{ см}^3$] и превышает нормальные значения более чем вдвое.

В паренхиме яичников — множественные, диффузно расположенные жидкостные образования меньшего размера (0,3—0,5 см), чем у здоровых (0,6—0,8 см), чаще по периферии, капсула яичника описывается как гиперэхогенное образование толщиной 0,2—0,6 см; уплотнение выявлено в 40,2% случаев. У здоровых женщин капсула яичника не визуализируется. По данным авторов, если объем яичников превышает 11,5 см, то это в 88% случаев свидетельствует о ПКЯ. При динамическом исследовании доминантный фолликул и желтое тело не выявляются.

Трансвагинальная эхография. Имеет более высокую информативность по сравнению с трансабдоминальной. Влагалищный доступ позволяет визуализировать содержимое преовуляторных фолликулов, уточнить зрелость ооцитов, точно диагностировать малые формы эндометриоза, ПКЯ, осуществить диагностику маточной беременности, особенно при ожирении и спаечном процессе в малом тазу. Достоверность этого метода исследования составляет 95%.

По данным Б.И.Зыкина и соавт. (1997), толщина белочной оболочки яичников не является показательным эхографическим признаком поликистозных яичников. Допплерографические исследования позволяют выявить в течение всего менструального цикла почти не меняющиеся значения индекса резистивности, остающиеся в пределах 0,54—0,56. Характерным для ПКЯ авторы считают наличие множественных (более 10), небольшого размера (2—8 мм) эхонегативных включений в яичнике, расположенных чаще всего по периферии его, но они могут быть выявлены и в центральной части (Van de Westhizen S., der Spuy L.M., 1996, и др.). Дополнительным признаком ПКЯ считается утолщение стромы яичников, определенное как визуально, так и с помощью вычисления разницы площади поперечного сечения яичников и суммы площадей эхонегативных включений (Dewailly D. et al, 1994; Robert Y. et al, 1995). Эхогенность стромы яичников превышает эхогенность миометрия.

Магнитно-резонансная томография половых органов. D.G.Mitchell et al. (1986) считают, что МР-томография более информативна, чем УЗИ. Авторы проводили исследование 7 женщин с клинической картиной поликистозных яичников и у всех больных обнаружили, что оба яичника с множественными периферически расположенными кистами, а в центральном отделе яичников — зона снижения явления магнитного резонанса; последнее соответствовало избыточному развитию стромы. Подобные данные получены А.Т.Валиуллиной (2001).

Лапароскопия. Используется как для диагностики, так и одновременно для биопсии яичников, а при необходимости — и хирургической коррекции.

Необходимость использования лапароскопии для диагностики ПКЯ была обоснована Г.М.Савельевой и Л.Н.Богинской (1982). Авторы считают, что лапароскопия позволяет производить осмотр и биопсию яичников, а также проводить более строгий отбор больных для хирургического лечения ПКЯ; они рекомендуют применять этот метод обследования как обязательный для диагностики ПКЯ. Точность диагностики данной патологии при лапароскопии достигает 97% (Пермяков Н.К, Алиева Э.А., 1989). M.Mintz, J. de Brux (1986) считают, что этот метод, особенно при использовании электронной микроскопии и иммуноферментных методов исследования, помогает не только определить показания для операции, но и выяснить тонкие механизмы функционального состояния яичников.

Диагностическими признаками первичных ПКЯ при лапароскопии являются утолщение капсулы яичников; отсутствие визуализации просвечивающих сквозь капсулу фолликулов; наличие мелких, древовидно ветвящихся сосудов на капсуле; увеличение размеров яичников за счет гиперплазии стромы яичников и клеток внутренней теки (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997).

О.В.Данченко (1989) рекомендует проводить лапароскопию одновременно с гистероскопией в случае отсутствия эффекта гормональной терапии. При этом автор предлагает проводить биопсию яичников и эндометрия для гистологического исследования. Характерным для ПКЯ О.В.Данченко (1989) считает увеличение яичников, их перламутровый цвет, гладкую, натянутую белочную оболочку, под которой определяются сосудистый рисунок различной степени выраженности и наличие подкапсульных кист, просвечивающих через оболочку. Благоприятным местом для биопсии автор считает середину верхнего полюса яичника, наиболее отдаленную от ворот яичника, а объем биоптата — 1/3 объема яичника с последующей коагуляцией и контролем гемостаза. У больных с бесплодием в 73,3% случаев автор выявил изменения яичников, характерные для ПКЯ. Кроме того, он описывает терапевтический эффект от биопсии яичников. Через 3 мес. после биопсии у 66,9% женщин отмечена овуляция, у 65,3% — ритмичный менструальный цикл, у 32,2% — наступила беременность. На основании изучения отдаленных результатов автор считает целесообразным после биопсии с 7-го дня назначать стимулирующие овуляцию препараты (кломистилбегит в сочетании с гестагенами).

В.И.Кулаков и соавт. (1989) отмечают, что лапароскопия — наиболее информативный метод оценки состояния половых органов и органов малого таза (наличие перитубарных спаек, «малые формы» эндометриоза, миомы матки небольших размеров), а также имеет еще особое значение для выявления овуляции, ПКЯ, СИЯ, ЛНФ и других заболеваний. Кроме того, при необходимости возможна одновременная хирургическая коррекция. Однако авторы указывают, что лапароскопия является сложной диагностической процедурой, требующей специального оборудования и высокой

квалификации гинеколога-эндоскописта. Е.П.Куренов и соавт. (1988), касаясь возможных осложнений, считают этот метод не лишённым осложнений. Их частота — 2—5% со стороны сердечно-сосудистой системы; кроме того, есть вероятность осложнений, вызванных введением газа в брюшную полость.

На основании тетраполярной реографии выявлено нарушение кровенаполнения мозга, изменение тонуса мозговых сосудов, и поэтому больных с патологией сердечно-сосудистой системы и избыточной массой тела рекомендуют относить к группе риска осложнений при проведении лапароскопии.

В настоящее время более современными и щадящими методами обследования больных с подозрением на ПКЯ являются трансвагинальная эхография и доплеросонография.

Такие методы диагностики, как ЭЭГ, РЭГ, могут способствовать определению генеза ПКЯ, а при гиперпролактинемии — выявлению органических заболеваний ЦНС.

Тесты функциональной диагностики: базальная температура, кольпоцитология, цервикальное число.

Для больных ПКЯ кольпоцитологическая картина характеризуется двумя типами мазков — пролиферативным с низким КПИ (88%) и атрофическим (12%). Кроме того, характерной кольпоцитологической особенностью является сочетание выраженной цитоплазматической пролиферации эпителия и цитолиза. Цитолиз — это лизис цитоплазмы промежуточных клеток, богатых гликогеном. В мазках обнаруживаются большое количество свободно лежащих «голых» ядер, обрывки цитоплазмы клеток среди обширных колоний палочек Додерлейна. Цервикальное число до 6 баллов. Базальная температура монофазная.

Скрининговый дерматоглифический тест. Характерно повышение частоты дуг на пальцах (24,7%), наличие островкового узора и дисплазий на теноре (25,5%), дополнительные ладонные трирадиусы и другие изменения (Костина Т.И., 1989).

Общелабораторные методы исследования. Анализы крови и мочи в пределах нормы, сахарная кривая — признаки нарушения толерантности к глюкозе при центральном генезе заболевания, протекающего с ожирением; холестерин — преимущественно в норме.

Исследование гормонов. Показатели экскреции 17-КС и 17-ОКС соответствуют норме. Экскреция 17-КС - 20,8—34,6 мкмоль/сут.; 17-ОКС свободных — 0,11-0,47 мкмоль/сут.; 17-ОКС суммарных — 3,61—20,3 мкмоль/сут.; ДЭА — 3,4—0,78 мкмоль/сут. (при норме 2,5—3,45 мкмоль/сут.).

Следовательно, у больных ПКЯ функциональное состояние коры надпочечников не нарушено. Однако в литературе имеются сведения и о том, что при всех вариантах ПКЯ в процесс вовлекаются и надпочечники, их глюкокортикоидная функция. В частности, выявлено некоторое увеличение выделения свободных фракций 17-ОКС,

ночное падение фракций андростенолона, тестостерона и 17-гидроксипрогестерона в крови. При фракционном исследовании 17-КС отмечается увеличение количества андростерона и этиохоланолона, что свидетельствует о яичниковой гиперандрогении (Добротина В.Ф., Качалина А.Н., 1982).

По данным С.С.С. Yen (1980), SAdams (1986), концентрация общего тестостерона в плазме крови у больных ПКЯ увеличена, главным образом за счет свободного тестостерона. Ароматизация избыточного уровня эстрогена (Э) приводит к увеличению содержания этого стероида. С другой стороны, гиперандрогения и тучность, наблюдаемые у женщин с ПКЯ, снижая секрецию ТЭСГ (тестостерон-эстрогенсвязывающий глобулин) печенью, приводит к повышению свободной фракции Т и эстрадиола. Авторы считают, что гиперандрогения различными путями вызывает гиперэстрогению у больных ПКЯ. Все это указывает на то, что надпочечники у больных ПКЯ находятся в состоянии напряжения.

Показатели гипофизарно-яичниковых и надпочечниковых гормонов зависят от клинической формы ПКЯ. Для типичной формы характерны нормальный базальный уровень ФСГ и высокий ЛГ. Преобладание ЛГ над ФСГ является характерной особенностью типичной формы ПКЯ и причиной гиперандрогении. Для сочетанной формы (овариально-надпочечниковой) — некоторое увеличение кортизола (Кр) и уровня тестостерона (Тс) (в 1,5—2 раза); для атипичной формы — низкий базальный уровень ФСГ и ЛГ, секреция эстрогенов снижена, преобладает Э, содержание Э₂ снижено (около 0,1–0,2 нмоль/л), снижена секреция прогестерона (Пг).

У 27–43% больных повышен уровень пролактина (Орлова В.Г., Атанязова О.А., 1987). По данным Е.М.Вихляевой (1987), у 25—30% больных выявлена гиперпролактинемия, объясняемая снижением допаминергической активности гипоталамуса. Наряду с повышением пролактина автор отмечает повышение ТТГ, тестостерона и снижение ФСГ с повышением соотношения ЛГ/ФСГ, что вызывает увеличение выработки рилизинг-гормона. По данным исследования Ф.А.Фаттаховой (1989), показатели пролактина в крови при ПКЯ повышены [(580,4±65,6) мМЕ/мл], а при ПКЯ, протекающем с лактореей, уровень пролактина достигает (815,0±22,4) мМЕ/мл при норме 283,2±58,4.

Гистологическое исследование эндометрия проводится по клиническим показаниям (обильные, длительные менструации), по утолщению М-эхо при УЗИ, в случае выявления гиперплазии эндометрия при гистероскопии. При ПКЯ возможны не только гиперпластические процессы эндометрия, но и аденокарцинома (от 3—5%) (Железнов Б.И., 1972, Я.В.Бохмани др., 1982).

Макроскопическое и гистологическое исследование яичников проводится во время операции или лапароскопии.

Осмотр: яичники увеличены в размерах, с плотной, гладкой, утолщенной белочной оболочкой сероватого цвета, местами просве-

чивают фолликулы. На разрезе — утолщенная белочная оболочка сероватого цвета, местами желтушная. В толще яичника множество мелких кист, отсутствует желтое тело.

Гистологическое исследование систематизированно представлено Б.И.Железновым (1982). Белочная оболочка утолщена в 8—10 раз за счет разрастания волокнистой ткани в корковом слое, с наличием гиалиноза; уменьшено количество примордиальных фолликулов, зреющих фолликулов; выраженная атрезия кистозно измененных фолликулов, для последних характерна гиперплазия, а иногда и лютеинизация клеток внутренней теки фолликулов, претерпевающих облитерационную атрезия. Характерным является и отсутствие желтых тел. В строме — разрастание коллагеновой и рыхлой соединительной ткани с неравномерным распределением. Местами обнаруживаются ретикулярная ткань, утолщение, склероз кровеносных сосудов, лимфотромбозы. При наличии дегенеративных изменений фолликулов наблюдаются дистрофические процессы в гранулезе и яйцеклетках.

Б.И.Железнов в последующем подробно изучил гистохимическую структуру склерополикистозных яичников с применением люминесцентной и поляризационной *микроскопии*. На основании полученных данных автор выделил 3 группы больных. В 1-й группе в *theca interna* было выявлено небольшое количество липидов, которые по своим физико-химическим свойствам сходны со стероидными гормонами. При этом в эндометрии пролиферация была выражена слабо. Эта группа больных была самой многочисленной. У больных 2-й группы липиды обнаруживались в *theca interna* в большом количестве, а в эндометрии — выраженные пролиферативные процессы (железисто-кистозная и атипичная гиперплазия). В 3-й группе липиды не обнаруживались, что свидетельствовало о выраженном снижении синтеза эстрогенных гормонов. Эти гистохимические находки представляют большой интерес в отношении прогнозирования процесса после хирургического лечения и для дальнейшей реабилитации больных. Необходимо отметить, что степень морфологических и гистохимических изменений при этом синдроме зависит от длительности заболевания.

Дифференциальная диагностика (см. табл. 8).

Поликистозные яичники необходимо дифференцировать от следующих заболеваний:

- *Постпубертатный аденогитальный синдром (АТС)*.

Данный синдром развивается при XX-кариотипе. Характерным является недостаточная выработка глюкокортикоидных гормонов, что, в свою очередь, вызывает стимуляцию выработки АКТГ гипофизом с последующей гиперплазией надпочечников, приводящей к повышенному выделению андрогенов. Для клиники АТС характерно раннее появление гирсутизма (с менархе) с дальнейшим нарушением менструации. В объективном статусе отмечают недоразвитие молочных желез, сильное развитие мышечной ткани по андройдному

Таблица 8

Дифференциально-диагностические признаки ПКЯ (Зыкин Б.И. и др., 1997)

Признак	Первичный ПКЯ	Вторичный ПКЯ (надпочечниковая форма)	Вторичный ПКЯ (гипоталамическая форма)
Увеличение яичников	Выраженное двустороннее	Невыраженное асимметричное	Выраженное двустороннее
Ожирение	Универсальное	Отсутствует	Специфическое
Бесплодие: первичное вторичное	Характерно Не характерно	Не характерно Характерно	Не характерно Характерно
Начало заболевания	С менархе	Постепенное	Резкое
Диэнцефальное нарушение	Не характерно	Не характерно	Характерно
Вирилизация	Не характерна	Нерезко выражена	Не характерна
Дексаметазоновые пробы	Отрицательные	Положительные	Не характерны
Гиперплазия эндометрия	Характерна	Редко	Характерна

типу телосложения; в строении половых органов — гипоплазия наружных половых органов, гипертрофия клитора, гипоплазия матки и двустороннее увеличение яичников (однако они менее плотные, чем при ПКЯ). Кольпоцитологически выявляются андрогенные пролиферативные клетки, промежуточные атипичные, различные по форме и величине, по характеру расположения клетки сходны с мазками при ПКЯ. Встречаются парабазальные клетки.

Экскреция 17-КС увеличена, 17-ОКС — низкие цифры вследствие врожденного дефицита глюкокортикоидов. Проба с АКТГ характеризуется увеличением 17-КС в 3 раза с незначительным увеличением 17-ОКС.

• *Стертая форма болезни Иценко—Кушинга.*

Заболевание встречается у молодых женщин. Жалобы на головную боль, нарушение сна, снижение работоспособности, эмоциональную лабильность, повышение аппетита, жажду, отеки, нарушение менструальной функции с выраженной опсоменореей, а затем вторичной аменореей.

Объективно: фрелиховское ожирение, лунообразное лицо, тонкие конечности, стрии, повышение артериального давления, оволосение лица при выраженной клинической картине.

Генитальный статус: гипотрофия матки, яичники слегка увеличены, в этом заключается некоторое сходство с ПКЯ.

Кольпоцитогамма: отсутствие динамических преобразований мазков, высокий монотонный ановуляторный тип КПИ. Количество 17-ОКС увеличено в 2—3 раза, а 17-КС — незначительно в отличие от АТС и ПКЯ.

Краниограмма: только через несколько лет от начала болезни турецкое седло становится порозным и слегка увеличивается в размерах, так как кортикотропные аденомы имеют малые размеры. Часто разлитая или очаговая порозность костей, прилегающих к турецкому седлу. Стертая форма болезни Иценко—Кушинга быстро прогрессирует и переходит в классическую форму с выраженными симптомами.

- *Вторичная аменорея, вызванная гипоплазией яичников.*

Возникает после наступления половой зрелости. При этом состоянии гирсутизм не выявляется. Характерно ожирение, и поэтому матку и придатки при исследовании трудно контурировать. УЗИ исключает изменения яичников, характерные для ПКЯ. Кольпоцитогамма: атрофический тип мазка.

- *Вторичная аменорея, связанная с хроническим воспалением внутренних половых органов.*

В анамнезе — наличие воспалительного процесса в половом аппарате. Заболевание, связанное с воспалительным процессом, протекает волнообразно, в период ухудшения усиливаются боли в нижних отделах живота и пояснице. При перитубации или ГСГ выявляется непроходимость маточных труб, перитубарные спайки и другие признаки, характерные для воспалительного процесса.

- *Идиопатическая форма гирсутизма.*

Ведущими симптомами являются гирсутизм, бесплодие и ановуляторные циклы при нормальном менструальном цикле и неувеличенных размерах яичников. При исследовании гормонов наблюдается повышение фракции андростерона и этиохоланолона и ацикличность выделения с мочой ЛГ, отсутствие антител к экстракту из ткани яичника в сыворотке крови в отличие от больных ПКЯ. Кроме того, при идиопатическом гирсутизме выявляются поликистозные изменения в яичниках, но менее выраженные, чем при ПКЯ.

- *Тотальный адреногиперкортицизм.*

Характерны выраженный гирсутизм и высокие показатели 17-КС и 17-ОКС. Яичники при этом заболевании обычно атрофичные (по данным ППГ, УЗИ), что окончательно позволяет исключить ПКЯ.

Гормональные пробы. Для дифференциации вышеназванных заболеваний, особенно для выявления генеза гирсутизма, рекомендуется проведение гормональных проб на подавление или стимуляцию функции надпочечников и яичников. Гормональные пробы позволяют уточнить функциональные резервы определенной эндокринной железы и степень нарушения ее регуляции.

Кортизоновая проба. При гиперплазии надпочечников выделение 17-КС резко уменьшается. Это объясняется блокадой кортизоном секреции АКТГ передней долей гипофиза, что, в свою очередь, вызывает уменьшение экскреции 17-КС. При патологии яичников кортизоновая проба не влияет на продукцию 17-КС.

Проба с АКТГ. При ПКЯ введение АКТГ не вызывает повышения экскреции 17-КС, или увеличение бывает незначительным в отличие от синдрома АГС или болезни Иценко—Кушинга.

Проба с хоригоном. Увеличение экскреции 17-КС на 30—50% указывает на яичниковый генез заболевания; при надпочечниковом гирсутизме количество 17-КС не изменяется. При этой пробе хориогонин стимулирует секрецию андрогенов за счет стимуляции функции яичников. Следовательно, повышение суммарных 17-КС (ДЭА-С и андростерона) при стимуляции яичников ХГ трактуется как доказательство повышенной способности склерополикистозных яичников к продукции андрогенов хилусными клетками. Подобную пробу рекомендуют проводить на фоне подавления функции надпочечников преднизолоном.

При первичном ПКЯ после введения ХГ на фоне подавления функции надпочечников преднизолоном наблюдается увеличение экскреции суммарных 17-КС и их фракций.

Каждая последующая доза препарата после 3-й инъекции вызывает нарастание уровня 17-КС. Однако при осложненной форме повышение 17-КС происходит только после 1-го введения ХГ, а у больных с атипичной формой заболевания реакция на ХГ отсутствует. При гиперплазии коры надпочечников эта проба отрицательна.

Проба с гестагенами. При ПКЯ происходит снижение экскреции 17-КС вследствие блокады секреции АКТГ, а при надпочечниковом генезе гирсутизма секреция 17-КС не снижается.

Проба с кломифеном рекомендуется для уточнения патогенетических форм ПКЯ и прогнозирования исхода резекции яичников. Появление 2-фазного цикла в процессе приема кломифена указывает на яичниковый генез или сочетанную форму ПКЯ, а также на способность гипоталамуса и гипофиза к циклическому выбросу люлиберина и гонадотропных гормонов. Отрицательная реакция на кломифен свидетельствует о центральном генезе заболевания или наличии у больной гипертекоза яичников.

Проба с ЛГ-рилизинг-гормоном (ЛГ РГ) служит дифференциальной диагностике яичниковой и центральной форм ПКЯ. Для яичниковой формы ПКЯ характерно повышение базального уровня ЛГ в ответ на ЛГ РГ. При центральном генезе реакция ЛГ на введение ЛГ РГ снижена. У большинства больных после введения ЛГ РГ повышается уровень тестостерона и андростендиона.

Дифференциальная диагностика ПКЯ не может основываться лишь на функциональных и гормональных тестах. Необходимо оценить анамнез, клиническую симптоматику, результаты лучевых,

инструментальных (УЗИ, лапароскопия и др.), радиоиммунологических иммуноферментных методов исследования с обязательным исследованием пролактина и мелатонина.

Лечение поликистоза яичников. Лечебная тактика при ПКЯ в течение последних лет претерпела существенные изменения, но до конца данный вопрос еще не решен. При лечении ПКЯ необходимо учесть сложность и многокомпонентность нарушений механизмов нейрогуморальной регуляции у больных.

Выбор метода лечения ПКЯ необходимо проводить на основании клинко-лабораторных данных и с учетом патогенетических вариантов (форм) заболевания. Лечение ПКЯ разделяется на два вида: гормональное и хирургическое. В препубертатном периоде необходимо предварительно испытать консервативное лечение.

Гормональная терапия считается более целесообразной в начальных стадиях заболевания или для проведения дифференциальной диагностики. Этим целям служат следующие гормональные препараты:

1. При центральном генезе ПКЯ рекомендуются низкодозированные монофазные оральные контрацептивы (мерсилон, логест). Эти препараты повышают до нормального уровня ТЭСГ, снижают концентрацию ЛГ, Т, свободного Т, ДЭА. Содержание пролактина и ФСГ остается прежним. Нормализуются менструальный цикл и масса тела (Rojanasahul A. et al., 1987).

Терапия эстроген-гестагенными препаратами направлена на получение эффекта «отмены», в результате которого обеспечивается спонтанное восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, регулируется менструальный цикл и происходит овуляция, 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°C), 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 ПКЯ центрального генеза мы рекомендуем антиоксидантную терапию — вагинальный или (при невозможности) абдоминальный фонофорез токоферола ацетата. Данная терапия направлена на снижение интенсивности ПОЛ и повышение стероидогенеза в яичниках (см. разд. 3.3).

R.L.Reid, D.A.Van Vigt (1987) et al. 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. В последующем назначается гормональная терапия. При неэффективности — хирургическое лечение.

И.Н.Бухаловская и соавт. (1980) считают, что снижение массы тела нормализует продукцию моноаминов и опиоидных пептидов уменьшает экстрагландулярный синтез эстрогенов в жировой ткани.

Л.Н.Улятовская (1986) также рекомендует при нейроэндокринном синдроме снижение массы тела не только для коррекции липидного обмена, восстановления фертильности, но и для предотвращения развития в молодом возрасте атеросклероза. Для снижения массы тела мы рекомендуем разгрузочную диетотерапию (РДТ) в условиях стационара. Потеря массы тела, по данным А.Р.Мусина (1989), составляла от 5 до 13 кг. После восстановительного периода РДТ с целью коррекции суточного биоритма симпатoadреналовой активности согласно адренограммам назначалась терапия малыми дозами препарата леводопа. Результаты лечения больных ПКЯ с ожирением оказались следующими: цикличность менструаций была восстановлена в 80% случаев, и у 33% больных наступила беременность. (Метод РДТ см. в прил. 3.6.)

В.Н.Серов и соавт. (1989) основой терапии больных с ожирением также считают регуляцию нейромедиаторного обмена гипоталамуса на фоне применения диетических методов снижения массы тела и обязательным компонентом лечения признают хирургический, направленный на уменьшение объема андрогенных структур, сформировавшихся при ПКЯ.

При неэффективности гормональной терапии в течение 6—12 мес. необходимо ставить вопрос о хирургическом вмешательстве в любом возрасте, особенно при центральном генезе ПКЯ (Серов В.Н. и др., 1989). Авторы обосновывают это тем, что после операции кроме уменьшения объема андрогенных структур в яичниках предотвращаются развитие гиперпластических, предраковых изменений эндометрия и дистрофических процессов в яичниках, прогрессирование гирсутизма, вегетососудистых нарушений.

Препараты кломифен, тамоксифен направлены на повышение ТЭСГ, освобождение гонадотропинов с последующей стимуляцией яичников. Увеличение ФСГ стимулирует созревание фолликулов, а рост Э2 в гранулезных клетках является сигналом положительной обратной связи для овуляторного выброса ЛГ (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997). При неэффективности — хирургическое лечение. Желательно эти препараты назначать при ПКЯ с проявлениями гирсутизма либо при повышенном уровне тестостерона.

2. При яичниковой форме ПКЯ и невыраженном гирсутизме рекомендуется: циклическая гормональная терапия (микрофоллин форте по 0,02 мг с 5-го по 15-й день цикла или по 18-й день в зависимости от уровня эстрогенов, во 2-й фазе цикла — гестагены, предпочтительнее дюфастон по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла или утрожестан по 300 мг/сут. с 17-го по 26-й день цикла).

3 При надпочечниковой форме ПКЯ в 1-й фазе цикла - дексаметазон по 0,5 мг 2 раза в день, во 2-й фазе — дюфастон или утрожестан.

Е.М. Вихляева, В.И. Алипов и соавт. (1986) считают целесообразным при этой форме назначение преднизолона или дексаметазона в сочетании с кломифеном. Эффективность дексаметазона связана с увеличением уровня ТЭСГ и снижением эндогенного Т. Таким образом, сочетание этих двух препаратов имеет единое патогенетическое направление, вызывающее повышение уровня ТЭСГ до значений характерных для женщин со спонтанной овуляцией.

4. При сочетании ПКЯ с гиперпролактинемией рекомендуются дофаминомиметики — парлодел, норпролак, достинекс, юмекс. Они приводят к снижению уровня пролактина, уровня ЛГ, тестостерона и к уменьшению соотношения ЛГ/ФСГ.

Применяется парлодел в сочетании с клостилбегитом (Овсянникова Т.В. и др., 1989). Эффективность данной терапии авторы отмечали в 52% случаев, а при отсутствии эффекта, даже при нормальном уровне пролактина, авторы рекомендуют лапароскопическое исследование и при необходимости - хирургическую коррекцию.

5. При сочетании ПКЯ с гипермелатонинемией и гиперпролактинемией — предварительное назначение мексамина в дозе 50 мг 3 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла, а при аменорее — в течение 3—4 нед., затем парлодел по 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 2—3 мес. под контролем показателей гормонов. При отсутствии овуляции — стимуляция овуляции клостилбегитом (Гилязудинова З.Ш., Фаттахова Ф.А., 1989).

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

7. При ПКЯ с маточным кровотечением рекомендуется назначение гестагенов во 2-й фазе цикла (дюфастон, утрожестан, норколут и др.) в сочетании с дексаметазоном в 1-й фазе. Обязателен гистологический контроль состояния эндометрия.

8. Независимо от формы ПКЯ — клостилбегит в сочетании с прогестинами. При этом наступление беременности отмечено в 30% случаев (Вайнберг Э.Г. и др., 1989).

Клостилбегит (кломифен) назначается обычно с 5-го по 9-й день менструального цикла в повышающейся дозе — 50; 100; 150 мг. Назначение клостилбегита направлено на высвобождение гонадотропинов. В результате этого происходит стимуляция яичников с созреванием фолликулов (Алипов В.А. и др., 1986). Кроме того, он способствует уменьшению уровня ЛГ и повышению ТЭСГ, вызывающего снижение уровня андрогенов, и тем самым обеспечивает антиандрогенное воздействие на организм. После восстановления регулярного менструального цикла для стимуляции овуляции В.П. Сметник и Л.Г. Тумилович (1998) рекомендуют с учетом сниженного уровня ФСГ применить препарат ФСГ - метродин. С 3—5-го дня цикла

вводится по 75 ЕД (1 ампула) метродина в течение 5—7 дней до получения доминантного фолликула, имеющего размеры 18—20 мм. Далее вводится овуляторная доза ХГ (профазы или прегнил) в дозе 10 тыс. ЕД. Доза метродина подбирается индивидуально и может достигать 225 ЕД в сутки. Кроме этого препарата авторы рекомендуют применение РГ ЛГ в пульсирующем цирхоральном режиме 1 раз в час. Частота овуляции при данной методике достигает 80-95%. (Другие виды стимуляции овуляции изложены в разд. 3.7.).

Для восстановления овуляторных циклов рекомендуются физиотерапевтические методы лечения, акупунктура, лазеро- и фитотерапия; последняя рекомендуется в сочетании с гормональной, когда имеются нарушения обменных, иммунных процессов. (Выбор фитотерапии соответственно патологии представлен в разд. 3.5.).

Хирургическое лечение. Методика операции постоянно технически совершенствуется.

Классический метод заключался в резекции 2/3 яичников путем лапаротомии, а позднее лапароскопическим доступом. По данным Т.И. Костина (1989), Овсянниковой Т.В., Кореновой И.Е. (1989), положительный эффект операции отмечен в 63—72% случаев, а по данным И.В.Кузнецовой (1991) - в 93,3%.

В историческом аспекте имеют значение такие разновидности операций, как декапсуляция, декортикация, демедулляция, экстравентрирование, надрезы яичников, односторонняя овариэктомия, клиновидная резекция яичников с оментопексией и реиннервацией с имплантацией полового нерва. Использовались и различные шовные материалы для ушивания яичников: дексон, пан-акрилатный клей МК-7 — для соединения раневых поверхностей яичников и др. Однако эти методы не нашли широкого применения в практике.

В настоящее время широко применяются *лапароскопические методы операций*.

1. Эндоскопическая диатермокоагуляция гонад.

Проводится в виде продольных и поперечных насечек коркового слоя яичников размерами 1,5 x 0,5 см с одновременной коагуляцией атрезированных фолликулов (Ентин Б.В., Молжанинов Е.В., 1982; Gracea N. et al., 1989), резекции яичников путем их множественной точечной электрокаутеризации и электрокоагуляции на глубину 4 мм (Aakvaay A., Gjonatessi H., 1985). Однако при этой операции менструальная функция восстановилась лишь в 57—86% случаев, беременность наступила у 41—69% больных.

М.В.Грановская (1985) неблагоприятные результаты подобной операции связывает с большой раневой поверхностью при множественной биопсии гонад, возникновением спаечного процесса и недостаточной глубиной операции. Кроме того, при этом происходит чрезмерное повреждение фолликулярного аппарата яичников электрическим током, особенно при использовании монополярной методики электрокоагуляции тканей (Semm K., 1983).

2. Лазерная техника в сочетании с обзорной лапароскопией (Portuondo LA. et al., 1984). Авторы считают, что эта методика исключает образование спаек и дает более благоприятные результаты в отношении наступления беременности. J. Huber et al. (1989) к достоинствам операции лазерного клиновидного иссечения яичников (ширина 5—10 мм, глубина 2—10 мм) относят бескровность операции и хорошие отдаленные результаты — через 3—10 дней начинается менструация и через 4—6 мес. восстанавливается овуляторный процесс.

3. Метод термокаутеризации во время лапароскопии. Пункция выполнялась игольчатым электродом на глубину 0,8—1,0 см при силе тока 0,9 А, число пункций от 15 до 20 (Аншина М.Б., Семендяев А.А., 1989). Авторы считают, что этот метод операции лишен недостатков электрокоагуляции, оказывает эффективное, щадящее воздействие на фолликулярный аппарат яичника. Метод прост, не инвазивен, при его применении меньше частота спаечного процесса в малом тазу, сокращается число послеоперационных койко-дней. Благоприятные результаты операции обусловлены разрушением патологически измененной ткани яичников, приводящим к снижению уровня андрогенов и способствующим нормализации функции системы гипоталамус—гипофиз—яичники.

Восстановление менструальной функции наблюдалось в 70—80% случаев, репродуктивной - в 37,9—68,5%. После термокаутеризации яичники, ранее резистентные к гормонотерапии, становились восприимчивыми к гормонам (Здановский В.М. и др., 1987).

4. Лапароскопическая биопсия яичников (Алиева Э.А., 1989).

Биопсия яичников размером от 1,5 до 4,0 см с иссечением их на глубину от 2 до 4 см приводила к восстановлению овуляции в 86,1% случаев и беременности - в 66,6%. Однако самопроизвольные выкидыши составили 12,5%.

Эффект любого хирургического лечения больных ПКЯ является следствием, с одной стороны, удаления гиперплазированной тека-ткани в яичниках — источника избыточной продукции андрогенов, а с другой — нарушения целостности утолщенной белочной оболочки, способствующего возможности в последующем овуляции.

Отрицательные результаты хирургического лечения больных ПКЯ центрального генеза можно объяснить участием в формировании ПКЯ многих звеньев нейроэндокринного гомеостаза в системе ГГЯ-взаимоотношений: нейротрансмиттеров, шишковидной железы, лактотропных клеток аденогипофиза, обменных процессов (Гилзутдинова З.Ш., Фаттахова Ф.А., 1989, 1990). Подтверждением сказанного является то, что у больных ПКЯ с гиперпролактинемией после хирургического лечения остаются высокими показатели мелатонина, серотонина при низком содержании катехоламинов. Таким образом, опираясь на данные этих исследований, можно сказать, что шишковидная железа не только участвует в развитии синдрома ПКЯ центрального генеза, но и имеет решающее значение для выбора

метода лечения, предоперационной подготовки этих больных и дальнейшей их реабилитации. Поэтому коррекцию показателей мелатонина и пролактина мы считаем необходимым компонентом предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации больных. Кроме того, особую группу составляют больные ПКЯ с нарушением обменных процессов — ожирением, где только хирургической коррекции данного синдрома недостаточно.

Все вышеизложенное требует соответствующей предоперационной подготовки для реабилитации больных ПКЯ. При неэффективности хирургического лечения либо рецидиве процесса следует проводить повторное исследование состояния гормонального статуса для своевременного выбора метода гормональной коррекции.

Если после эффективного хирургического лечения не наступает беременность, необходимо проверить проходимость маточных труб (ГСГ, лапароскопия с хромотубацией, ультразвукография).

Предоперационная подготовка больных ПКЯ:

1. При центральном генезе данной патологии во время комплексного обследования до хирургического лечения необходимо обратить внимание на массу тела.

При повышенных показателях пролактина, мелатонина — провести предварительную коррекцию функции шишковидной железы и лактотропных клеток гипофиза. Для снижения уровня мелатонина мы рекомендуем мексамин. Препарат назначается по 50 мг 3 раза в день в течение 3—4 нед. с последующим исследованием показателей гормонов и нейротрансмиттеров. После лечения происходит нормализация функционального состояния эпифиза мозга, показатели мелатонина снижались в 3—4 раза, одновременно происходили снижение повышенного уровня пролактина и активация медиаторного звена САС.

При отсутствии одновременного снижения пролактина и мелатонина необходимо дополнительно назначать парлодел в течение 2—3 мес. У больных с нормопролактинемией и повышенным уровнем мелатонина также необходимо предварительное лечение мексамином. (Описание препарата *мексамин*, показания и противопоказания представлены в прил. 3.).

При *ожирении* показано предварительное проведение разгрузочной диетотерапии. В последние годы мы придерживаемся описанной тактики при подготовке больных к операции, что приводит к благоприятным результатам хирургического лечения.

При наличии признаков интракраниальной гипертензии рекомендуется в процессе предоперационной подготовки провести дегидратационную терапию (магнезиальные соли с глюкозой внутривенно, энтерально глицерин или верошпирон по обычной схеме).

2. При *надпочечниково-яичниковом генезе* рекомендуется назначение дексаметазона (0,25—0,5 мг) под контролем показателей 17-КС. Подобная подготовка способствует уменьшению гирсутизма и улучшает исход операции.

3. При *кровотечениях* обязательно диагностическое выскабливание полости матки с целью исключения предрака, удаления патологически измененного эндометрия и создания условий для нормальных циклических преобразований его после операции (Бохман Я.В. и др., 1982).

4. При *вегетососудистых нарушениях* мы рекомендуем акупунктурную терапию, центральную электроаналгезию аппаратом ЛЭНАР, эндоназальный электрофорез витамина B_1 седативные, вегетотропные препараты.

Послеоперационное ведение больных ПКЯ. Больные после операции нуждаются в диспансерном наблюдении. В течение первого года — посещение женской консультации каждые 3 месяца, в последующие 2 года — каждые 6 месяцев, а затем 1 раз в год.

В процессе первого этапа диспансерного наблюдения (первые 3 месяца) необходимо еще раз уточнить клиническую форму **ПКЯ**, обратить особое внимание на морфологию резецированных яичников с целью соответствующей коррекции данной патологии.

Для своевременной гормональной коррекции больных **ПКЯ** при неэффективности хирургического лечения либо выявлении рецидива процесса рекомендуем повторное обследование гормонального статуса, позволяющее еще до клинических проявлений рецидива своевременно выбрать метод коррекции.

При невозможности осуществления современных методов исследования необходимо провести комплексную терапию, включающую гормональное лечение (назначение мексамина, парлодела), физиотерапию, ИРТ, при необходимости РДТ и др. Причем назначение каждого вида лечения должно исходить из клинической формы **ПКЯ**. При неэффективности — направление больных в соответствующие стационары. Восстановление фертильности у больных после хирургического лечения временное — в конце первого года после операции фертильность снижается, и через 3—5 лет наступает стойкая ановуляция.

Гормональная терапия после операции. Выбор метода зависит от клинических проявлений и данных гормонального исследования.

1. При ановуляторном цикле — стимуляция овуляции кломифеном, ХГ в сочетании с прогестинами (см. разд. 3.7.).

2. При надпочечниковом генезе **ПКЯ** рекомендуется дексаметазон по 0,25 мг в 1-й фазе цикла и прогестины во 2-й.

3. При центральном генезе **ПКЯ** следует нормализовать уровень пролактина (парлодел по 5 мг в сутки в течение 3—4 циклов). При повышенном уровне мелатонина показано лечение мексamiном (150 мг в сутки) в течение 3 нед. с последующим проведением прогестероновой пробы, а затем циклическая гормональная терапия в течение 3—2 циклов. Одновременно высокие уровни пролактина и мелатонина требуют лечения мексamiном совместно с пролактином, что приводит к нормализации показателей и пролактина.

4. При наличии ожирения и неполного эффекта хирургического лечения через 2—3 мес. и более после операции мы рекомендуем проведение РДТ с последующим назначением леводопы в малых дозах либо циклическую гормональную терапию, кломифен.

Результаты лечения препаратом леводопа после РДТ оказались следующими: у 80% больных была восстановлена менструальная функция, у 33% — наступила беременность. Причем она наступала чаще при норадреналовом и адреналовом типах адренограмм, а у больных со смешанным типом адренограмм беременность не наступала, но была восстановлена цикличность менструаций (Мусин А.Р., 1989). (В разд. 3.6 приводится схема РДТ и лечения препаратом *леводопа*).

Ю.К.Памфамиров и соавт. (1989) считают целесообразным в комплекс лечения больных ПКЯ с ожирением после неэффективного хирургического вмешательства включать адипозин в курсовой дозе 1000-1500 ЕД.

Г.М.Савельева и соавт. (1989) для лечения больных ПКЯ, протекающим с депрессией, обусловленной отсутствием беременности и другими причинами, для нормализации ЦНС рекомендуют нейротропные препараты в сочетании с антидепрессантами, циклическую витаминотерапию, эндоназальный электрофорез витамина *B₁*, массаж воротниковой зоны и др. Данный метод лечения может быть использован для реабилитации больных ПКЯ после хирургической коррекции.

При неполном эффекте хирургической коррекции требуются проведение обследования в специализированных гинекологических отделениях, использование лучевых, гормональных, биохимических и инструментальных методов исследования.

Обоснованием этих положений являются приведенные И.В.Кузнецовой (1991) сведения в отношении гиперпластических процессов органов-мишеней у женщин старше 35 лет, перенесших операцию клиновидной резекции яичников. По данным автора, в 50% случаев выявлена миома матки, в 33,3%, — генитальный эндометриоз, в 45% — гиперпластические процессы. У 50% больных выявлены гиперпластические и диспластические процессы молочных желез. Основой формирования гиперпластических процессов явилась стойкая ановуляция, приведшая к длительной эстрогенной стимуляции органов-мишеней при неполноценной лютеиновой фазе. С учетом вышеизложенного И.В.Кузнецова считает, что эти больные составляют группу риска развития гиперпластических процессов матки, молочных желез и рекомендуют обязательное диспансерное наблюдение.

5. При наступлении беременности у больных ПКЯ их необходимо включить в группу риска невынашивания беременности и выработать план ведения беременности и родов соответственно форме ПКЯ. (Тактика ведения беременности и родов изложена в гл. 4.)

Вторичный поликистоз яичников, или синдром ПКЯ

Вторичный поликистоз яичников — чаще всего следствие глубоких нейроэндокринных нарушений, являющихся самостоятельными синдромами, в частности постпубертатного аденогенитального синдрома; гипоталамического, нейрообменно-эндокринного синдрома, гиперпролактинемии и др. Значительные нейроэндокринные изменения в организме больных, происходящие при этих синдромах, вызывают в последующем формирование синдрома ПКЯ. Эти синдромы как отдельные нозологические формы нейроэндокринных нарушений описаны нами в соответствующих главах.

Во всех этих случаях синдром ПКЯ проявляется ановуляцией, соответствующими анамнезом, клиникой, морфологическими изменениями в яичниках и эндокринным статусом.

Проявление синдрома ПКЯ в период становления эндокринного статуса может быть связано с различными причинами (переутомление, плохие социально-бытовые условия, частые инфекционные заболевания). Синдром проявляется различными нарушениями менструальной функции — опсоменореей, менометроррагией, гипоменструальным синдромом. Морфологические структуры яичников резко отличаются от таковых при первичном ПКЯ — они обычно небольших размеров, с обычной капсулой и наличием множества кистозно атрезирующих фолликулов. После установления диагноза и соответствующей терапии (общеукрепляющей, витаминотерапии, иногда и гормональной стимуляции овуляции) нормализуется нейроэндокринный статус, и процесс поликистоза яичников ликвидируется. При воспалительных или поствоспалительных процессах в половом аппарате яичники бывают неравномерно увеличены за счет основного процесса с наличием множества различных фолликулов (атретических, созревающих, кистозных). После соответствующей терапии (антибактериальной, физиотерапии, антиоксидантной - фонофорез витамина *E* вагинально) с ликвидацией воспалительного процесса происходит восстановление эндокринного статуса больных.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальной диагностики требуют первичный и вторичный ПКЯ, гипертекоз яичников. При последнем происходит очаговая гиперплазия и лютеинизация клеток стромы, в основном в центральных отделах яичников на некотором расстоянии от кистозно атрезирующихся фолликулов, количество их резко уменьшено по сравнению с другими формами ПКЯ. Белочная оболочка яичников утолщена, на разрезе в строме яичников видны островки желто-оранжевого цвета — очаги лютеинизации (Железнов Б.И., 1982). Клинически проявляются резкой степенью андрогенизации (гирсутизм, увеличение клитора), стойкой аменореей и др. (Подробное описание гипертекоза представлено в отдельной главе).

Лечение. Имеются различные варианты лечения поликистоза яичников в зависимости от форм проявления. Однако считаем

необходимым повторить, что при синдроме ПКЯ нельзя начинать лечение с гормональной стимуляции овуляции либо проводить хирургическую коррекцию. *Первым этапом лечения должна быть коррекция метаболических нарушений и прежде всего — снижение массы тела.* В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович (1997) рекомендуют редуциционную диету — ограничение жиров до 70—80 г, углеводов до 150—200 г, жидкости до 1,5 л в сутки и исключение из рациона кондитерских изделий. Рекомендуется умеренная физическая нагрузка. Дополнительно назначаются препараты, регулирующие нейромедиаторный обмен, — дифенин, хлоракон, парлодел, т.е. средства, нормализующие функцию гипоталамических структур, вызывающие стимуляцию рилизинг-гормонов. И только после снижения массы тела на 12—15% от исходной и при стойкой ановуляции либо недостаточности лютеиновой фазы можно проводить стимуляцию овуляции (кломифен). Хирургическая коррекция синдрома ПКЯ показана при рецидивирующих гиперпластических процессах в эндометрии и тоже — после предварительной нормализации метаболических процессов.

О.Р.Григорян, М.Б.Лициферов (2000) рекомендуют коррекцию гормональных нарушений с помощью метформина, так как 40—60% женщин с ПКЯ являются инсулинорезистентными, страдают ожирением. Препарат снижает уровень андрогенов, массу тела и нормализует менструальный цикл (у 90% женщин). Назначается по 500 мг 3 раза в день в течение 4—8 нед.

2.5. Нейрообменно-эндокринный синдром

Нейрообменно-эндокринный синдром (НОЭС) относится к синдромам центрального генеза, и преобладающее значение в его развитии имеет гипоталамо-гипофизарное звено.

В.Н.Серов (1970) нарушение репродуктивной функции на фоне увеличения массы тела после беременности и родов выделил как особую форму послеродового нейроэндокринного синдрома. Автор считает, что нарушение репродуктивной функции в сочетании с нарастанием массы тела развивается в течение 3—12 мес. после родов или прервавшейся беременности. Случаи развития этого синдрома в послеродовом периоде составляют около 12% от общего числа больных, поступивших в гинекологическое эндокринологическое отделение (Серов В.Н. и др., 1993).

К этой группе пациенток относятся больные с функциональными нарушениями центральных и периферических звеньев ГГЯ-системы, участвующих в регуляции репродуктивной функции. Они подчиняются механизмам, контролирующим влияние не только внутренней среды на нейроэндокринный гомеостаз, но и внешней — производственных, социальных, экологических, стрессовых и других факторов, воздействующих на механизмы, в которых участвуют центральная нервная система, гипоталамус с его нейротрансмиттерами и другие биологически активные вещества — простагландины,

эндорфины. Надо отметить, что современные данные свидетельствуют о значительной роли последних — опиатных пептидов мозга — в реализации регуляторных влияний гипоталамических нейрогормонов.

При определении причин бесплодия центрального генеза В.Н.Серов, А.А.Кожин (1988) придают большое значение эколого-генеративному диссонансу. Авторы считают, что разнообразные проявления нарушений функции гипофизарно-гонадной системы возникают вследствие «ножниц» между стремительными темпами технотропного преобразования биосферы и адаптационными резервами организма; это явление они условно обозначают термином «эколого-генеративный диссонанс». Авторы считают важным изучать роль экологических факторов в развитии патологических изменений репродуктивной системы с различных позиций — гигиенических, медицинских и др., полагая, что задачей клиницистов является разработка оптимальных рекомендаций, которые в условиях эколого-генеративного диссонанса могли бы сыграть профилактическую роль в отношении нарушений генеративной функции женщины.

В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович (1995, 1997) в патогенезе данного синдрома большую роль отводят неблагоприятному преморбидному фону, характеризующемуся функциональной лабильностью гипоталамических и надгипоталамических структур вследствие наследственной отягощенности эндокринными заболеваниями, ожирением, инфекциями, перенесенными в детстве или пубертатном возрасте, интоксикацией, отсутствием нормализации после родов гапофизотропных функций гипоталамуса и метаболических сдвигов. Характерным для больных этой категории авторы считают повышение уровня АКТГ, увеличение содержания кортизола, повышение уровня пролактина, инсулина и тестостерона в крови, незначительное снижение уровня эстрогена при нормальном уровне ФСГ, резкое уменьшение количества прогестерона, проявление у больных стойкой ановуляции. Кроме того, авторами установлены нарушение углеводного обмена, гипергликемия.

Авторы считают, что в условиях гиперандрогении созревание гипоталамических структур, регулирующих ритм выделения РГ ЛГ и РГ АКТГ, замыкает порочный круг, началом которого является воздействие нейроинфекции на гипоталамические структуры, вызывающее нарушения синтеза и деградацию нейротрансмиттеров (дофамин, серотонин, р-эндорфины), а также чувствительности к ним нейросекреторных структур гипоталамуса.

Нарушен у больных данной группы и липидный обмен: увеличена в крови концентрация липопротеинов низкой и очень низкой плотности, холестерина, триглицеридов (Серов В.Н. и др., 1985). Таким образом, на основании вышеизложенного следует отметить, что патогенез данного синдрома остается до конца не выясненным, и поэтому не полностью разрешены вопросы лечения данной сложной многофакторной патологии.

Клиника и диагностика. Женщины с НОЭС имеют характерный семейный анамнез: ожирение, сахарный диабет или диабетоподобные состояния, гипертензию. Сами женщины обычно отмечают неустойчивый менструальный цикл с тенденцией к задержкам с периода менархе, избыточную массу тела с детства, частые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), отягощенный семейный анамнез.

В развитии ожирения у больных с НОЭС определенную роль играет изменение пищевого поведения, центр которого находится в вентромедиальных и латеральных ядрах гипоталамуса, имеющих множественные связи со структурами ЦНС и самим гипоталамусом через нейротрансмиттеры (Seilens L., 1985).

В основном начало заболевания характеризуется прогрессирующим нарастанием массы тела после прервавшейся беременности или родов, на фоне которого развиваются гипоменструальный синдром, гирсутизм и вторичное ановуляторное бесплодие. Бесплодие может быть первичным, когда нейроэндокринные нарушения возникают в пубертатном периоде или с началом половой жизни (Сметник В.П., 1997).

В литературе описаны следующие основные клинические симптомы НОЭС: ожирение (массоростовой индекс выше 30), ановуляция, гирсутизм. Помимо эндокринных и метаболических нарушений для больных характерны симптомы гипоталамических (диэнцефальных) нарушений: головная боль, быстрая утомляемость, головокружения, полиурия, полидипсия, полифагия, гипертермия, тенденция к гипертензии, нарушение сна, настроения.

У 10—20% женщин наблюдаются ациклические маточные кровотечения, которые редко бывают обильными. Несмотря на гипоменструацию и даже аменорею, в эндометрии у этих женщин нередко находят различные пролиферативные изменения, в частности железисто-кистозную гиперплазию (до 40% случаев), рецидивирующую железисто-кистозную гиперплазию (8%), атипичную гиперплазию (22%) (Улятовская В.Н., 1986). Эти изменения В.Н.Серов (1993) объясняет метаболическими изменениями стероидных гормонов жировой ткани. Кроме того, выявляются клинические проявления гиперфункции коры надпочечников — полосы растяжения на коже живота, бедер с различной интенсивностью окраски и тенденция к гипергликемии.

Имеются и другие признаки гиперандрогенизации: себорея, угревая сыпь на коже лица, спины и груди. Часто возникает фиброзно-кистозная мастопатия (до 22% случаев) (Самойлова Т.Е., 1989).

При лапароскопии выявлено два типа макроскопических изменений яичников: первый — яичники не увеличены, со сглаженной капсулой без следов овуляции и желтых тел, второй — яичники увеличены (3—4 см), округлые, с гладкой поверхностью, утолщенной капсулой, через которую просвечивает множество мелких кист от 2 до 4 мм. Эти данные свидетельствуют о постепенном формировании вторичного **ПКЯ** гипоталамического генеза (Рубченко Т.Н., 1988).

В диагностике данной патологии также имеет значение изучение гормонального статуса больных. Для НОЭС, обусловленного нейроинфекцией и особенно стрессовыми воздействиями, характерно повышение содержания кортизола, АКТГ, тестостерона, инсулина и пролактина, уровень ЛГ имеет четкую тенденцию к повышению (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997). Уровень ФСГ и эстрогена в пределах нормы, содержание прогестерона снижено. Общесоматические, гормональные изменения, состояние полового аппарата зависят от длительности заболевания.

Все вышесказанное о патогенезе и клиническом течении данного синдрома свидетельствует о необходимости поиска дополнительных патогенетических факторов, способствующих разрешению проблемы регуляции репродуктивной функции у женщин при нарушении центральных механизмов этой функции, и разработки более обоснованных методов лечения, особенно в случаях, когда обычные, стандартные методы не позволяют нормализовать функциональные возможности организма.

Поэтому необходимо более тщательное изучение пусковых механизмов регуляции репродуктивной функции с исследованием показателей некоторых нейротрансмиттеров (А, НА, дофамин, энкефалин) и биологически активных веществ (гистамин, простагландин Е и др.), играющих существенную модулирующую роль в регуляции гипоталамических нейрогормонов (ГРГ).

В целях подбора патогенетической терапии при нейрообменно-эндокринном синдроме мы провели исследование симпатoadреналовой системы и состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у этих больных.

Исследование САС как одного из центральных звеньев репродуктивной функции было обусловлено наличием в анамнезе у определенных групп больных острых и длительно протекающих стрессовых ситуаций на определенном преморбидном фоне, особенно у больных с безрезультатным лечением бесплодия лекарственными и гормональными препаратами, у больных ожирением и истощением.

Изучение перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты было обусловлено тем, что больные при данном синдроме в 76,7% случаев страдали ожирением и другими обменными нарушениями. При этих процессах происходит активизация ПОЛ с накоплением свободных радикалов, вызывающих нарушение метаболических процессов клеточной мембраны.

1 Исследование состояния симпатoadреналовой системы у больных с нейрообменно-эндокринным синдромом

Наши исследования (Мусин А.Р. и др., 1988) были направлены на изучение суточного биоритма катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин, ДОФА) в циркадном ритме (8-12; 12-17; 17-22;

22—8 ч) с составлением адренограмм и использованием пробы Л-ДОПА. Выбор препарата был обусловлен задачей восстановления суточного биоритма САС, индивидуального подбора дозы для стимуляции дофаминовых рецепторов в зависимости от показателей адренограмм.

Клиническую группу составили 164 женщины в возрасте от 17 до 44 лет с нарушением репродуктивной функции и массой тела, превышающей средние цифры по *Вагау* в среднем на 22—30 кг. В обследовании больных применены все возможные методы обследования.

В половом аппарате при УЗИ выявлена небольшая гипоплазия матки и яичников, в яичниках — гиперплазия стромы и атрезия кистозно измененных фолликулов. При наличии желтого тела ведущим ультразвуковым признаком было отсутствие у него характерной гетерогенной внутренней эхоструктуры и истончение стенки. Таким образом, ультразвуковая картина различалась в соответствии с клиническими проявлениями данной патологии. При длительном течении заболевания выявлен вторичный ПКЯ. Менструальная функция у 124 больных была нарушена по типу опсоменореи, гипоменореи и вторичной аменореи с давностью нарушения в среднем 5 лет; у 126 больных отмечено первичное бесплодие; у 38 больных — вторичное. Большинство больных (92%) получали гормональную и противовоспалительную терапию без существенного эффекта. На краниограммах у большинства пациенток выявлены признаки эндокраниоза и интракраниальной гипертензии. Больных в зависимости от массы тела и нейроэндокринных нарушений разделили на следующие группы:

- 1) с ожирением при наличии вторичного ПКЯ (30 больных);
- 2) с ожирением после неэффективной хирургической коррекции ПКЯ (26);
- 3) с ожирением и другими формами нейроэндокринных нарушений (40);
- 4) с низкой массой тела и бесплодием эндокринного генеза (38);
- 5) с нормальной массой тела и бесплодием эндокринного генеза (30).

Результаты исследования состояния САС у 164 больных с нейрообменно-эндокринным синдромом оказались следующими.

Адреналовый тип адренограмм выявлен в 60,65% случаев; норадреналовый - в 22,58%; смешанный - в 16,77%. Нарушения суточного биоритма САС оказались у 98,9% больных первичными, сопутствующими нарушениями регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Причем состояние гормонального и медиаторного звена зависело от типа адренограмм:

1. При адреналовом типе адренограмм наблюдалась резкая активизация гормонального звена САС — истощение ее медиаторного звена с проявлением резкого снижения экскреции дофамина, свидетельствующее об истощении резервов дофаминового звена САС, а у 20% больных отмечено снижение резервов ДОФА. Для всех эти

больных было характерным нарушение суточного биоритма САС. После пробы с применением Л-ДОПА у 40% больных наблюдалась активизация медиаторного звена САС.

2 При норадреналовом типе адренограмм отмечены активизация гормонального и медиаторного звена САС и нарушение суточного биоритма экскреции катехоламинов. При этом в 4% случаев выявлено истощение дофамина звена САС, в 2% — резкая активизация; у 7% больных - снижение и истощение резервов ДОФА. Показатели КТ после пробы с Л-ДОПА у этих больных были не равнозначны, и в соответствии с этими показателями подбирались лечебная доза.

3. При смешанном типе адренограмм (5 больных) характерной была нормальная активность гормонального и медиаторного звеньев САС с тенденцией к ее снижению при резких нарушениях суточного биоритма симпатoadреналовой активности. У всех 5 женщин данной группы наблюдалось снижение или истощение резервов ДОФА, ближайших предшественников КТ. После пробы с Л-ДОПА было выявлено повышение А и НА у 4 больных и у одной — повышение А при снижении НА. Таким образом, результаты исследования САС с составлением адренограмм у больных с бесплодием центрального генеза показали наличие выраженных нарушений экскреции КТ, указывающее на их широкие колебания: от пароксизмально кризовых состояний до истощения САС.

Полученные результаты исследования позволили провести *индивидуальную коррекцию* нарушений метаболизма катехоламинов и подобрать соответствующую дозу препарата Л-ДОПА для лечения. Эффективность терапии по группам больных оказалась следующей:

- 1) в группе больных с ожирением восстановление менструальной функции отмечено у 36,2%;
- 2) у больных с ожирением в сочетании с ПКЯ менструальная функция восстановилась в 80% случаев, а репродуктивная — в 40%;
- 3) у больных с ожирением и ПКЯ после неэффективного хирургического лечения менструальная функция восстановилась в 88,5% случаев, репродуктивная - в 38,5%;
- 4) у больных с ожирением и другими формами нейроэндокринных нарушений — соответственно в 92,5 и 32,5% случаев;
- 5) у больных при низкой массе тела менструация восстановилась в 100% случаев, репродуктивная - в 34,2%;
- 6) у больных с нормальной массой тела — соответственно в 100 и 30% случаев.

Необходимо отметить, что больные с ожирением до лечения препаратом Л-ДОПА прошли разгрузочную диетотерапию. Потеря массы тела в процессе РДТ составила от 3 до 30 кг, в среднем (7,8±2,23)

кг. При этом у некоторых больных отмечены либо менструального-добные выделения, либо циклическая менструация. После РДТ больные подвергались лечению малыми дозами Л-ДОПА (согласно адренограммам - от 31 до 250

На таблицах 9, 10, 11 представлены результаты лечения больных с различной массой тела в зависимости от характера аденограмм.

Таким образом, результаты лечения в соответствии с характером аденограмм свидетельствуют о нарушении функционального состояния нейротрансмиттеров.

Подобранный нами препарат вызывает восстановление пульсирующей секреции гипоталамических рилизинг-гормонов с нормализацией гипоталамо-гипофизарной функции и восстановление менструаций.

Положительные результаты лечения — восстановление менструальной функции в 92,5% случаев, репродуктивной — в 32,5% - подтверждают необходимость использования описанного метода при нарушении репродуктивной функции центрального генеза, особенно

Таблица 9

Результаты лечения больных с нормальной массой тела

Тип аденограммы	Кол-во больных	Восстановлена менструальная функция	Восстановлена репродуктивная функция	Лечебная доза Л-ДОПА, мг			
				31	62	125	250
Адреналовый	18	18	6	1	9	4	4
Норадреналовый	6	6	-	1	3	1	1
Смешанный	6	5	2	-	4	1	-
Без обследования САС	1	1	—	—	—	—	—
Всего	31	30	8	2	16	6	5

Таблица 10

Результаты лечения больных с ожирением

Тип аденограммы	Кол-во больных	Восстановлена менструальная функция	Восстановлена репродуктивная функция	Лечебная доза Л-ДОПА, мг			
				31	62	125	250
Адреналовый	22	22	9	4	8	8	2
Норадреналовый	8	6	-	2	5	1	-
Смешанный	5	5	3	1	1	3	-
Без обследования САС	5	4	1	-	-	4	1
Всего	40	37	13	7	14	16	3

Таблица 11

Результаты лечения больных с низкой массой тела

Тип адренограммы	Кол-во больных	Восстановлена менструальная функция	Восстановлена репродуктивная функция	Лечебная доза Л-ДОПА, мг			
				31	62	125	250
Адреналовый	23	23	6	4	7	9	3
Норадреналовый	6	6	4	-	2	4	-
Смешанный	9	9	3	1	4	2	2
Всего	38	38	13	5	13	15	5

у женщин, подвергшихся различным методам лечения (хирургическому, гормональному, физиотерапевтическому), с ожирением, истощением, в тех случаях, когда клинически проявляется заинтересованность гипоталамических нейротрансмиттеров.

II. Изучение перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с нейрообменно-эндокринным синдромом

Исследования системы ПОЛ и АОЗ проведены З.Ш.Гилязутдиновой, Л.Д.Эгамбердиевой (1998) у 30 больных с НОЭС.

Клиническими особенностями у больных данной группы было превалирование нарушения обменных процессов, менструальной и репродуктивной функций. На основе анамнеза определен инфекционный индекс, равный 4,16; семейный анамнез отягощен ожирением, гинекологическими заболеваниями, нарушениями репродуктивной функции. Все это указывало на возможность конституционально-наследственной зависимости развития данного синдрома. В данной группе больных выявлена поздняя менархе (68%) с дальнейшим развитием гипоменореи и нерегулярными менструациями У 18%, вторичное бесплодие. Ранее 76% больных получали гормональную терапию для нормализации репродуктивной системы, но без достижения должного эффекта.

Объективный статус. Избыточная масса тела — от 7 до 42 кг (МРИ Брау составил $33,0 \pm 2,04$). Соответственно ожирению были выявлены изменения общего статуса: кушингоидный тип телосложения с наличием стрий розовой окраски; повышенное суммарное гирсутое число по шкале Ferrivan-Jalway; молочные железы без особенностей. Кроме того, для данной группы больных характерными были симптомы гипоталамических нарушений (головная боль, быстрая утомляемость, головокружения, полиурия, полидипсия и др.).

Гинекологический статус. У большинства больных имелись явления перисальпингита, периметрита. При УЗИ: одно-двукратные

эхографические данные могли служить косвенными признаками перенесенного воспалительного процесса, у 3 больных картина яичников свидетельствовала о ПКЯ, что в последующем было подтверждено лапароскопией.

При фолликулометрии у ряда больных при УЗИ, а у 3 больных при доплерометрии с цветным картированием изображения не удалось выявить овуляцию и типичную картину изображения желтого тела.

Данные ГСГ подтверждали результаты УЗИ, причем у всех больных трубы были проходимы; при кимографической пертурбации у 7 больных функциональная проходимость труб была снижена.

На рентгенокраниограммах выявлена типичная картина эндокрианиоза (у 60% пациентов), признаки эндокринопатии (у 26,6%).

При изучении эндокринного статуса выявлено следующее: базальная температура соответствовала выраженной недостаточности прогестеронового влияния на гипоталамический центр и центр терморегуляции; прогестероновый индекс подтверждал выраженную недостаточность стероидогенеза в яичниках; данные гипофизарных и гонадных гормонов свидетельствовали о сниженном уровне секреции ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона в предполагаемый перiovуляторный период.

Результаты исследования тестов функциональной диагностики и гормонального статуса полностью подтверждались клиническим течением заболевания (гипоменструальный синдром и ановуляция).

При изучении жирового обмена выявлено его нарушение у 76,6% больных.

При исследовании ПОЛ и АОЗ мы отметили изменения в параметрах светохемоллюминесценции, характеризующих интенсификацию ПОЛ и снижение антиоксидантной защиты. Цифровые показатели ПОЛ и АОЗ отражали состояние своеобразного биохимического дистресса клетки, дестабилизацию, истощение или срыв механизмов защиты и расстройство биохимического звена адаптации. Одновременное снижение АОЗ указывало на глубокие изменения в клеточной мембране. Все эти нарушения в данной системе были более выражены у женщин со значительными обменными нарушениями.

Все вышеизложенное позволяет нам высказать мнение о том, что у этой группы больных ановуляторные процессы связаны не только с центральным механизмом, но и с нарушением местных метаболических процессов в фолликулярном аппарате яичников.

Комплексная терапия включала акупунктуру и интравагинальный фонофорез витамина *E*. Причем акупунктурная терапия вначале была направлена на снижение массы тела, а в последующем на восстановление репродуктивной функции. Интравагинальный фонофорез витамина *E* как мощного антиоксиданта применялся для активации стероидогенеза в яичниках, достижение цели подтверждалось повышением эстрадиола и прогестерона в периферической крови.

Результаты обследования больных после комплексной терапии. Потеря массы тела составила от 5 до 13 кг. Индекс *Body* составил $29,26 \pm 1,13$.

УЗИ половых органов. Выявлено увеличение доминантного фолликула до 26-26 мм в 21 случае, появление признаков желтого тела у 2 больных при доплерометрии.

Гормональный статус. В 70% случаев выявлены овуляторные циклы (по ТФД), повышение уровней ФСГ, ЛГ, Э₂, прогестерона в предполагаемый перiovуляторный период и в лютеиновой фазе.

Жировой обмен. Выявлено снижение количества общих липидов. Особый интерес представляют результаты влияния акупунктурной терапии и витамина *E* на интенсивность ПОЛ и состояние АОЗ, являющиеся маркерами общего состояния в организме у больных данной категории, зависящего от различных причин, вызывающих изменение эндокринного и центрального гомеостаза и механизмов адаптации.

Результаты исследования ПОЛ и АОЗ оказались следующими:

- содержание гидроперекисей липидов ($21,425 \pm 0,235$) усл. ед.;
- способность липидов к перекисному окислению — $14,13 \pm 0,09$;
- количество перекисных радикалов, определяемое по светосумме сигнала медленной вспышки, составило ($4425,7 \pm 22,11$) усл. ед.;
- состояние системы про- и антиоксидантов составило ($626,45 \pm 1,32$) с;
- скорость окисления липидов снизилась и составила ($0,875 \pm 0,018$) усл. ед.;
- мощность антиоксидантной защиты, определяемая по времени достижения минимума медленной вспышки, составила ($51,55 \pm 0,078$)с;
- содержание витамина *E* после проведенной комплексной терапии нормализовалось и составило ($1,295 \pm 0,087$) мг%.

Анализ вышеуказанных результатов исследования хемоллюминесценции сыворотки крови больных *после лечения* говорит о снижении максимума медленной вспышки (Н), подтверждающем снижение интенсивности ПОЛ сыворотки крови и светосуммы хемоллюминесценции (S) кривой СХЛ до показателей контрольной группы. Все эти данные свидетельствуют о патогенетическом эффекте акупунктурной терапии и фонофореза витамина *E*, направленных на снижение количества перекисных радикалов с нормализацией про- и антиоксидантного равновесия.

В течение 2—3 менструальных циклов происходила нормализация показателей гормонального статуса, состояния ПОЛ и АОЗ и витамина *E*, улучшение клинического течения заболевания, снижение массы тела от 5 до 13 кг, констатировано восстановление обменных процессов: содержание холестерина у всех больных снизилось до ($5,53 \pm 0,9$) мкмоль/л, а общих липидов — до ($4,247 \pm 0,407$) г/л.

В результате лечения беременность наступила у 14 (46,6%) больных, родоразрешенная в срок с благополучным исходом для плода.

Терапия оказалась неэффективной у 9 (30%) женщин — у них восстановить репродуктивную функцию не удалось, но была достигнута нормализация менструального цикла.

Таким образом, избранная нами комплексная терапия оказалась патогенетически обоснованной. Под влиянием акупунктурной терапии происходило восстановление обменных процессов, нормализация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а проведение интравагинального фонофореза витамина *E* как мощного антиоксиданте вызывало нормализацию состояния ПОЛ, что выражалось в рассасывании поствоспалительного процесса и активации стероидогенеза гонад. Это подтверждается известным положением о том, что антиоксиданты обладают способностью ингибировать ПОЛ, стабилизировать структуру и функцию мембран клеток, тем самым создают оптимальные условия для гомеостаза клеток и тканей при самых разнообразных воздействиях патогенных факторов.

В таблице 12 приводим обобщающие данные исследования ПОЛ и АОЗ до и после лечения.

Таким образом, результаты наших исследований состояния САС как одного из центральных звеньев репродуктивной функции и системы ПОЛ и АОЗ, отражающей степень нарушения обменных процессов, происходящих в стероидном метаболизме, позволили объяс-

Таблица 12 Показатели ПОЛ и АОЗ и витамина E у больных с НОЭС до и после лечения

Показатели	До лечения	После лечения	Контрольная группа (здоровые)
Общие липиды, г/л	6,54±0,238*	4,225±0,141*	3,71±0,17
h, усл. ед.	23,48±0,7*	21,425±0,235"	20,55±0,60
H, усл. ед.	15,92±0,14*	14,13±0,09***	14,04±0,59
S, усл. ед.	50851107*	4425,75±22,11**	4365,1±135,1
t, с	50,9±1,42**	51,55±0,78*	56,5±1,41
T,с	637,15±8,77**	626,45±1,32**	626,3±5,84
tga	0,910±0,028*	0,875±0,018**	0,825±0,075
Витамин E, мг/%	1,93±0,117*	1,295±0,087**	1,16±0,08

Примечание:

1. Знаком * отмечены статистически достоверные ($p < 0,05$), знаком * недостоверные различия ($p > 0,5$) по сравнению с контрольной группой.

2. h — содержание гидроперекисей липидов; H - способность липидов к перекисному окислению; S — количество перекисных радикалов; t — свидетельствует о мощности антиоксидантной защиты; T — отражает состояние системы про- и антиоксидантов; tga - скорость окисления липидов.

нить некоторые стороны патогенеза данного многофакторного синдрома и выработать патогенетически обоснованную терапию для этих двух групп больных.

Для определения окончательного диагноза и уточнения поражения того или иного звена репродуктивной системы больные с НОЭС должны пройти комплексное обследование, которое включает: исследование гормонов (гипофиза, половых и других эндокринных желез); лучевые методы (УЗИ, краниография, при необходимости МРТ и КТ), лапароскопию; исследование жирового и углеводного обмена, у некоторых больных — катехоламинов (САС), исследование системы ПОЛ и АОЗ. Подобное комплексное исследование может способствовать уточнению поражения определенного звена репродуктивной системы и выбору патогенетически обоснованной терапии.

Лечение больных с НОЭС должно быть построено с учетом наиболее пораженного звена репродуктивной системы и прежде всего направлено на восстановление обменного, а затем и нейроэндокринного статуса.

Комплексная терапия больных с НОЭС широко освещена в монографии В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович (1997). Авторы считают обязательным индивидуальным для каждой женщины подбор лечения — исходя из характера заболевания, времени возникновения ожирения.

Лечение должно быть направлено, во-первых, на снижение массы тела (редукционная диета), во-вторых, на восстановление овуляторных циклов с применением стимуляторов овуляции.

Характеристика редукционной диеты. Ограничение калорийности до 1200—1300 ккал; 5—6-разовый прием пищи, замена животных жиров растительными; ограничение сладких блюд; овощи, несладкие фрукты; прием альмагеля для нормализации функции желудочно-кишечного тракта; ограничение количества свободной жидкости до 1-1,2 л в день и поваренной соли до 5—8 г; исключение пряностей, возбуждающих аппетит, алкоголя; разгрузочные дни 1—3 раза в неделю (белковые, углеводные, мясоовощные, творожно-кефирные, фруктово-овощные). Эту диетотерапию продолжить в течение 4 мес.

Дополнительно — мышечные нагрузки (длительная ходьба, бег трусцой, плавание). Одновременно с диетой — верошпирон по 25 мг 3-4 раза в день, до 2 мес. При субклинических формах диабета — адебит по 100—150 мг/сут. в течение 30—40 дней, хлорокон, дифамин — как регуляторы нейрообменного процесса (Комиссаренко В.Л. и др., 1981).

Под влиянием данной терапии наблюдалось снижение массы тела на 8—10 кг. У 40—50% женщин восстановлены овуляторные циклы и фертильность. Неэффективность этой терапии объясняют возникновением морфологических изменений в яичниках с проявлением вторичного ПКЯ, гиперпластических изменений эндометрия, требующих гормональную (кломифен) или хирургическую коррекцию.

Тем не менее результативность этой терапии оказалась относительной, так как ожидаемый эффект получен лишь в 40—50% случаев.

Естественно, это связано с тем, что механизм развития бесплодия при данном синдроме охватывает не только гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, но и обменные процессы, т.е. в целом весь эндокринный и гуморальный гомеостаз.

Все вышеизложенное позволяет нам рекомендовать и **собственную тактику лечения** этих больных соответственно выявленным в нашем обследовании патогенетическим вариантам НОЭС.

- При выявлении нарушения функционального состояния САС проводить лечение препаратом Л-ДОПА для восстановления суточного биоритма КТ.

При наличии ожирения предварительно проводить разгрузочную диетотерапию. В случае недостаточного эффекта лечения в течение 6 мес. следует повторить исследование КТ для коррекции дозы данного препарата. При наличии у больных первичного ПКЯ и ожирения необходимо предварительно провести РДТ с последующим применением препарата Л-ДОПА в течение 3 мес. В случае отсутствия клинического эффекта провести хирургическую коррекцию с последующим повторением курса лечения Л-ДОПА либо с цикловой гормональной терапией.

Таким образом, препарат Л-ДОПА оказался направленным на восстановление суточного биоритма катехоламинов. Патогенетический эффект данной терапии при нарушениях менструальной и репродуктивной функций у этой группы больных объясняется, на наш взгляд, длительным сохранением соответствующего биоритма катехоламинов, указывающим на восстановление функционального равновесия гипоталамо-гипофизарной системы и адаптационных процессов организма.

- При выявлении нарушения системы ПОЛ и АОЗ рекомендуем акупунктурную терапию в сочетании с интравагинальным или абдоминальным фонофорезом антиоксидант — токоферолаацетата.

(В разд. 3.1; 3.3 представлены методики акупунктуры и фонофореза витамина *E*).

2.6. Синдром олигоменореи

Синдром олигоменореи характеризуется редкими менструациями с ановуляцией, возможно чередование ановуляторных циклов с овуляторными.

В рабочей классификации причин бесплодия, предложенной ВОЗ, и в Международной номенклатуре болезней он представлен как самостоятельная нозологическая форма без подразделения в зависимости от возможных причин или уровней поражения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, составляет, по данным ВОЗ (1985), 14,7%. Среди бесплодных женщин с нарушением ритма менструального цикла частота этой патологии составляет 41,6% (Пшеничникова Т.Я., 1989). Автор дает следующее определение олигоменореи: это

нарушение ритма менструации по типу спонтанных менструальных кровотечений с интервалом от 36 до 180 дней, является одной из причин бесплодия. Причем фолликулиновая фаза характеризуется удлинением от 28 до 116 дней, а лютеиновая — до 8—13 дней, а в некоторых случаях значительно меньше (Оглобин Л.Л., 1987). В.Н.Серов и соавт. (1989) считают, что при этой форме эндокринного бесплодия отсутствуют четкие представления о клинической картине и патогенетических механизмах развития патологии.

Патогенез данного синдрома до сих пор полностью не изучен. С учетом высокой частоты первичного бесплодия у больных этой группы, начала заболевания с периода менархе, родословной отягощенности Т.Я.Пшеничникова (1989) допускает наследственный генез данного синдрома. По степени клинического течения он имеет большой диапазон, а по времени своего проявления охватывает все периоды жизни женщины и проявляется тяжелой патологией половых и смежных органов (Пшеничникова Т.Я., 1989; Паршутин И.П., 1989).

ф.Чл.Олайе-Гберевбие и соавт. (1984), Т.Я.Пшеничникова (1989) данный синдром характеризуют следующими особенностями: в родословном анамнезе — семейная предрасположенность к нарушениям репродуктивной функции; в личном — частые инфекционные заболевания в детском и взрослом возрасте, в том числе воспалительные процессы половых органов; прием гормональных препаратов (циклическая гормональная терапия). Характерным является первичное бесплодие (84,6%), у больных со вторичным бесплодием в 87% случаях беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем.

В.Н.Серов и соавт. (1989) возникновение олигоменореи связывают с искусственными и самопроизвольными абортами, нейроинфекцией, осложнениями в период беременности и родов (гестозы, экстрагенитальная патология, кровотечение и др.), психоэмоциональными стрессами.

Заболевание начинается у большинства больных с периода менархе, менструации протекают с интервалом в 1,5—4 мес; у 70% — стойкая ановуляция, у части больных — овуляторная олигоменорея, у других — чередование ановуляторных циклов с овуляторными.

Клиника. Клиника синдрома олигоменореи — ожирение, гирсутизм, бесплодие, нарушение углеводного и минерального обменов, трофические изменения кожи, головокружение, жажда, головные боли, нарушение сна, аппетита, терморегуляции. Перечисленные симптомы подтверждают гипоталамический генез нарушений у данной группы больных (Серов В.Н. и др., 1986, 1989; Улятовская Л.Н., 1986; Гилязутдинова З.Ш., Гилязутдинов И.А., 1998).

Менархе своевременна у большинства больных; первичное бесплодие достигает 59% случаев, высока частота гинекологических заболеваний с тяжелым течением сальпингитов; поликистоз яичников

со спаечным процессом в малом тазу достигает до 50% случаев (Олайе-Гверевбие Ф.Ч.Л. и др., 1985), ановуляция — до 70% (Пшеничникова Т.Я., 1989), отмечается несостоятельность лютеиновой фазы цикла (НЛФ).

Объективный статус. У 80% больных склонность к избыточной массе тела. Характерными являются гиперандрогения с периода менархе, нарушение метаболизма эстрогенов и выделения гонадотропинов (Пшеничникова Т.Я., 1991; Reid R.L., Van Vugt D.A., 1987). Кроме того, для морфограммы этих больных характерно увеличение межакромиального гирсутного числа (Ferriman D., Purdie A.W., 1983).

Лапароскопия. Изменения в яичниках выявлены у 64,8% больных, причем у 58,1% из них — поликистозного характера, в 25—100% случаев яичники яйцевидной формы с неравномерно утолщенной белочной оболочкой, с множеством мелких кист до 2 мм диаметром (Гуртовая Н.Б. и др., 1989). Кроме того, описаны частые изменения в других отделах органов малого таза: в 30% случаев — изменение тазовой брюшины; в 33,3—35% — спаечный процесс; в 37% — воспалительные и поствоспалительные изменения в трубах; в 41% — миомы матки, эндометриоз; лишь в 6,5% случаев патологических изменений в малом тазу выявлено не было.

На основе клинического течения процесса диагноз установлен в 63,6% случаев, данных УЗ-сканирования и лапароскопии — соответственно в 99,9 и 100%. Самым информативным методом оказалась лапароскопия.

На краниограммах в 85% случаев обнаружены признаки эндокраниоза (гиперостоз внутренней пластинки костей крыши черепа) и в 5% — интракраниальная гипертензия.

Следовательно, характерными для больных олигоменореей являются бесплодие, вторичный поликистоз яичников и высокая частота патологических изменений в органах малого таза (спаечный процесс — до 26—57% случаев, воспалительные изменения внутренних половых органов), эндокраниоз, ожирение, гирсутизм. Последние подтверждают центральный генез заболевания (Олайе-Гверевбие Ф.Ч.Л. и др., 1983; Гилязутдинов И.А., 1997). При гистологическом исследовании эндометрия выявляются признаки очаговой гиперплазии на фоне пролиферации (48,6% случаев) и диффузной гиперплазии (в 25,7%).

Гормональный статус у этих больных также имеет свои особенности: увеличена концентрация в крови кортикотропина, кортизола и тестостерона при пониженном содержании эстрадиола. Т.Я.Пшеничникова (1989) особо характерными для данного синдрома считает гиперандрогению (повышение содержания тестостерона в плазме у 46% больных и тенденцию к повышению его количества у 54%). Автором выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями гирсутного числа и уровнем тестостерона в плазме и аналогичная зависимость между содержанием тестостерона

и массоростовым индексом. Показатели количества ФСГ, пролактина оказались в пределах нормы у 72% больных. Концентрация кортизола и других гормонов соответствовала данным здоровых женщин. Н.Ch.Weise et al. (1989) выявили патологически высокий уровень тестостерона у 24,1% пациенток, ДЭА — у 28,2%, пролактина - у 25,9%, соотношение ЛГ/ФСГ более 2 отмечено у 33,6%, причем эти показатели зависели от массы тела. По мере возрастания массы увеличивался уровень тестостерона, без существенных изменений оставались показатели ДЭА.

С целью подтверждения центрального генеза данной патологии и обоснования патогенетической терапии с учетом наличия у большинства больных ожирения, поствоспалительных процессов в половом аппарате и постоянных стрессовых ситуаций в анамнезе мы решили провести тщательное обследование 20 больных: изучить данные краниографии, гормональный статус и состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Основанием для последнего явилось частое выявление у больных с олигоменореей выраженных проявлений эндокраниоза, ожирения гипоталамического характера, постоянные стрессовые ситуации в анамнезе и другие симптомы.

Средний возраст больных — $(28,2 \pm 0,637)$ года. В анамнезе высокий инфекционный индекс; менструации периодичны с задержками от 35 дней до 4—6 мес; первичное бесплодие у половины больных. Среди гинекологических заболеваний преобладали воспалительные процессы. У больных с ожирением отмечались головные боли, быстрая утомляемость, головокружение, полиурия, транзиторная гипертензия.

Объективный статус. Избыточная масса тела у 88,8% больных; массоростовой индекс составил $28,2 \pm 2,02$; симптом гирсутизма — у 64%.

Гинекологический статус. Поствоспалительные изменения выявлены в 60% случаев. УЗИ проводилось дважды — в предполагаемый перiovуляторный период и в лютеиновой фазе в тех случаях, когда у больных можно было выявить цикличность менструации. Размеры матки и яичников были слегка увеличены, ни в одном случае не удалось выявить овуляцию либо желтое тело.

При *доплерометрии* с цветным картированием изображения выявлялось обеднение сосудистого рисунка вокруг стенок предполагаемого желтого тела и другие изменения.

ГСГ: трубы у большинства больных оказались проходимыми до истмико-ампулярного отдела, выявлены перитубарные спайки. При соконтрастной гистероскопии у 2 из 6 больных выявлены полипы.

Рентгенологическое исследование черепа. У всех больных были отмечены различные симптомы эндокраниоза. Выявленные изменения на краниограммах были разделены на 2 группы в зависимости от массы тела: больные с нормальной массой тела (8) и с ожирением (50 больных). На краниограммах в 85% случаев обнаружены признаки

эндокраниоза (гиперостоз внутренней пластинки костей крыши черепа и др.) и в 55% — интракраниальная гипертензия (табл. 13).

Выявленные на краниограммах изменения являются косвенными признаками нейроэндокринных нарушений и свидетельствуют о центральном генезе данной патологии. Дополнительно это подтверждается и соотношением изменений на рентгенокраниограммах в зависимости от массы тела. Оказалось, что при ожирении у больных с олигоменореей в 2,5 раза чаще наблюдаются разрастания внутренней пластинки лобной и теменной костей, в 1,5 раза — признаки повышения внутричерепного давления, в 1,5 раза чаще встречалось сочетание признаков эндокраниоза, эндокринопатии и интракраниальной гипертензии.

Исследование гипофизарных и гонадных гормонов

Выявлен аномальный характер секреции ФСГ, ЛГ, особенно у больных с ожирением. Мы допускаем, что изменения секреции гормонов взаимосвязаны и обусловлены центральным генезом; это подтверждается наличием избыточной массы тела, изменениями костей черепа. Показатели гормонального статуса приведены в таблице 14.

Исследование системы ПОЛ и АОЗ

Как было сказано выше, эти исследования были проведены у 20 больных олигоменореей в сочетании с ожирением и поствоспалительными процессами в половом аппарате. Контролем служили 20 больных олигоменореей без ожирения и 10 здоровых женщин. Предварительно проведены исследования жирового и белкового обмена.

Результаты исследования жирового обмена у больных олигоменореей при наличии ожирения свидетельствовали о повышении уровня

Таблица 13

Сравнительные данные рентгенокраниографии больных при синдроме олигоменореи в зависимости от массы тела

Данные краниограммы	Общее количество больных	Больные с ожирением	Больные с нормальной массой тела
Гиперостоз внутренних пластинок лобной и теменной костей	28	20	8
Обызвествление связочного аппарата области турецкого седла	3	2	1
Истончение костей свода черепа	2	2	
Малые размеры турецкого седла	1	1	
Обызвествление	2	-	2

Таблица 14

Сравнительные показатели гипофизарных и гонадных гормонов до и после лечения у больных с олигоменореей при наличии ожирения

Гормоны (единицы измерения)	Периовуляторный период		Норма	Лютеиновый период	
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения
ФСГ, мМЕ/мл	4,944±0,282	8,42±0,764	5,5-45	3,23±0,802	5,882±0,4
ЛГ, мМЕ/мл	10,685±1,290	14,242±1,081	24,0-150	12,42±2,335	18,211±1,0
Эстрадиол, нмоль/л	0,3±0,052	0,396±0,047	0,49-1,174	0,42±0,026	0,481±0,0
Прогестерон, нмоль/л	0,564±0,423	0,9±0,161	0,1-6,4	2,156±0,281*	10,1±0,1
Тестостерон, нмоль/г	2,6±0,102	2,8±0,1	0,35-2,8	2,9±0,103	2,9±0

Примечание: * $p < 0,01$; во всех других случаях $p < 0,05$.

холестерина и Р-липопротеинов крови, т.е. о нарушении жирового обмена. Показатели системы ПОЛ и АОЗ представлены в таблице 15.

Исследования ПОЛ и АОЗ у больных олигоменореей с ожирением и поствоспалительными процессами гениталий показали достоверные изменения параметров кривой хемилюминесценции, свидетельствующие об интенсификации процессов ПОЛ у этих больных в отличие от контрольных групп. Эти показатели отражают состояние своеобразного биохимического дистресса вследствие обменных нарушений, срыв механизмов защиты, т.е. адаптационных процессов в организме.

Таким образом, на основании результатов исследования ПОЛ и АОЗ у этой группы больных можно высказать мнение о том, что олигоменорея как многофакторный процесс, — сопровождающаяся ановуляцией, а у большинства больных — ожирением, изменениями состояния костей черепа, — связана не только с центральными механизмами, но и со значительными метаболическими процессами в организме.

Лечение синдрома олигоменореи. Для лечения больных с синдромом олигоменореи предложены следующие методы:

1. Применение люлиберина (Mais E. et al., 1986) по 500 мкг, подкожно, каждые 8 часов; всего 96 ч. Авторы сообщают о наступлении беременности при этой терапии. Отмечают, что применение люлиберина может привести к десенсибилизации гипофиза и гипоталамуса с проявлением «парадоксального эффекта». Серьезным побочным осложнением при лечении агонистом ГнРГ являются маточные кровотечения, гипозэстрогения, остеопороз, аменорея, гипотрофия молочных желез и др.

Таблица 15

Сравнительные показатели ПОЛ и АОЗ и витамина E у больных олигоменореей при наличии ожирения и поствоспалительных процессов гениталий и в двух контрольных группах (больные олигоменореей без ожирения до лечения и здоровые женщины)

Показатели ПОЛ и АОЗ	Больные олигоменореей с ожирением	Контрольные группы	
		Больные олигоменореей без ожирения	Здоровые женщины
Р-липопротеины, г/л	6,94±1,03*	3,785±0,12**	3,71±0,17
	4,325±0,132*	3,620±0,15*	
h, усл. ед.	24,26±0,6*	20,35±0,43**	20,55±0,60
	22,16±0,3*	20,45±0,33*	
H, усл. ед.	16,52±0,12*	14,37±0,20**	14,04±0,59
	15,48±0,1*	14,4±0,3*	
S, усл. ед.	5565,0±102,0*	4500,0±79,0**	4365,1±135,1
	4962,0±106,0*	4400,0±85,0*	
T, с	647,15±8,72**	626,3±3,92**	626,3±5,84
	646,20±6,2**	623,05±1,22**	
tga	0,960±0,038*	0,855±0,085**	1,16±0,08
	0,882±0,012*	0,815±0,9*	
Витамин E, мкг/%	1,12±0,5*	2,02±0,06*	56,6±1,41
	1,255±0,87*	1,22±0,05*	
T, усл. ед.	49,9±1,42*	54,2±1,03**	
	53,2±1,03*	55,2±0,9*	

* $p < 0,005$ (различия достоверные); ** $p > 0,05$ (различия недостоверные).

2. Т.Я.Пшеничникова (1986) рекомендует следующую схему лечения: в течение 8-Ю дней — норколут по 10 мг (2 табл.) или 125-500 мг 17-ОПК (одна инъекция - «гормональный кюретаж»), а после появления менструальноподобной реакции — лечение кломифеном по общепринятой схеме. Автор отметила при этой методике стимуляцию овуляции в 60—90% случаев, а наступление беременности в 30—60%. На сегодняшний день вместо норколута и 17-ОПК необходимо назначать дюфастон по 10 мг 2 раза в день или утрожестан по 2—3 капсулы в день в течение 10 дней, во 2-й фазе цикла. S.V.Lam (1988) рекомендует применение гонадотропных гормонов; по его данным, беременность наступила в 86,8% случаев.

3 Лечение хорионическим гонадотропином. По данным А. Scialli (1986) в 11—42% случаев у больных, прошедших лечение, отмечена многоплодная беременность.

4 При гиперпролактинемии — лечение парлоделом.

5. Эстроген-гестагенные препараты с целью стимуляции овуляции по типу «рибаунд-эффекта». Частота наступления беременности у женщин с длительностью бесплодия от 2 до 5 лет после отмены препаратов составила 25% (Алиева Э.А. и др., 1987). Однако E.Fluckier (1982) считает, что длительный прием этих препаратов подавляет содержание катехоламинов в гипоталамусе и нарушает нормальную регуляцию секреции пролактина, усугубляя клинику олигоменореи.

6. При олигоменорее с проявлением гирсутизма рекомендуются антиандрогенные препараты (верошпирон, ципротерон-ацетат, андракур). При применении верошпилона у больных олигоменореей Е.В.Комаров и соавт. (1985) отметили снижение уровня тестостерона, повышение содержания эстрадиола; уровень ФСГ и ЛГ существенно не менялся, нормализации содержания прогестерона и формирования полноценной двухфазной базальной температуры не происходило.

7. Немедикаментозная терапия: физические методы и акупунктурное лечение.

Из физических методов лечения рекомендуется трансцеребральное воздействие электрическим полем УВЧ (Боголюбов В.М. и др., 1987). Авторы отметили после этой терапии восстановление ритма менструаций в 25% случаев, увеличение уровня прогестерона, нормализацию секреции эстрадиола, восстановление цикличности секреции ЛГ и ФСГ, но отсутствие беременности.

И.А.Паршутин (1989), Л.С.Ситнова, З.Ш.Гилязутдинова (1990) рекомендуют для лечения синдрома олигоменореи акупунктуру (АП). Ее применение приводило к укорочению межменструальных промежутков, появлению или удлинению гипертермической фазы и нормализации уровня гипофизарных и яичниковых гормонов. Важно, по мнению авторов, в акупунктурной терапии с целью нормализации центральных звеньев репродуктивной системы исходить из индивидуальных особенностей больных. Соблюсти этот принцип помогает подбор акупунктурного рецепта на основе данных акупунктурной вегетодиагностики по методу К.Акабана в модификации В.В.Любовцева (1982). (Методика АП представлена в прил. 3). После акупунктурной терапии отмечена тенденция к восстановлению нарушенных взаимоотношений в ГГЯ-системе, включая и гуморальные факторы. Авторы допускают, что положительный эффект данной терапии связан с активизацией резервных возможностей организма.

Результаты лечения, по данным авторов, оказались следующими: беременность наступила в 22% случаев, причем у больных с нормо-пролактинемией — в 23,3%, при гиперпролактинемии - в 20%. При гиперпролактинемии больные дополнительно получали лечение

парлоделом. Течение беременности осложнилось угрозой прерывания беременности у 3 больных. Все женщины родили здоровых детей, массой 2800—3150 г.

Акупунктура была направлена на нормализацию массы тела и центральных звеньев репродуктивной системы. При этом проводился индивидуальный подбор акупунктурной рецептуры: у больных с избыточной массой тела она была направлена на редукцию массы тела и регуляцию нейромедиаторного звена гипоталамуса с последующей коррекцией (при необходимости) других звеньев репродуктивной системы. Дополнительно они получали антиоксидантную терапию витамином *E* как мощным антиоксидантом. Данная терапия направлена не только на ликвидацию поствоспалительных процессов гениталий, но и на стимуляцию стероидогенеза гонад.

Воздействие ультразвуком через своды влагалища на органы малого таза является более эффективным методом, оказывающим противовоспалительный эффект.

При выявлении малой эффективности терапии либо при отсутствии эффекта лечения после второго курса комплексной терапии мы дополнительно лечили больных с ожирением (14 пациенток) по методике, предложенной А.Р.Мусиным (1988), которая заключается в назначении разгрузочной диетотерапии и малых доз Л-ДОПА в течение 3 мес. При сохраненном менструальном цикле препарат назначался с 5-го по 26-й день цикла, а при аменорее — непрерывно до восстановления менструации, но не более 4—6 мес.

Результаты лечения больных методом акупунктуры и посредством антиоксидантов оказались благоприятными. Массоростовой индекс Брея у больных олигоменореей с ожирением снизился на $4,12 \pm 3,73$, а у 6 из них величина индекса нормализовалась и составила $25,26 \pm 1,13$. Кроме того, исследования гипофизарных (ФСГ, ЛГ) и стероидных гормонов (Э, П, Т) после лечения свидетельствовали о цикличности их выделения с повышением уровня в предполагаемый перiovуляторный период и в лютеиновую фазу цикла как у женщин с ожирением, так и с нормальной массой тела. Однако уровень гипофизарных гормонов у больных с ожирением не достигал уровня гормонов в группе с нормальной массой тела, у этих больных оставался повышенным уровень тестостерона.

У больных с нормальной массой тела межменструальный промежуток сократился в 70% случаев до $(38,7 \pm 4,21)$ дня, а у 8 больных продолжительность цикла составила даже $(29,9 \pm 3,3)$ дня. У больных с избыточной массой тела менструальный цикл сократился до $(39,7 \pm 3,03)$ дня, а у 3 пациенток составил $(31,4 \pm 3,1)$ дня.

У 29 больных (51,6%) наступила беременность. У 2 пациенток беременность закончилась самопроизвольным выкидышем, у остальных роды произошли в срок, с благополучным исходом и для матери, и для плода. У 6 из 14 больных, дополнительно принимавших Л-ДОПА, наступила беременность, завершившаяся нормальными

подами доношенными плодами. Остальные 8 пациенток нуждались в дополнительном обследовании.

Поствоспалительные процессы были ликвидированы в 70% случаев. Положительный эффект данной терапии подтверждался снижением интенсивности ПОЛ и активацией АОЗ с последующим повышением резервных возможностей организма, возможно, и стимуляцией APUD-системы с последующей нормализацией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Анализ показателей хемолюминесценции сыворотки крови больных основной группы (с ожирением) после лечения свидетельствует о снижении максимума медленной вспышки (H), т.е. о снижении интенсивности системы ПОЛ сыворотки крови и снижении светосуммы хемолюминесценции (S), т.е. о снижении количества перекисных радикалов до уровня показателей у здоровых женщин. Мы не могли выявить односторонних изменений показателей ПОЛ и АОЗ у больных олигоменореей с ожирением и без него, что свидетельствует о глубоких нарушениях центральных механизмов у больных с нарушением жирового обмена.

Таким образом, несмотря на неадекватный гормональный статус у больных олигоменореей с ожирением, мы могли отметить положительный эффект воздействия комплексной терапии (акупунктура, режим питания, прием препарата Л-ДОПА, интравагинальный фонорез витамина E) на центральные механизмы патогенеза олигоменореи и периферические — стимуляцию стероидогенеза яичниками. Об этом свидетельствуют нормализация массоростового индекса Брея, снижение и нормализация интенсивности ПОЛ и активация АОЗ с последующей нормализацией секреции гипофизарных и гонадных гормонов. Все эти биохимические и гормональные изменения после проведенной терапии привели к укорочению межменструального промежутка, восстановлению репродуктивной функции в 51,6% случаев.

Мы считаем, что полученные результаты связаны с активизацией резервных возможностей гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы под влиянием комплексной терапии.

2.7. Предменструальный синдром

Предменструальный синдром возникает в результате нарушения компенсаторных реакций в ответ на циклические изменения в организме вследствие врожденной или приобретенной неполноценности системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников. Возникающая вторичная прогестероновая недостаточность ведет, в свою очередь, к гиперальдостеронизму и гипернатриемии, что способствует задержке жидкости во 2-й фазе цикла. В результате появляются отеки на лице и конечностях, нагрубание молочных желез, метеоризм, прибавление массы тела на 1-2 кг, уменьшение диуреза.

Таким образом, данный синдром представляет собой сложный патологический симптомокомплекс, проявляющийся нервно-психи-

ческими, вегетативными и обменно-эндокринными нарушениями. Он возникает во второй половине менструального цикла (за 2–10 дней до менструации) и исчезает с появлением менструации. Часто его называют синдромом *предменструального напряжения циклическим синдромом*. Причиной возникновения предменструального синдрома (ПМС) могут оказаться острые и хронические инфекционные заболевания, патологические роды, частые аборт, воспалительные процессы половых органов, психические травмы, приводящие к нарушению компенсаторных реакций в ответ на циклические изменения в организме в период менструального цикла. Наблюдается у женщин с заболеваниями ЦНС, сердечно-сосудистой системы, почек, желудка и других органов либо связан с несостоятельностью системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники.

Частота данного синдрома колеблется в пределах от 25 до 50%, причем в возрасте 19—20 лет частота этого синдрома составляет до 20%, а после 30 лет увеличивается до 47% случаев, у 25—30% практически здоровых женщин и у 50% с соматическими заболеваниями.

Патогенез ПМС окончательно не выяснен. Были предложены различные теории: повышение E_2 и снижение прогестерона в лютеиновой фазе цикла; теории водной интоксикации в связи с нейроэндокринными нарушениями, в частности с изменениями в системе ренин—ангиотензин—альдостерон, повышением секреции АКТГ гипофизом под влиянием стресса и высоких уровней серотонина и ангиотензина, недостаточностью прогестерона во второй половине цикла (что вызывает задержку жидкости в организме), эстрогенной насыщенностью организма (что может вызвать задержку натрия и жидкости и увеличение продукции альдостерона). Большое количество авторов — сторонники теории психосоматических нарушений, приводящих к развитию ПМС. Некоторые авторы отмечают наследственный характер синдрома. Существует теория и аллергическая, согласно которой ПМС является результатом гиперчувствительности к эндогенному прогестерону. Данную теорию можно исключить, так как при этом синдроме выявлен дефицит прогестерона. Подобное суждение высказано и в отношении повышенной тканевой чувствительности к нормальному уровню пролактина.

Не исключается и роль простагландинов в возникновении ПМС. При нарушении его синтеза возможно появление рвоты, неврологических симптомов — депрессии, нервозности, раздражительности, масталгии и т.д. Дефицит простагландина E_1 приводит к различным расстройствам.

В последние годы уделяется внимание пептидам интермедиальной доли гипофиза, в частности меланостимулирующему гормону (MSG). Этот гормон под влиянием половых стероидов и при взаимодействии с другими пептидами средней доли гипофиза — р-эндорфинами может способствовать изменению настроения (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1998). Кроме того, патогенез ПМС связывают

со значительными колебаниями в ЦНС уровней серотонина, ДА, гамма-амилобутиратовой кислоты.

Множество патогенетических вариантов данного синдрома с различными клиническими проявлениями, естественно, не позволяет объяснить патогенез этого синдрома только одной теорией, тем более что менструальная и репродуктивная функции охватывают целостный организм с его гормональным и гуморальным гомеостазом. В.П.Сметник (1998) представляет патогенез данного сложного синдрома как следствие дисфункции различных отделов ЦНС, врожденной или приобретенной недостаточности гипоталамо-гипофизарной системы и допускает, что возникновение различных форм ПМС объясняется вовлечением в патологический процесс различных структур гипоталамуса и лимбико-ретикулярного комплекса и нарушением различного характера биохимических процессов в этих областях.

Современная классификация выделяет 4 типа этого синдрома (Межовитинова Е.А., Прилепская В.Н., 2002):

I тип — высокий уровень эстрогена и низкий — прогестерона; при этом варианте на первый план выступают нарушения настроения, повышенная раздражительность, беспокойство, тревога.

II тип — повышенный уровень простагландинов: отмечаются повышение аппетита, головная боль, утомляемость, головокружение, желудочно-кишечные расстройства.

III тип — повышение уровня андрогенов, что проявляется сонливостью, забывчивостью, бессонницей.

IV тип — повышенное выделение альдостерона, чем объясняются тошнота, увеличение массы тела, отечность.

При всех вариантах развития ПМС происходит снижение уровня прогестерона, повышение уровня серотонина в крови, чаще при отечной форме; повышение уровня пролактина и гистамина - при нервно-психических изменениях; повышение уровня серотонина и гистамина — при цефалгической форме; при кризовой — повышение уровня пролактина, серотонина во 2-й фазе цикла и гиперфункция коры надпочечников.

Клиника характеризуется строгой цикличностью появлений симптомов заболевания, возникающих в период 2—14 дней до начала менструации. Т.Я.Травянко, Я.П.Сольский (1989) клинические проявления этого синдрома разделяют на 3 группы:

1. Нейропсихические расстройства (головная боль, бессонница, Депрессия, мнительность, рассеянность, снижение памяти, агрессивность, чувство страха, замкнутость).

2. Вегетососудистые нарушения с такими проявлениями, как головокружение, тошнота, рвота, артериальная гипертензия, потливость, боли в области сердца, иногда диспептические явления, чувство онемения конечностей, аллергический зуд, крапивница и др.

3. Эндокринно-обменные нарушения: нагрубание молочных желез, масталгия, боли в суставах, увеличение массы тела на 1—2 кг за

счет задержки жидкости, гипернатриемия и гиперкалиемия. Эти изменения связаны с уровнем половых гормонов. Эстрогены, угнетая образование холинэстеразы, содействуют повышению титра ацетилхолина, который способствует расширению сосудов, особенно в половых органах, что приводит к задержке в организме воды, образованию отеков и повышению массы тела. Причем эти изменения в организме носят циклический характер. При ПМС клиника связана не только с повышением уровня эстрогенов и снижением прогестерона, но и с изменениями функционального состояния гипоталамуса. Необходимо отметить, что прогестерон оказывает натрий-диуретическое действие; естественно, что уменьшение его уровня при данном синдроме способствует задержке жидкости в организме. В этот период отмечается тенденция к обострению имеющихся у больной заболеваний.

В.П.Сметник, Л.Т.Тумилович (1997) представляют проявления ПМС четырьмя формами в зависимости от возраста и клинической картины: до 19 лет — кризовая форма; с 20 до 24 лет — цефалгическая; с 30 до 34 лет — отечная; с 35—39 и далее — нейропсихическая.

- *Нервно-психическая форма ПМС* характеризуется раздражительностью, депрессией, слабостью, плаксивостью, агрессивностью. Кроме того, у больных повышена чувствительность к звукам и запахам, отмечаются онемение рук, метеоризм, нагрубание молочных желез. В молодом возрасте преобладает депрессия, в переходном - агрессивность.
- *Отечная форма ПМС.* Характерным является выраженное нагрубание молочных желез, болезненность, отечность лица, голеней, пальцев рук, вздутие живота, раздражительность, слабость, зуд кожи, потливость, повышена чувствительность к запахам. Задержка жидкостей может достигать 500—700 мл.
- *Цефалгическая форма.* При этой форме ПМС преобладают головная боль, раздражительность, тошнота и рвота, повышена чувствительность к запахам, к звукам, головокружение. У части больных отмечается депрессия, потливость, боли в области сердца, онемение рук, отеки и нагрубание молочных желез.

Головная боль при цефалгической форме ПМС пульсирующего характера начинается в височной области с иррадиацией в глазное яблоко; отечность тканей орбиты; сопровождается тошнотой, рвотой.

- *Кризовая форма.* При этой форме ПМС преобладают симпато-адреналовые кризы. Характерным является начало заболевания с повышением АД, чувством сдавления за грудиной, появлением страха смерти, чувством онемения конечностей и холода в них, тахикардией при нормальной ЭКГ. Кризы часто заканчиваются обильным мочеотделением. Кризы возникают вечером или ночью и могут быть спровоцированы инфекционными заболеваниями, усталостью, стрессами.

При всех этих формах ПМС в той или иной степени выявляется отягощенный анамнез (гипертония у родителей, мигрень, экстрагенитальные заболевания и др.).

Авторами было изучено и состояние крыши черепа. При рентгенографии черепа и турецкого седла выявлены признаки эндокраниоза, гиперостоза лобной кости, обызвествление шишковидной железы. Эти изменения чаще выявлялись при цефалгической форме причем отмечена определенная корреляция между локализацией участков обызвествления твердой мозговой оболочки и клиникой неврологических проявлений.

При ПМС проводились и нейрофизиологические исследования. у больных с психоэмоциональной формой на ЭЭГ выявлены изменения, отражающие функциональные изменения преимущественно в диэнцефально-лимбических структурах. У больных с отечной формой показатели ЭЭГ свидетельствовали о некоторой активации влияния на кору больших полушарий неспецифических структур ствола мозга. При цефалгической форме ЭЭГ отражает блокирование активирующих систем ствола мозга и усиление деятельности таламокортикальных синхронизирующих систем при сниженных кортикальных влияниях. У больных с кризовой формой изменение ЭЭГ расценивается как показатель дисфункции верхнестволовых и диэнцефальных образований, причем все эти изменения усугубляются с возрастом.

При изучении гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системы у больных с ПМС авторы выявили некоторые изменения, зависящие от формы данного синдрома. При отечной форме — снижение уровня прогестерона и повышение уровня серотонина в крови; при нервно-психической — повышение уровня пролактина и гистамина; при цефалгической — повышение серотонина и гистамина; при кризовой — повышение уровня пролактина и серотонина.

У женщин с ПМС в переходном возрасте выявлена гиперфункция коры надпочечников — повышение глюкокортикоидной и минералокортикоидной функций при снижении концентрации АКТГ. Все это свидетельствует о глубоких нарушениях адаптационных механизмов с истощением секреции АКТГ гипофиза. Кроме того, считают, что в формировании этого синдрома принимает участие и ЭОП, допускают связь с дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы (Тумилович Л.Г., 1998).

При всех формах ПМС отмечают относительную или абсолютную гиперэстрогению, способствующую повышению уровня серотонина с повышением пролактина, что опосредованно способствует возникновению симпатоадреналовых кризов.

В литературе представлены три клинические стадии ПМС: компенсированная, субкомпенсированная и декомпенсированная. При компенсированной стадии имеющиеся симптомы с годами не прогрессируют; при субкомпенсированной — тяжесть заболевания

с годами усугубляется и клинические проявления ПМС исчезают с наступлением менопаузы; при декомпенсированной форме симптомы ПМС продолжают в течение нескольких дней после прекращения менструации.

Диагностика. В определении диагноза ПМС помогают цикличность симптомов заболевания и вышеописанная клиника заболевания.

При тяжелой форме некоторые симптомы могут сохраняться и в первые дни менструации, и после них. Для окончательного суждения о соматическом статусе больной необходима консультация невропатолога и терапевта. В последующем для установления окончательного диагноза и патогенетической терапии рекомендуется использовать следующие методы исследования:

1. Изучение гормонального статуса — исследование уровня прогестерона в обе фазы цикла, пролактина, Э, ФСГ, ЛГ, при необходимости АКТГ, гормонов надпочечников, альдостерона.

Характерным для больных с ПМС является снижение уровня прогестерона; уровень пролактина, по мнению многих авторов, в пределах нормы; возможно относительное или абсолютное повышение содержания эстрогенов; изменение уровня ФСГ, ЛГ не выявлено. Отмечаются у этих больных подъем альдостерона, особенно при отечной форме, и повышение активности ренина в плазме крови.

2. Обзорный снимок черепа, при необходимости МРТ.

3. Обследование молочных желез в 1-й фазе цикла (маммография, УЗИ).

4. Консультация смежных специалистов (терапевт, невропатолог, эндокринолог-гинеколог и т.д.).

При выявлении формы ПМС необходимо придерживаться рекомендаций В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович (1998) и провести дополнительные исследования:

- при отечной форме — измерение диуреза в течение 3—4 дней в обе фазы цикла, при необходимости исследование функции почек (показатели остаточного азота, креатинина и др.), консультация терапевта;
- при цефалгической — ЭЭГ, краниограмма, РЭГ сосудов мозга, состояние глазного дна;
- при нервно-психической — краниография, ЭЭГ; обязательна консультация невропатолога и психиатра;
- при кризовой — измерение диуреза, АД, ЭЭГ, РЭГ сосудов мозга, исследование состояния глазного дна, краниограмма; консультация терапевта, невропатолога.

Только системное, комплексное, с учетом фазы менструального цикла обследование может способствовать установлению диагноза с определением формы проявления ПМС.

Лечение. В связи с многоструктурным патогенезом и большой клинической симптоматикой лечение ПМС должно быть комплекс-

ным и направленным на нормализацию функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Общесоматическое воздействие:

1. Обязательное лечение сопутствующих экстрагенитальных заболеваний.

2. Режим труда и отдыха, диета, особенно во второй половине цикла, — ограничение кофе, чая, поваренной соли, жидкости, животных жиров.

3. Психологическое воздействие — психотерапия и аутогенная тренировка.

4. Электросон или электроаналгезия.

Гормональная терапия:

1. Гестагены: дюфастон с 11-го по 25-й день цикла по 10 мг 2 раза в день либо утрожестан по 2—3 капсулы в день с 17-го по 26-й день цикла. Всего 2—3 цикла.

2. Парлодел как специфический агонист дофаминергических рецепторов, уменьшающий выделение серотонина, нормализующий уровень адреналина. Рекомендуются по 1,25 мг в день во 2-й фазе цикла, особенно при повышении уровня пролактина либо при масталгии. Вместо парлодела можно назначать неоропин по 1 табл. 3 раза в день в течение всего цикла. Данный препарат обладает пролактинингибирующим свойством. Агонистом дофаминергических рецепторов является и дигидроарготамин, обладающий антисеротониновым, спазмолитическим действием. Рекомендуются 0,1% раствор по 15 капель 3 раза в день в течение 10 дней во 2-й фазе цикла, включая первые 3—4 дня периода менструации.

3. Прогестины по 1 табл. с 15-го по 25-й день цикла.

4. Мастодинон — по 30 капель 2 раза в день в течение 3 мес. Препарат не только обладает болеутоляющим действием, но и одновременно восстанавливает менструальную функцию, способствует созданию 2-фазного цикла.

Лекарственная терапия:

1. Диуретики: диазепам с ограничением жидкостей и соли; гипотиазид по 25 мг в сочетании с препаратами калия, альдактан по 0,52 г; фуросемид по 40 мг в сутки; раствор хлористого аммония 10% по 1 ст.л. 3 раза в день; верошпирон по 25 мг 2 раза до менструации при повышенном уровне альдостерона; новурит по 1 мл внутримышечно 2 раза в день. Рекомендуются спиронолактон (диуретик, тормозящий действие альдостерона в почках) с 18-го по 26-й день цикла по 25 мг 4 раза.

2. При эмоциональной лабильности — нейролептики-транквилизаторы: андоксин по 0,2 2 раза; триоксазин по 0,3 г; элениум по 0,005 г; френолон по 0,005 г, начиная с 10-го по 14-й день менструального цикла до 1-го дня менструации. Для подавления простагландинов — напроксен по 250 мг 2 раза в день за 2—3 дня до менструации; индометацин по 0,0025 г 3 раза, аспирин 0,3 г 2 раза в день за 5 дней до менструации.

Для коррекции психоэмоциональных и нейровегетативных расстройств — грандаксин.

3. Антигистаминные препараты: диазолин, терален, тавегил по 1/2 табл. на ночь за 2 дня до начала менструации. Кроме того, эти препараты снижают уровень серотонина и аллергические реакции. Терален обладает не только антигистаминным и антисеротониновым действием, но и блокирует дофаминергические рецепторы.

4. Для нормализации обмена серотонина, гистамина — витамин B_6 по 40 мг 2 раза в день.

5. Витамин E — как антиоксидант и уменьшающий болевой симптом. Целесообразно применение интравагинально (методика — в разд. 3.3).

6. Анальгетики: меналгин по 1 табл. каждый час (12 раз в сутки) — при сильных болях; дисменор — предотвращает болевой синдром и регулирует менструальный цикл.

7. Антиаллергены: димедрол 1% по 1 мл внутримышечно 2 раза в день, супрастин 2% по 1 мл внутримышечно 2 раза или по 0,025 г 1—2 раза в день.

8. Препараты калия (хлорид калия 10% по 1 ст.л. 3 раза в день).

9. Для улучшения мозгового кровообращения: трентал, ноотропил, кавинтон, аминалон и др. в течение 2—3 циклов. Аминалон — гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — является медиатором, участвующим в процессах торможения в ЦНС. Выбор лекарственных препаратов должен быть связан с соответствующей формой ПМС и проявлением симптомов данного синдрома.

Фитотерапия — представлена в разд. 3.5.

Физиотерапия. Массаж общий или воротниковой зоны, бальнеотерапия. При легкой форме данного синдрома — процедуры, направленные на лечение эмоционально-невротических расстройств. При тяжелой форме рекомендуется проводить лечение в два этапа:

I этап: процедуры, направленные на повышение глюкокортикоидной функции коры надпочечников путем воздействия на кожу в проекции надпочечников микроволнами деци- или сантиметрового диапазона, или индуктотерапия.

II этап: такое же лечение, но более длительное время.

При малоэффективности — целесообразно санаторно-курортное лечение с использованием талассотерапии.

2.8. Межменструальный болевой синдром

Межменструальный болевой синдром чаще встречается в пубертатном возрасте. Характерным для этого синдрома являются боли, возникающие в интервале между 10-м и 18-м днем межменструального периода. Боли острые, иногда отдающие в прямую кишку, могут сопровождаться тошнотой и рвотой, продолжаются от нескольких часов до 2—3 сут. Этот болевой симптом напоминает клинику прерывания внематочной беременности или разрыва

яичника (*apoplexio ovarii*) и др. Кроме того, у большинства больных появляются межменструальные кровянистые выделения при регулярном ритме менструаций. Эти выделения обусловлены резким снижением уровня эстрогенов и прогестерона после овуляторного пика, что является косвенным признаком овуляции. Ценность этого признака овуляции повышается в тех случаях, когда эти выделения совпадают с болями внизу живота в середине цикла (Пшеничникова Т.Я., 1991).

Резкое уменьшение содержания прогестерона может быть вызвано торможением секреции ЛГ. Данное состояние необходимо дифференцировать от эндометриоза и ановуляторных дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК). Критериями диагностики является резкое снижение содержания в крови эстрогенов при недостаточно быстром нарастании прогестерона во 2-й фазе цикла (Зяблицев СВ., Яковлева Э.Б., 2002).

Патогенез данного синдрома связан с переохлаждением, физическим и эмоциональным перенапряжением, спаечными процессами в брюшной полости и в органах малого таза, воспалительными процессами половых органов, эндометриозом яичников и др.

Характерными для больных данной группы являются сосудистые расстройства по типу вегетососудистой дистонии.

Диагностика межменструального болевого синдрома включает:

- 1) тщательно собранный анамнез с уточнением цикличности появления симптома и общесоматических изменений;
- 2) ознакомление с общим и гинекологическим статусом;
- 3) обязательное УЗ-исследование половых органов, эндокринного статуса (тестов функциональной диагностики — базальной температуры, кольпоцитологии и при необходимости исследование уровня гонадных гормонов);
- 4) при необходимости - лапароскопию.

Лечение зависит от причинных факторов, выявленных при обследовании половых органов и общего неврологического статуса. При отсутствии анатомических изменений в половом аппарате, гиперэстрогении целесообразно применение гестагенных препаратов во 2-й фазе цикла (дюфастон, утрожестан, норколут и др.). В период болевого симптома рекомендуется назначение спазмолитиков, десенсибилизирующих средств, антипростагландиновых препаратов, ангиопротекторов (парамидин, аскорутин) в середине межменструального периода. Кроме того, симпатотропные препараты для снижения тонуса симпатической нервной системы — обзидан, пирроксан, циннаризин, диазепам, реланиум; последние два препарата способствуют купированию психоэмоционального проявления.

При сопровождении данного синдрома повышением тонуса парасимпатической нервной системы рекомендуются: амизил, белладонна, антигистаминные препараты, пиридоксин, терален и др. При дисфункции вегетативной нервной системы назначаются препараты

сочетанного действия: белласпон, беллоид, беллатаминал, амитриптилин и др. С учетом вегетососудистых изменений, нарушения обменных процессов не исключается и фитотерапия (см. разд. 3.5).

Все названные лекарственные препараты назначаются в сочетании с препаратами для лечения основного заболевания половых органов или сопутствующих заболеваний других органов. Больные данной группы нуждаются в консультации невропатолога.

2.9. Синдром лютеинизации неовулирующего фолликула

Синдром лютеинизации неовулирующего фолликула является одной из причин бесплодия эндокринного генеза. Суть его — преждевременная лютеинизация преовуляторного фолликула без овуляции, характеризующаяся циклическими изменениями секреции прогестерона и несколько запоздалой секреторной трансформацией эндометрия (Сметник В.П., Тумилович Л.Т., 1997).

Синдром лютеинизации неовулирующего фолликула (ЛНФ), по данным ряда авторов, наблюдается у 12—47% женщин репродуктивного возраста (Kуресис S. et al., 1994; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1995).

Синдром ЛНФ впервые был описан R.Gewelewicz в 1975 г. Автор назвал его «Luteinized unruptured ovuliele syndrome». В литературе существуют и другие названия этого синдрома — синдром Гейса—Генеса, диффузная лютеинизация на фоне склерокистоza яичников.

Синдром ЛНФ довольно часто встречается у женщин с бесплодием неясного генеза. Н.М.Побединский (1984) из 29 женщин с нормальным менструальным циклом у 16 выявил бесплодие, связанное с синдромом ЛНФ; P.R.Koninekx et al. (1979) — в 43% случаев. У женщин с эндометриозом данный синдром установлен в 16—70% случаев (Торганова И.Г., 1983). Экспериментальное вызывание эндометриоза дало возможность J.Donnez et al. (1987) прийти к выводу, что синдром ЛНФ может быть следствием эндометриоза.

Патогенез синдрома ЛНФ в настоящее время недостаточно изучен. Одни авторы (Marik J., Hulka J., 1978) объясняют его неадекватной фолликулярной фазой и подтверждают это прямой стимуляцией овуляции пергоналом, другие считают, что в его основе — прогрессирующая дегенерация клеток апикальной части преовулярного фолликула с недостаточностью продукции простагландинов, которые участвуют в активации гранулезных клеток.

S.Killik, M.Elstein (1987) отметили при ЛНФ повышение ингибиторов простагландинсинтетазы. Авторы установили, что частота данного синдрома увеличивается до 20—50% при применении азопрозона как ингибитора простагландинсинтетазы. Причем продолжительность циклов, концентрация эстрадиола в лютеиновой фазе не изменялись, но концентрация прогестерона в первую половину лютеиновой фазы была выше, если фолликул оставался неразорванным.

В.Г.Орлова, Г.М.Сафарян (1985) причину ЛНФ связывают с функциональными расстройствами гипоталамо-гипофизарной системы вызванными психическими травмами, нарушением деятельности ЦНС или гипофиза вследствие инфекционных заболеваний и гиперандрогении. Противоположного мнения придерживается E Ratz (1988), причиной этого синдрома считающий недостаточное давление внутри фолликула, размягчение стенки фолликула под влиянием протеолитических ферментов, а также воздействие пролактина.

Важная роль в ЛНФ отводится пролактину (гиперпролактинемии) в фазе развития желтого тела. При гиперпролактинемии происходит подавление гонадотропин-рилизинг-фактора гипоталамуса, и кроме того, гиперпролактинемия оказывает прямое подавляющее действие на стероидогенез в яичниках (Побединский Н.М. и др., 1980; Гуртовая Н.Б., 1982; Мануйлова И.Л. и др., 1983). При гипопролактинемии (ниже 5 нг/мл), по данным авторов, отмечается нестойкость желтого тела из-за недостаточной активации 3- β -ол-стероид-дегидрогеназы, так как пролактин участвует в активации этого фермента, принимающего участие в синтезе прогестерона. Не исключаются в развитии синдрома ЛНФ гиперандрогения и поствоспалительные процессы в половых органах.

В.П.Сметник (1997) в развитии этого синдрома отводит немаловажную роль обменным нарушениям в самом яичнике вследствие нарушения синтеза гормонов, ингибинов, статинов, кининов и др.

Клиника. У женщин с синдромом ЛНФ, несмотря на наличие менструации и «полноценной» лютеиновой фазы, не происходит овуляции, и женщины остаются бесплодными. Характерным является удлинение 2-й фазы базальной температуры, но с небольшой разницей температуры между 1-й и 2-й фазами цикла.

Общий статус. Женский фенотип, невыраженный гирсутизм. Со стороны половых органов анатомических изменений обнаружить не удается, иногда пальпируются несколько увеличенные яичники.

При *УЗ-исследовании* выявляются несколько увеличенные яичники. Макроскопически они напоминают поликистозные яичники.

Диагностика данного синдрома складывается из данных базальной температуры, лапароскопии, эхографии, исследования гормонов в плазме и перитонеальной жидкости, биопсии и гистологического исследования эндометрия и яичников, определения концентрации эстрадиола и прогестерона в перитонеальной жидкости, полученной при лапароскопии, проведенной в ранней лютеиновой Фазе цикла.

Эхография. Впервые R.Renaug et al. (1980) проведена эхография развития фолликула вплоть до его разрыва у здоровых женщин в течение 18 менструальных циклов. Размеры фолликула на эхограмме в середине цикла увеличивались за 4 дня до овуляции, его диаметр составлял в среднем 1,9 см; за 3 дня - 2,1 см; за 2 дня — 2,6 см;

за 1 день — 2,7 см. В среднем размер фолликула увеличивался на 0,1 см в день. Исчезновение фолликула на эхограмме происходило через день после пика ЛГ и через 2 дня после пика эстрогенов. Увеличение содержания прогестерона начиналось с момента исчезновения фолликула на эхограмме. Базальная температура повышалась в первый день исчезновения фолликула.

А.М.Стыгар (1984) выявил, что размер фолликула перед овуляцией у женщин с ненарушенной функцией — от 16 до 26 мм, что подтверждается показателями базальной температуры.

И.Н.Грязнова и соавт. (1988), применившие трансвагинальную эхографию для контроля за развитием фолликулов и оценки зрелости ооцитов, подчеркивают высокую информативность трансвагинального ультразвукового исследования половых органов по сравнению с трансабдоминальным. Авторы считают, что влагалищный доступ позволяет визуализировать содержание преовулярных фолликулов, уточнить зрелость ооцитов, точнее диагностировать малые формы эндометриоза, ПКЯ, ЛНФ, маточной беременности. Такого же мнения Я.Езуита и соавт. (1990).

В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович (1995) считают, что эхографический диагноз данного синдрома может быть определен на основании результатов серии трансвагинальных ультразвуковых исследований в течение всего цикла, и особенно во 2-й фазе его. Характерным, по данным авторов, является то, что фолликул достигает обычного преовулярного размера, но не овулирует. В дальнейшем отмечается постепенное уменьшение его размеров с одновременным утолщением стенки (Kupesis S., Kurjak A., 1994). Описывают и другой вариант развития ЛНФ - увеличение его размеров (Zaidi J. et al., 1995).

При доплерографическом исследовании отмечается снижение перфузии в отличие от нормального формирования желтого тела, когда происходит увеличение перфузии (Зыкин Б.И. и др., 1997). По данным авторов, в большинстве случаев к концу 2-й фазы лютеинизированный фолликул прекращает свое существование.

И.М.Побединский и соавт. (1984) для установления диагноза ЛНФ считают необходимым комплексный метод обследования больных: ежедневная эхография (прирост фолликула до 3 мм, а в течение 3—4 дней в перiovуляторный период размеры фолликула не меняются, оставаясь в пределах от 16 до 26 мм, доминантный фолликул прослеживался до конца менструального цикла, а иногда и до 3—5-го дня следующего цикла), далее лапароскопия (при этом констатируется отсутствие стигмы), исследование содержания эстрогенов и прогестерона. Показатели эстрогенов, по данным авторов, в течение 4—6 дней в преовуляторный период оказались стабильными, а прогестерона на 22—23-й дни цикла [(5,98+1,66) нг/мл], соответственно середине лютеиновой фазе, снижено. Количество ДЭА было увеличено [(3,1+5,7) мг/сут. при норме 0,62+0,2]. Снижение уровня прогестерона на 22-23-й дни цикла и повышение ДЭА авторы считают

характерным для синдрома ЛНФ. Подобное комплексное обследование авторы рекомендуют для диагностики синдрома ЛНФ.

Лапароскопия является основным методом диагностики синдрома ЛНФ. Если в благоприятный период для овуляции, т.е. на 3—4-й дни подъема базальной температуры или в день снижения ее не обнаруживается стигма — рубчик (место разрыва фолликула) при нормальных или увеличенных яичниках, следует думать о синдроме ЛНФ.

G.J. Marchino et al. (1988) рекомендуют проводить лапароскопию и УЗ-исследование не позднее 2—3-го дня после предполагаемого срока овуляции. Однако авторы считают, что оба метода не дают полной гарантии правильной диагностики.

J. Cohen (1983) описывает следующую лапароскопическую картину при этом синдроме: фолликул, подвергшийся лютеинизации без овуляции, в отличие от нормального желтого тела резко отграничен от окружающей ткани яичника и имеет неправильные очертания, бледно-фиолетового цвета, диаметром не более 1 см. При наличии овуляции в яичнике выявляется геморрагическое тело интенсивно красного цвета со стигмой, диаметром 1—2 мм. В более поздней фазе менструального цикла эта структура приобретает желто-красный цвет и становится все более отграниченной от остальной ткани яичника. Для выявления стигмы лапароскопическим методом самым ранним сроком является день снижения базальной температуры, т.е. 26-й день цикла.

Исследование гормонов в плазме крови. При исследовании гипофизарных и яичниковых гормонов в периферической крови при синдроме ЛНФ отмечается некоторое снижение эстрадиола и прогестерона в лютеиновой фазе по сравнению со здоровыми — при сохранении нормального уровня гипофизарных гормонов.

В диагностике ЛНФ придается большое значение исследованию стероидных гормонов в перитонеальной жидкости. Считается, что перитонеальная жидкость у здоровых женщин является преимущественно овариальным трансудатом. Причем если объем перитонеальной жидкости в фолликулиновой фазе составляет от 1 до 10 мл, то к концу 1-й фазы цикла увеличивается и достигает максимума во 2-й фазе — до 20—30 мл, и концентрация гормонов в перитонеальной жидкости выше, чем в плазме.

Основным источником стероидных гормонов в этой жидкости в фолликулиновой фазе является созревающий доминантный фолликул, оплетенный сетью кровеносных сосудов, а в лютеиновой фазе — желтое тело. При изучении корреляционной зависимости между содержанием половых гормонов в периферической крови и перитонеальной жидкости в зависимости от менструального цикла Н.М. Побединский и соавт. (1982) выявили повышение показателей содержания половых гормонов в перитонеальной жидкости по сравнению с плазмой крови, за исключением эстрадиола в ранний преовуляторный период. В поздний преовуляторный и в лютеиновый

периоды содержание эстрадиола и прогестерона превышало их концентрацию в плазме крови — соответственно эстрадиола в 7,2 и 4 раза, прогестерона — в 38,6 и 11,4 раза. Концентрация тестостерона была выше, чем в периферической крови, но оставалась стабильной по отношению к фазе цикла. По данным авторов, высокая концентрация гормонов в перитонеальной жидкости с 20-го дня цикла свидетельствует об овуляции.

При синдроме ЛНФ трансудация выражена значительно слабее, количество гормонов в перитонеальной жидкости становится меньше.

Гистологическое исследование эндометрия целесообразно производить одновременно с лапароскопией. В 92% случаев у женщин с подозрением на ЛНФ W.P.Dmowski et al. (1980) наблюдали секреторные изменения эндометрия. Для суждения о функциональном состоянии эндометрия при 2-фазном цикле Н.И.Кондриков (1983) считает необходимым знать не только морфологические особенности слизистой матки в различные дни менструального цикла и индивидуальные варианты ее строения, но и учитывать клинко-лабораторные данные. Автором выявлены циклические структурные и морфофункциональные изменения в области дна и тела матки, слабая реакция слизистой истмического отдела на воздействие половых гормонов. Подобные изменения автор объясняет не только особенностями васкуляризации эндометрия, но и распределением и содержанием стероидных рецепторов в различных его отделах. Кроме того, автор рекомендует обращать внимание на количество мерцательных клеток — в норме в период овуляции их количество становится максимальным. В ядрах клеток увеличивается ДНК, а в цитоплазме — РНК. Характерным для неполноценной лютеиновой фазы является низкий уровень прогестерона или эстрогенов в крови, незначительный подъем базальной температуры и неадекватная транзитная трансформация эндометрия в отличие от синдрома ЛНФ. Следовательно, морфологическая картина эндометрия является более полноценным показателем для оценки функционального состояния яичников, чем уровень прогестерона в крови. Правильно произведенный аспират или соскоб эндометрия с учетом менструального цикла и их тщательное гистологическое изучение может оказать существенную помощь в диагностике синдрома ЛНФ.

Таким образом, на основании вышеизложенных литературных сведений в отношении этиологии и диагностики синдрома ЛНФ можно отметить отсутствие единого мнения по данной проблеме, и, вероятно, это связано с тем, что не раскрыты до настоящего времени основные причины возникновения этого синдрома.

Лечение. Ввиду неясности этиологии и наличия различных мнений о патогенезе данного синдрома терапия этой патологии не разработана. В зависимости от гормонального статуса, анамнеза (воспалительные процессы гениталий), базальной термограммы можно

провести комплексную терапию, включая лекарственные, гормональные и физические методы лечения.

1. Общестимулирующая терапия: ЛФК, витаминотерапия (витамин *E* как антиоксидант, повышающий ТЭСГ, с 10-го по 16-й день цикла по 200—300 мг/сут., целесообразно интравагинально для гормональной активизации яичников), аскорбиновая кислота по 0,5 г 2 раза в день во 2-й фазе цикла.

2. При наличии в анамнезе воспалительных процессов гениталий — противовоспалительная терапия. Выбор метода лечения зависит от клинических проявлений (объективный статус, анализ крови). При остаточных явлениях, которые встречаются у больных с синдромом ЛНФ чаще всего, целесообразно санаторно-курортное лечение: грязевые аппликации, радоновые орошения. Последние могут оказать и стимулирующее действие на функциональную активность яичников.

3. Стимуляция овуляции. При повышенных показателях пролактина — парлодел по 2,5 мг 2 раза в день в течение 3—4 мес, при низких — церукал. После нормализации уровня пролактина назначают кломифен, ХГ, пергонал.

4. При эстрогенной насыщенности и недостаточности лютеиновой фазы: дюфастон, утрожестан во 2-й фазе цикла. При низкой насыщенности эстрогенами и несостоятельности 2-й фазы: микрофоллин по 0,1 мг, оргаметрил либо премарин 1,125 мг по 1 табл. с 5-го по 14-й день цикла. Во 2-й фазе цикла - ХГ по 1500 МЕ на 10—12—14-й дни либо дюфастон, утрожестан.

5. Прямые стимуляторы овуляции: клостилбегит (кломифенцитрат) по 50 мг; следующий цикл по 100 мг, третий цикл по 150 мг с 5-го по 9-й день цикла в сочетании с ХГ - на 11—13—15—17-е дни цикла по 1500 МЕ.

6. При гиперандрогении надпочечникового генеза назначаются кортикостероиды в сочетании с кломифеном, ХГ или пергоналом.

(Более подробное описание гормональной стимуляции овуляции представлено в разд. 3.7.).

Необходимо отметить, что частота наступления беременности после стимуляции овуляции кломифеном достигает 30—40%, причем овуляция наступает чаще (70—90%), чем беременность. Это свидетельствует о том, что препарат неблагоприятно влияет на репродуктивную систему, вызывая снижение способности транспортировать или удерживать яйцеклетку, сперматозоиды или эмбрион на ранних стадиях развития (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997). Антиэстрогенный эффект кломифен оказывает на уровне шейки матки и эндометрия (Diamond M. et al., 1986). Прерывание беременности после стимуляции овуляции клостилбегитом наступает в 24—38,7% случаев (Памфамиров Ю.К., 1987); многоплодная беременность - в 8—13% случаев, в период гестации и родов — ряд осложнений.

7. Физические методы стимуляции овуляции изложены в разд. 3-1; 3.3.

8. Одним из эффективных методов нелекарственной стимуляции яичников, особенно при гипоталамическом генезе, является акупунктура. Ценность ее подтверждена динамикой вегетативных проб, повышением уровня серотонина, гормонов яичника и биологически активных веществ; данные электроэнцефалографии свидетельствуют о нормализующем влиянии акупунктуры на высшие отделы ЦНС при бесплодии нейроэндокринного генеза (Гилязутдинова З.Ш., Ситнова Л.Г., 1998).

При наступлении беременности после стимуляции овуляции женщины нуждаются в регулярном наблюдении (клиническом, УЗИ, гормональном), а при необходимости — госпитализация в стационар.

Тактика ведения родов зависит от возраста женщины, акушерского статуса и др.

2.10. Синдром недостаточности лютеиновой фазы

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) проявляется в гипофункции желтого тела вследствие недостаточности синтеза прогестерона, что вызывает нарушение секреторной трансформации эндометрия. Все это является основой бесплодия и раннего выкидыша.

Впервые на НЛФ как возможную причину бесплодия указали J.Rock и M.Bartelt (1937).

Синдром недостаточности лютеиновой фазы составляет от 9 до 38% среди других причин бесплодия (Побединский Н.М. и др., 1988), а по данным В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович (1997), — от 3 до 35%. При обследовании пациенток с привычным выкидышем В.М.Сидельникова (2002) выявила данный синдром в пределах до 85% случаев.

Патогенез. В генезе НЛФ рассматриваются различные факторы, и нет единого мнения. В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович (1997) допускают, что механизмы, контролирующие функцию желтого тела, включают факторы, вырабатываемые самим желтым телом, и внеовариальные (белки, пептиды, стероиды и простагландины, окситоцин, вазопрессин, особенно в комбинации с ЛГ, ПРЛ, эстрогенами).

Н.И.Кондриков (1983) объясняет патогенез низким уровнем прогестерона или эстрогенов в крови, вызывающим уменьшение продолжительности второй половины менструального цикла и неадекватную секреторную трансформацию эндометрия, характерную для недостаточной лютеиновой фазы.

В последующем гранулоциты, выделяя релаксин, способствуют расплавлению аргирофильных волокон в период менструации. Регенерация эндометрия при этом осуществляется за счет индифферентных клеток, имеющих стромальное происхождение и располагающихся на границе между эпителием и стромой слизистой оболочки матки. Некоторые авторы считают, что индифферентными клетками являются мигрирующие лимфоидные элементы.

В литературе имеются сведения и о значении объема и гормональной активности перитонеальной жидкости при бесплодии неясного генеза. Перитонеальная жидкость (ПЖ) образуется из отделяемого маточных труб, секреторных выделений яичника и брюшины. Оказалось, что объем ПЖ непостоянен и меняется на протяжении менструального цикла, количество ее регулируется эстрадиолом, который повышает проницаемость сосудов. Количество ее возрастает во время овуляции и особенно в лютеиновой фазе цикла до 13–18—22 мл, увеличивается у больных с эндометриозом и спаечным процессом в малом тазу. Уровень Э₂ и П в перитонеальной жидкости резко повышается в лютеиновой фазе и сохраняется в течение одной недели. После овуляции количество эстрогенов уменьшается, а прогестерона, тестостерона и андростендиола — возрастает.

Таким образом, использование этого теста для уточнения диагноза НЛФ имеет большое значение, особенно в комплексе с одновременным исследованием гормонов в периферической крови, изучением характера базальной температуры, прогестеронового индекса и других тестов функциональной диагностики.

В патогенезе данного синдрома имеет значение и гормональный статус больных. Выявлены уменьшение секреции фоллитропина, лютеотропина в начале цикла, недостаточный выброс лютеотропина в середине цикла (Побединский Н.М. и др., 1991; Левченко Р.Г. и др., 1989). Авторы пришли к заключению, что все это приводит к неадекватному развитию фолликула и желтого тела, т.е. недостаточной секреции прогестерона, приводящей к бесплодию. Однако ряд авторов определение количества только гонадотропных гормонов гипофиза считают малоинформативным для суждения о генезе НЛФ (Souleis M.V., 1987; Neelym M.J., Souleis M.V., 1988). Они связывают его с повышенным уровнем простагландинов, при этом снижается функция желтого тела, что отрицательно влияет на процессы овуляции и приводит к бесплодию. Подобного мнения придерживаются Л.С.Ситнова и З.Ш.Гилязутдинова (1991). При исследовании люминесцентно-гистохимическим методом уровня простагландина (ПГЕ_{2a}) у пациенток ими было выявлено повышение его уровня в периовуляторном периоде, что свидетельствует об отсутствии овуляции. Следовательно, лютеиновая недостаточность связана с резким увеличением в крови ПГЕ_{2a} во 2-й фазе цикла. Подтверждением данных исследований явились положительные результаты лечения при помощи ингибитора биосинтеза ПГ - индометацином (Окаев Г.Г., Хачикян М.А., 1989). Это позволило авторам подтвердить концепцию о лютеолитическом действии ПГЕ_{2a} и рекомендовать индометацин для больных с НЛФ (75 мг в 21-23-й дни цикла).

Таким образом, повышение уровня гистамина и ПГЕ_{2a} при снижении показателей гонадных гормонов в периовуляторном периоде позволило авторам говорить о нарушении периферического звена

гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у больных с НЛФ в результате перенесенного воспалительного процесса гениталий.

Кроме того, нам удалось отметить, что возрастание пика ПГЕ₂ совпало со снижением показателя прогестеронового индекса до $57,0 \pm 16,3$ по сравнению с нормой — 136 ± 2 , что свидетельствует о несостоятельности секреторной фазы эндометрия.

Следовательно, на основании вышеизложенных данных причины развития недостаточности лютеиновой фазы можно разделить на две группы.

Первая группа — периферический механизм, т.е. первичная или вторичная недостаточность гонад (наличие в анамнезе первичной недостаточности гонад и воспалительных процессов гениталий). Известно, что перенесенный воспалительный процесс в половом аппарате влияет на состояние биологически активных веществ (простагландины, гистамин), что влечет нарушение стероидогенеза в яичниках, и по обратной связи вторично вызывает подавление гипоталамо-гипофизарной системы. Кроме того, при функциональной недостаточности желтого тела в маточных железах в секреторной фазе выявлено недостаточное количество гликогена — «гликопения матки», что является препятствующим моментом для nidации оплодотворенной яйцеклетки.

Вторая группа - это нарушение центральных механизмов репродуктивной системы (нейротрансмиттеры, ГРГ, гипофизарные гонадотропные гормоны) со вторичным включением яичников. Обуславливающими моментами центрального генеза НЛФ усматривается патология щитовидной железы, надпочечников, не исключаются психогенные, производственные и алиментарные факторы. Все эти заболевания могут оказать повреждающее воздействие на репродуктивную функцию на различном уровне гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

В.М.Сидельникова (2002) патогенез данного синдрома и последствия объясняет следующими факторами:

1. Недостаточность синтеза прогестерона желтым телом, что вызывает нарушение секреторной трансформации эндометрия и бесплодие.

2. Поражение рецепторов прогестерона при воспалительных процессах, что в последующем обуславливает низкий показатель РЖВФ (прогестерониндуцированного блокирующего фактора). При этом иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону лимфокинактивированных киллеров (ЛАК), т.е. в сторону более активного ответа через Т-хелперы I типа (Т_H1) с продукцией противовоспалительных цитокинов. Автор считает, противовоспалительные цитокины обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование.

Кроме того, эти цитокины ведут к активации протромбокиназы, вызывая тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, что вызывает выкидыш в I триместре.

Таким образом, по данным автора, прогестерон является основным гормоном, который опосредованно, через Т-лимфоциты, ингибирует реакцию отторжения плода.

Обобщая данные литературы о патогенезе этого синдрома и его последствиях, следует отметить многофакторность этой патологии и неполную разрешенность данного вопроса.

Исходя из вышеизложенного, нами (Гилязутдинова З.Ш. и др., 1991—1998) для выяснения некоторых сторон патогенеза данного синдрома и выбора патогенетически обоснованной терапии проведены исследования в двух направлениях.

Всего обследовано 100 больных с синдромом НЛФ при наличии поствоспалительных процессов в гениталиях. Клиническими особенностями этих больных были длительное бесплодие (эндокринно-перитонеальное) и небольшие периодические боли внизу живота при нормальном менструальном цикле.

В анамнезе: высокая частота заболеваемости ОРЗ, ОРВИ (инфекционный индекс составил 2,36); у 20% больных выявлены признаки хронического стресса, связанного с длительным бесплодием и неэффективностью проводимой гормональной терапии и санаторно-курортного лечения. Менструации в основном были циклические, однако у 70% больных отмечена поздняя менархе. Первичное бесплодие у 60% больных, вторичное — у 40%. В 100% случаев — поствоспалительные процессы в половом аппарате.

Объективный статус. Индекс Вгау составил 25,06±1,1 (в пределах нормы). Гирсутное число у 90% пациенток в пределах нормы. Структура молочных желез не была изменена. В половом аппарате у всех больных выявлены различного характера поствоспалительные изменения, неправильное положение матки, спаечный процесс, подтвержденные УЗИ в 78% случаев. Базальная температура - укорочение 2-й фазы с небольшой разницей температуры между 1-й и 2-й фазами.

При фолликулометрии: размеры доминантного фолликула в преовуляторный период оказались от 12 до 16 мм с наличием признаков, характерных для недостаточности желтого тела (гетерогенность внутренней структуры и истончение его клеток); эти изменения у 3 больных подтверждены доплерометрией — отмечено обеднение сосудистого рисунка вокруг стенки предполагаемого неполноценного желтого тела. Однако наличие овуляции не означает полноценности желтого тела (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997).

При гистеросальпингографии: у большинства больных трубы оказались проходимыми только до ампулярного отдела, были гипотоническими, с расширением ампулярных отделов и спаечным процессом, охватившим яичники и тазовую брюшину; у 25 больных трубы оказались проходимыми, но с наличием перитубарных спаек.

Рентгенокраниография. У ряда больных выявлены те или иные признаки эндокриниоза или эндокринопатии.

Гормональный статус: низкая величина прогестеронового индекса, низкий уровень ФСГ в 1-й фазе цикла, аномальный характер секреции ЛГ со снижением его в перiovуляторном периоде, снижение уровня эстрадиола и прогестерона в течение всего менструального цикла. Все эти показатели подтверждали неполноценность лютеиновой фазы.

Как было сказано, исследование шло в двух направлениях.

Первое направление — изучение гормонального и гуморального статуса 50 больных. Проведено исследование содержания ФСГ, ЛГ, ПЛ, эстрадиола, прогестерона и гуморального звена КТ, серотонина, простагландина, гистамина.

Оказалось, что при одновременном снижении количества гормонов гипофиза и катехоламинов в перiovуляторном периоде происходило повышение уровня серотонина, гистамина, простагландина E₂ и снижение количества эстрадиола и прогестерона. За период менструального цикла показатели простагландина E₂ оказались следующими:

- в фолликулярной фазе цикла — (1,25±0,05) усл. ед. [контроль (1,3±0,04) усл. ед.];
- в перiovуляторном периоде - (1,02±0,05) усл. ед. [контроль (0,7±0,06) усл. ед.] — резкое снижение;
- в лютеиновой фазе — (1,95±0,687) усл. ед. [контроль (1,7±0,092) усл. ед.].

Уровень ПГЕ_{2a} в перiovуляторном периоде и лютеиновой фазе цикла при НЛФ оказался повышенным, что свидетельствует о нарушении процессов овуляции и несостоятельности лютеиновой фазы. Кроме того, нами было отмечено, что возрастание пика ПГЕ_{2a} совпадало со снижением показателя прогестеронового индекса до 57,0±16,3 по сравнению с нормой 136±2, что подтверждало несостоятельность секреторной фазы эндометрия.

С учетом наличия в анамнезе больных значительного числа инфекционных заболеваний, поствоспалительных процессов в половом аппарате нами проведены исследования состояния системы ПОЛ и АОЗ. В решении вопроса патогенеза синдрома НЛФ это было *второе направление*. Мы допускаем, что одним из возможных механизмов патогенеза многофакторного синдрома НЛФ является и изменение состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, проявляющееся в молекулярных механизмах адаптационных реакций на действие экстремальных и постоянных раздражителей (стресс, инфекция, психические переживания вследствие бесплодия и др.) у больных данной категории.

Результаты обследования оказались следующими: содержание липидов и количество перекисных радикалов превышали показатели контрольной группы, а активность про- и антиоксидантной системы была снижена по сравнению с контролем.

Таким образом, состояние системы ПОЛ и АОЗ было несколько нарушено у больных с синдромом НЛФ при наличии поствоспалительных процессов в гениталиях (табл. 16).

Таблица 16 Состояние системы
ПОЛ и АОЗ у больных с синдромом НЛФ до и после лечения

Показатели	До лечения	После лечения	Контрольная группа (здоровые)
Общие липиды, г/л	3,785±0,12	3,651±0,21	3,71±0,17
h, усл. ед.	20,35±0,43	20,35±0,68	20,55±0,60
H, усл. ед.	14,37±0,20	13,68±0,51	14,04±0,59
S, усл. ед.	4500±79	4469,9±87	4365,1 ± 135,1
t, с	55,65±0,89	57,6±0,36	56,5±1,44
T,с	626,3±3,92	626,6±4,3	626,3±5,44
tga	0,855±0,065	0,825±0,125	0,825±0,075
Витамин E, мг/%	0,993±0,05	1,117±0,037	1,16±0,08

Следовательно, нами были получены однозначные результаты исследований в двух направлениях: как в отношении изменения уровней нейротранс-миттеров (КТ, серотонин и биологически активные вещества — гистамин, простагландин E₂), так и показателей системы ПОЛ и АОЗ, свидетельствующие о причастности нарушения гормонального и гуморального гомеостаза к патогенезу синдрома НЛФ. Все это указывает на многофакторность патогенеза синдрома НЛФ, что обуславливает сложность как диагностики, так и подбора патогенетической терапии.

Диагностика. С учетом многофакторности причин возникновения синдрома НЛФ рекомендуем комплексное обследование больных.

1. Тщательно проанализировать анамнез, выяснить наличие общих инфекций и в половом аппарате, факт лечения гормональными препаратами и другими методами.

2. УЗ-исследование половых органов для исключения поствоспалительных процессов и одновременного наблюдения за ростом фолликулов, овуляцией, выяснения толщины эндометрия, для уточнения состоятельности секреторной фазы. Наличие овуляции не означает полноценности функции желтого тела.

Ch.M.March, D.Shoun (1991) считают, что ведущими ультразвуковыми признаками являются отсутствие у желтого тела характерной гетерогенной внутренней эхоструктуры и истончение его стенок. При цветном доплерографическом картировании уже в ранней лютеиновой фазе выявляется картина обеднения сосудистого Рисунок вокруг стенок патологически измененного желтого тела в отличие от нормы, когда кровоток вокруг него обычно определяется в виде сложного цветного ореола (Зыкин Б.И. и др., 1997). При исследовании кровотока в стенке желтого тела при недостаточности

лютеиновой фазы выявляются снижение V_{\max} и повышение НР по сравнению с нормой.

3. Биопсия эндометрия за 2—3 дня до менструации. Ценным для диагностики является гистологическое исследование эндометрия в период расцвета желтого тела (выраженное отставание секреторной реакции эндометрия с параллельным снижением количества прогестерона свидетельствует о неполноценности лютеиновой фазы).

4. Провести тесты функциональной диагностики: кольпоцитология, прогестероновый индекс, базальная температура — обратить внимание на продолжительность 2-й фазы температуры (в норме 10-14 дней) и разницу температуры 1-й и 2-й фаз, она не должна быть менее $0,6^{\circ}\text{C}$. При этом учесть АД больных (гипотония) и общую температуру.

5. Исследование гормонов гипофиза (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, гонадные гормоны) по фазам цикла. Определить уровень прогестерона за 5—8 дней до менструации.

Б.К.Арутюнян и соавт. (1990) для диагностики НЛФ считают наиболее информативным определение уровня прогестерона на 20-й день цикла в связи с тем, что в этот период прогестеронемия зависит от степени развития эндометрия.

6. Для выяснения генеза НЛФ (центральный или периферический) рекомендуем исследование нейротрансмиттеров (КТ, серотонин) и биологически активных веществ (простагландин — ПГЕ_{2a}, гистамин) с одновременным исследованием гонадотропных и гонадных гормонов.

На основании полученных данных — прогестеронового индекса и уровня свечения ПГЕ_{2a} в перивуляторном периоде и в лютеиновой фазе мы рекомендуем проводить подсчет соотношения ПГЕ_{2a} и прогестеронового индекса. При НЛФ возрастание пика ПГЕ_{2a} в лютеиновой фазе совпадает со снижением показателя прогестеронового индекса до $57,0 \pm 16,3$ по сравнению с нормой 136 ± 27 .

Как было уже сказано, многофакторность патогенеза синдрома НЛФ определяет сложность его диагностики. Поэтому необходимо применение различных методов обследования не только для установления диагноза, но и для выяснения уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы с целью выбора соответствующей патогенетической терапии.

Лечение. По данным литературы, при синдроме НЛФ в основном рекомендуется гормональная стимуляция овуляции. (Эти сведения приводятся ниже).

Исходя из того, что определяющими факторами возникновения синдрома НЛФ являются несостоятельность желтого тела и неполноценная трансформация эндометрия во 2-й фазе цикла, мы рекомендуем более широкое применение средств неспецифического воздействия на организм в целом, на яичники и эндометрий.

Применение только гормональных стимуляторов овуляции не всегда эффективно, более того — зачастую приводит к нежелательным явлениям — гиперстимуляции яичников, синдрому вегетативной дистонии (Пшеничникова Т.Я., 1991), росту аллергических реакций, аутосенсбилизации организма с выработкой антител к эндогенным гонадотропным гормонам и другим осложнениям.

Наши рекомендации по комплексной терапии:

1. Акупунктура, направленная на общую стимуляцию и торможение процессов перекисного окисления липидов, активацию антиоксидантной защиты и стимуляцию рецепторных зон органов малого таза, способствующая стероидогенезу в яичниках.

Мы считаем, что эффект акупунктуры достигается усилением активности саногенетических механизмов и повышением резервных возможностей функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с активацией процессов саморегуляции репродуктивной системы, без гормонов и лекарственных веществ. Хорошие результаты при лечении синдрома НЛФ посредством акупунктуры получены О.К.Петуховой (1993), Г.М.Воронцовой (1982) и др.

2. Физиотерапия, направленная на гипоталамо-гипофизарную область и половой аппарат, — при центральном генезе НЛФ (см. подразд. 3.8).

Для воздействия на область половой сферы рекомендуется интравагинальный фонофорез антиоксиданта — токоферол-ацетата для ликвидации поствоспалительных процессов в половом аппарате и стимуляции стероидогенеза в яичниках (Гилязутдинова З.Ш. и др., 1998). Подведение витамина *E* — мощного антиоксиданта, участвующего в метаболизме стероидных гормонов в яичниках, — близко к гонадам является фактором, способствующим восстановлению репродуктивной функции путем восстановления морфологических и ферментативных процессов в половом аппарате. В.М.Сидельникова (2002) рекомендует при поражении рецепторного аппарата эндометрия воспалительным процессом у больных с синдромом НЛФ при нормальном уровне эстрогенов и прогестерона во 2-й фазе цикла проводить электрофорез меди, начиная с 5-го дня цикла, — 15 процедур. Лечение проводится подряд 2 цикла. О.В.Паршутина (1989) считает целесообразным применение в лечении больных данной категории электромагнитного поля мощностью 0,1 мВт/см, частотой 57 Гц при экспозиции 30 мин в течение 10 дней в 1-й фазе Цикла. Автор отмечает в ходе лечения повышение уровня прогестерона, нормализацию активности плазмы и появление секреторной трансформации эндометрия.

3. Для гормональной стимуляции овуляции и восстановления полноценной секреторной фазы эндометрия мы рекомендуем циклическую стимуляцию по следующей схеме: в течение 28 дней микрофоллин по 0,02 или 0,05 мг и с 16-го по 26-й день цикла утрожестан

по 3 капсулы (1 капсулу утром, 2 — на ночь) в течение 2—3 циклов. Дополнительно фолиевую, аскорбиновую кислоту по фазам цикла и комплекс витаминов *B* (*B*₆, *B*₁₂) и *E*.

Исключить применение норстероидов (норколут, премолют), так как они обладают лютеолитическим эффектом (Сметник В.П., Тумилевич Л.Г., 1998). Норколут влияет на гемостаз, вызывая гиперкоагуляцию и склонность к тромбозам, неблагоприятно влияет на эмбрион, если при циклическом лечении произошло зачатие (Сидельникова В.М., 2002).

4. Санаторно-курортное лечение особенно показано больным с наличием поствоспалительных процессов в половом аппарате.

Результаты лечения в двух группах больных (по 50 человек в каждой) оказались следующими.

В первой группе под влиянием акупунктурной терапии выявлена положительная динамика показателей гуморального и гормонального звеньев репродуктивной системы. В этой группе репродуктивная функция восстановлена в 36% случаев.

Отмечено усиление активности саногенетических механизмов: нормализация содержания нейротрансмиттеров (катехоламины и серотонин), стимуляция биологически активных веществ (ПГЕ_{2a}, гистамин) и стероидных гормонов гонад (Э₂ и П), повышение резервных возможностей функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с нормализацией уровня ФСГ, ЛГ, с последующей саморегуляцией репродуктивной системы.

В лечении пациенток второй группы использовали акупунктуру, фонофорез витамина *E*, а в отношении некоторых из них — дополнительно физиотерапию. В конце лечения отмечено повышение уровня гипофизарных гормонов (ФСГ, ЛГ), количества прогестерона во 2-й фазе цикла и некоторое снижение интенсивности ПОЛ и повышение активности АОЗ-системы. Все это свидетельствует о благоприятном воздействии комплексной терапии на ГГЯ-систему: достигнуто восстановление 2-фазного менструального цикла у 56,6% пациенток, репродуктивной функции с благоприятным исходом беременности у 42%, проходимости труб в 80% случаев. Кроме того, у 32 пациенток нам удалось при УЗ-исследовании выявить прогрессивное развитие доминантного фолликула с дальнейшей овуляцией и формированием образования, напоминающего желтое тело, а у 3 из них при доплерографии удалось подтвердить не только овуляцию, но и полноценность желтого тела. Отрицательный эффект лечения наблюдался у больных со значительно выраженными поствоспалительными процессами. Им было предложено санаторно-курортное лечение.

Таким образом, благоприятные результаты, полученные нами в лечении синдрома НЛФ при наличии поствоспалительных процессов гениталий, позволяют рекомендовать предварительное, до гормональной стимуляции овуляции, проведение немедикаментозной терапии.

В.М.Сидельникова (2002) при *гормональной стимуляции* в лечении синдрома НЛФ рекомендует исходить из причинных факторов формирования данного синдрома.

1. При сниженном уровне эстрадиола, что ведет к неполноценной продукции прогестерона с последующей несостоятельностью трансформации секреторной фазы эндометрия, - циклическую гормональную терапию в течение 2—3 циклов под контролем базальной температуры. С этой целью: 2 мг микронизированного 17- β -эстрадиола в течение 28 дней и с 16-го дня — дюфастон по 10 мг. При отсутствии эффекта — стимуляция овуляции клостилбегитом в дозе 50 мг 1 раз в день с 5-го по 9-й день цикла, во 2-й фазе цикла — дюфастон.

2. При поражении рецепторного аппарата эндометрия (пороки развития матки, инфантилизм, гипоплазия матки) и нормальном уровне гормонов —использование иглорефлексотерапии, электрофореза меди с 5-го дня цикла (15 раз) в сочетании с циклической гормональной терапией и комплексами метаболической терапии.

3. При повышенном уровне андрогенов: снижение массы тела, в течение 2—3 циклов — гестагены во 2-й фазе цикла. При отсутствии овуляции — циклическую гормональную стимуляцию 2—3 цикла.

4. При наличии хронического эндометрита — лечение антибиотиками, антимикотиками, системная энзимотерапия, иммуномодулирующие средства и индуктор интерферона. Дополнительно дюфастон с 14-го по 25-й день цикла с целью стимуляции продукции P₁₇BF (прогестерон-ингибирующего фактора) для снижения продукции провоспалительных цитокинов.

2.11. Синдром гиперстимуляции яичников

Лечение бесплодия эндокринного генеза связано с назначением гормональных препаратов, которые при неправильном приеме либо при длительном применении могут привести к противоположной клинике — *гиперстимуляции яичников*.

Гиперстимуляция яичников может быть обусловлена характером препарата, дозой, длительностью приема и чувствительностью яичников к нему. Данный синдром чаще наблюдается при приеме гонадотропных гормонов (хорионический гонадотропин, пергонал и др.) и кломифена (кlostилбегит).

Синдром гиперстимуляции яичников представляет комплекс патологических симптомов: увеличение яичников или разрыв их с внутренним кровотечением, накопление асцита, гидроторакс, тромбоэмболия магистральных сосудов. В последние годы тяжелого клинического проявления этого синдрома не отмечено даже в связи с широким применением экстракорпорального оплодотворения на первом этапе суперовуляции, поскольку оно идет под строгим ультразвуковым контролем.

Патогенез. Н.Martikainen et al. (1987), С.Wood et al. (1985) гиперстимуляцию яичников представляют как следствие увеличения

концентрации эстрогенов (эстрадиола) в фолликулиновой фазе прогестерона, гистамина, простагландинов и продуктов метаболизма. Н.В.Гуртовая, В.П.Сметник (1989) утверждают, что увеличение эстрадиола оказывает выраженное действие на функцию гипофиза с последующими изменениями гипофизарной секреции пролактина и гонадотропинов, которые, в свою очередь, оказывают влияние на регуляцию функции желтого тела в лютеиновой фазе цикла. Однако ведущая роль в патогенезе этой патологии с проявлением асцита, гидроторакса, анасарки, нарушением внутрисосудистой коагуляции принадлежит высокоактивным веществам фолликулярной жидкости, которая при гиперстимуляции резко возрастает.

В.П.Сметник и соавт. (1987) ведущим в механизме возникновения гиперстимуляции яичников считают повышенную проницаемость стенок сосудов и допускают развитие данного синдрома в случаях, когда экзогенные гонадотропные гормоны применяются у женщин при наличии в яичниках достаточно зрелых фолликулов, а также при введении больших доз или при длительном их применении. Однако авторы допускают возможным участие в этом и других, неизвестных факторов.

Необходимо отметить, что выявленные ангиогенные свойства фолликулярной жидкости и гормонов яичника при гиперстимуляции яичников раскрывают с новой позиции патогенез этого синдрома (Forman R. et al., 1987; Haning R.V. et al., 1985; Navot D. et al., 1987). Авторы определили наличие высокого уровня проренинов, высокую плазменную активность рениновой и иммунореактивность фолликулярной жидкости, что позволило им подтвердить локальную яичниковую активность ренин-ангиотензинной системы. D.Navot et al. (1987) выявили прямую корреляцию между активностью ренина плазмы и тяжестью синдрома гиперстимуляции яичников. Кроме того, допускают, что местная активность системы ренин-ангиотензин в фолликулярной жидкости через образование новых сосудов и увеличение проницаемости капилляров приводит к увеличению проницаемости капилляров и увеличению яичников, скоплению внеклеточной жидкости. Однако R.V.Haning et al. (1985) убеждены, что увеличение уровня ренина, альдостерона и антидиуретического гормона возникает вторично.

В ряде исследований при проведении комплексного клинико-лабораторного исследования пациенток с СГЯ было выявлено повышение уровня опухолевого маркера СА-125 в плазме крови, который является наиболее специфичным для диагностики рака яичников (Кетиладзе Т.М. и др., 1999). Оценка роли СА-125 в развитии и прогнозировании СГЯ в литературе последних лет едина. Наблюдение в динамике за уровнем опухолевого маркера СА-125 в плазме крови пациенток в процессе стимуляции супероувляции и после нее является ценным дополнительным прогностическим признаком развития СГЯ различной степени. Однако до

настоящего времени остаются недостаточно изученными вопросы длительности и характера следовой реакции СА-125 после окончания стимуляции суперовуляции, во время беременности и в отдаленные сроки.

Следовательно, патогенез СГЯ остается не полностью изученным.

Частота возникновения этого синдрома при лечении гонадотропными гормонами колеблется, по данным R.Gewelewicz (1973), от 3,2 до 8,8%, а по данным Н.Б.Гуртовой, В.П.Сметник (1989), — от 3,2 до 21%, частота многоплодной беременности — от 9,4 до 39,7%. Причем при лечении больных с аменореей и ановуляцией гиперстимуляция яичников отмечена в 2,5% случаев, а при лечении бесплодия и ановуляции — в 4,3%. При лечении больных кло-мифеном гиперстимуляция отмечена в 4—4,5 раза реже, чем при лечении гонадотропинами.

Т.Я.Пшеничникова (1978) отмечает, что в первые годы применения кломифена частота гиперстимуляции яичников доходила до 20-25% случаев, с постепенным снижением до 4,6%. Из побочных реакций при лечении кломифеном автор называет «приливы» (до 10%), нарушения зрения (1,5%), дерматиты (0,5%), выпадение волос. Н.Ли (1993) приводит частоту СГЯ в зависимости от степени тяжести: частота при легкой форме — до 23%, средней тяжести — 10% и тяжелой — 2%.

Для своевременного выявления этой серьезной патологии и назначения патогенетической терапии необходимо знать патогенез и клинику синдрома гиперстимуляции яичников.

Клиника синдрома гиперстимуляции яичников. В литературе освещены различные классификации СГЯ.

Е.Raban et al. (1967) предложили *классификацию СГЯ*, которой пользуются клиницисты по настоящее время:

1. Легкая форма.
2. Средней тяжести.
3. Тяжелая.

J.Shenner, D.Weinstein вышеописанную классификацию расширили и дополнили.

Легкая форма

I степень: клиническая симптоматика отсутствует, содержание эстрадиола в плазме более 150 мкг, в моче прегнандиола выше 10 мг.

II степень: к вышеназванным биохимическим изменениям присоединяется увеличение яичников до 5 см в диаметре.

Форма средней тяжести

III степень: боли, чувство тяжести внизу живота дополнительно к изменениям, характеризующим II степень.

IV степень: присоединяются тошнота, рвота, понос; размеры яичников — более 5 см в диаметре.

Тяжелая форма

V степень: к описанным симптомам присоединяются асцит, гидроторакс; яичники более 12 см в диаметре.

VI степень: состояние крайне тяжелое, кроме асцита и гидроторакса развивается гиперкоагуляция, уменьшается перфузия почек, осложняющаяся олигоурией и почечной недостаточностью, яичники резко увеличены, отмечаются их разрывы и перекрут.

При стимуляции кломифеном СГЯ протекает в более легкой форме; гонадотропная стимуляция в 4 раза чаще приводит к развитию синдрома (Li H., 1993). Чаще тяжелые формы СГЯ встречаются при применении агонистов РГ ЛГ (Калинина Е.А., 1993).

Клинические проявления данного синдрома развиваются в течение первой недели или через 1—2 сут. после прекращения лечения (или отмены препарата). Ранними симптомами являются удлинение гипертермической фазы ректальной температуры, увеличение массы тела. В дальнейшем клиника прогрессирует — появляются боли в животе, рвота, головная боль, общая слабость, тошнота, сонливость, одышка, иногда — потеря сознания.

Объективный статус. Увеличение массы тела, увеличение яичников, болезненность и напряженность их при пальпации, напряжение мышц передней брюшной стенки, снижение АД, тахикардия.

При УЗИ для СГЯ характерным является увеличение диаметра яичников до 60—150 мм. Описаны и другие варианты эхографии яичников при этой патологии: развитие множественных кист яичников диаметром 10—12 мм (Фукс М.А. и др., 1987). Яичники по эхоструктуре могут напоминать «дольку апельсина», максимальное количество развивающихся овулирующих фолликулов может быть равно 30-40, диаметром до 20-30 мм (Юсупов К.Ф., 1990).

Описаны одномоментное появление нескольких фолликулов, развитие кисты желтого тела, многоплодная беременность. Дополнительным методом диагностики является лапароскопия.

При легкой форме гиперстимуляции: размеры яичников до 10 мм, боли в животе; могут наблюдаться признаки разрыва или перекрута кисты, небольшой асцит и увеличение массы тела на 4—5 кг (Сметник В.П., Гуртовая Н.Б., 1989). Наряду с этими изменениями М.К.Eissa et al. (1986) описывают наличие плеврального выпота, гемоконцентрацию, олигоурию, электролитный дисбаланс, повышенные свертываемости крови, нарушение гемостаза.

При тяжелых формах изменения происходят в течение 1—2 сут. от начала появления симптомов дискомфорта в брюшной полости, проявляются внутренним кровотечением или асцитом, плевритом, перикардитом или симптомами почечной недостаточности. У ряда больных возможно появление картины тромбэмболии магистральных сосудов и флеботромбоза (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1993). Описано увеличение массы тела более чем на 10 кг, отеки быстро нарастают, яичники значительно увеличиваются за счет отека и могут пальпироваться через брюшную стенку в виде больших кистевидных образований.

Патолого-анатомические изменения и гистологическая картина СГЯ впервые описаны J.Esteban-Altiriba (1961). Размеры яичников

походят до 10—12 см, множественные фолликулярные и текалютеиновые кисты, отек стромы, цианоз; содержимое кист — прозрачная или геморрагическая жидкость. На поверхности яичников — следы разрывов кист и участки некроза.

При *гистологическом исследовании* яичников выявлены лютеиновые кисты с геморрагической инфильтрацией, лютеинизация фолликулярных кист, некроз коркового вещества, отек стромы с кровоизлиянием, трубы и матка не изменены (Wood C. et al., 1985; Haning R.V et al, 1985).

Диагноз СГЯ не представляет сложности. Необходимо тщательно изучить анамнез (длительность стимуляции овуляции, характер препарата и др.) и клинические проявления заболевания. Обязательно учесть данные УЗ-исследования.

Лечение. С учетом сложного патогенеза СГЯ рекомендуется лечение больных в условиях стационара консервативным или хирургическим методом — в зависимости от клинических проявлений.

Для решения вопроса о характере консервативной терапии рекомендуется провести следующие методы обследования больной:

- 1) определение электролитов крови, количества белка, остаточного азота, мочевины, гематокрита и коагулограммы;
- 2) определение гемодинамических показателей, диуреза, массы тела;
- 3) УЗИ, особенно с влагалищным датчиком, — для установления размеров и состояния яичников;
- 4) определение содержания эстрадиола в плазме крови.

Схема консервативного лечения строится на основе первичного проявления синдрома, в зависимости от степени повышения проницаемости стенок сосудов, клинических признаков асцита, гидроторакса, данных лабораторных исследований и т.д. (Гуртовая Н.Б., Сметник В.П., 1989, и др.).

Рекомендуется:

1. Восстановление и поддержание объема циркулирующей крови путем введения внутривенно плазмы, протеина, альбумина.
2. Стимуляция диуреза при олигоанурии посредством введения низкомолекулярных декстранов, способствующих изменению реологических свойств крови (реополиглюкин, поливинилпирролидон).
3. Восстановление водно-электролитного баланса — гемодез, неоконпенсан и др. растворы.
4. Для снижения проницаемости капилляров — применение кортикостероидных и антигистаминных препаратов.
5. При изменении коагулограммы в сторону повышения гемоконцентрации - антикоагулянты.
6. Спиринолактон (антагонист альдостерона) по 200—400 мг/сут. в течение 7 дней.
7. При прогрессирующем асците — аспирация жидкости через задний свод влагалища под контролем УЗИ — во избежание травмы Увеличенного яичника.

Консервативное лечение проводится при следующем контроле:

- УЗИ половых органов;
- определение электролитов, белка, остаточного азота и мочевины, альдостерона, гематокрита и коагулограмма крови;
- учет гемодинамических показателей, количества введенной и выведенной жидкости и массы тела.

Хирургическое лечение — при признаках внутреннего кровотечения вследствие разрыва яичников, перекрута кистозно измененного яичника (Сметник В.П., 1987, и др.).

Объем хирургического вмешательства должен быть щадящим, с сохранением яичниковой ткани. Хирургическое вмешательство должно сопровождаться вышеуказанными консервативными методами лечения для нормализации общего гомеостаза больной.

Прогноз зависит от тяжести клиники, показателей биохимического исследования, гематокрита и др. При средней тяжести считается благоприятным, симптомы заболевания исчезают постепенно, в течение 3—6 нед. от начала их появления; при тяжелой форме синдрома — прогноз серьезный и зависит от своевременности диагностики и интенсивности проводимой терапии.

Профилактика синдрома гиперстимуляции яичников. Отбор больных для стимуляции у них овуляции следует проводить тщательно (анамнез, данные базальной температуры, УЗИ яичников, подсчет цервикального числа), с учетом исходного уровня эстрадиола и величины яичников. Дозы кломифена и гонадотропинов следует подбирать индивидуально. Лечение начинают с небольших доз, увеличивают их по мере необходимости. Важно тщательное наблюдение за больными в период лечения и в течение 2—3 нед. после его отмены (контроль уровня эстрогенов в крови, УЗИ). При выраженной тенденции к развитию СГЯ лечение прекращают или уменьшают дозу препаратов, отменяют введение овуляторной дозы хорионического гонадотропина или поддерживающих доз, аспирируют максимально возможное число фолликулов и кист, возникающих при стимуляции.

Уровень эстрогенов в ходе лечения должен соответствовать такому перед овуляцией.

Следует учитывать, что у женщин с ПКЯ и женщин, получавших в предыдущих циклах ХГ, а также при наступлении беременности, и у женщин с высоким уровнем эстрадиола крови перед началом стимуляции суперовуляции риск развития СГЯ гораздо выше (Navot D., 1988).

2.12. Синдром резистентных яичников

Синдром резистентных яичников (СРЯ) впервые описан в 1969 г. G.S.Jones и M.Moraes-Ruchsen. Однако до настоящего времени в литературе он освещен недостаточно.

Частота этого синдрома среди всех форм аменореи колеблется 1,9 до 10% (Сметник В.П., Кириллова Е.А., 1990). Синдром резис-

тентных яичников — специфический, фолликулярный тип недостаточности яичников в отличие от фолликулярной аменореи. Характеризуется гипергонадотропной формой аменореи и бесплодием у женщин до 35-летнего возраста. В редких случаях у ряда больных эпизодически бывают «приливы» жара при умеренной эстрогенной недостаточности яичников и высоком уровне гонадотропинов, при женском гено- и фенотипах и нормальном развитии яичников (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997).

Синдром резистентных яичников иначе называют синдромом «Savage», синдромом рефрактерных, отдыхающих, или парализованных, нечувствительных, или «немых» яичников. При этом синдроме яичники не изменены, но резистентны к воздействию гонадотропинов.

Имеются сообщения о возможности наступления беременности у больных с СРЯ (Пахомова И.А. и др., 1987).

Причины возникновения СРЯ. J.Brosens, R.Koninckx, G.Vlaemynck (1980) и др. связывают возникновение СРЯ с нарушением рецепции ФСГ в яичниках и иммунологических процессов с появлением аутоантител против различных структур элементов яичников и наличием антигонадотропных антител, направленных к рецепторам гонадотропинов в яичниках. Аутоиммунный генез этой патологии подтверждается исследованиями D.Melmrug et al. (1980) с применением дексаметазона. При этом авторы выявили снижение титра циркулирующих антител и усиление секреции эстрогенов. И.А.Пахомова и соавт. (1987) данное положение подтвердили на примере одной больной. Был выявлен массивный круглоклеточный инфильтрат в яичниковой ткани, что косвенно указывало на аутоиммунные процессы.

В последние годы особое внимание обращают на механизмы внутритканевого размножения клеток с участием эндогенных ингибиторов пролиферативных процессов — кейлонов. Обнаружена способность кейлонов ингибировать деление клеток и синтез ДНК. С.А.Кетлинский (1978) отмечает, что кейлоны могут и оказывать тканево-специфическое действие, и влиять на отдельные клеточные популяции. Полагают, что кейлоны или другие ингибиторы пролиферативных процессов препятствуют связыванию **ФСГ** с рецепторами органов-мишеней.

Возникновение этого синдрома связывают с иммунными заболеваниями — зобом Хашимото, сахарным диабетом, гипопаратиреозом, алопецией, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой, заболеваниями яичников, туберкулезом, саркоидозом и др.

Кроме того, имеются данные о роли ятрогенных факторов — лучевой терапии, цитотоксических препаратов, иммунодепрессантов, также оперативных вмешательств на яичниках. Полагают, что развитие СРЯ может быть связано и с дефектом **ФСГ**-рецепторного аппарата, либо аномальностью молекул **ФСГ**, либо отсутствием его биологической активности вследствие большой

концентрации эндогенных гонадотропинов (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997).

V.Chiouzzi et al. (1982) развитие резистентных к гонадотропинам яичников объясняют повышенным уровнем пролактина, оказывающего антигонадотропное действие на уровне овариальных фолликулов. Однако M.Michael et al. (1985) утверждают о наличии нормального уровня пролактина у больных с СРЯ, связывают данный синдром с дефицитом 17-гидроксилазы, что вызывает повышение уровня дезоксикортикостерона. При этом рост фолликулов хотя и не страдает, но нарушается стероидогенез.

В.П.Сметник и соавт. (1990—1997) на основании комплексного исследования 42 женщин репродуктивного возраста с применением общеклинических методов исследований, лучевых (краниография, ГСГ, ППГ, УЗИ), ЭКГ, ЭЭГ, офтальмологических, генетических, эндоскопических, гистологических, гормональных методов удалось установить диагноз СРЯ и в какой-то степени обосновать генез данной патологии.

Основываясь на отрицательных и нетипичных реакциях на пробы с гонадотропинами и повышении уровня стероидов в крови из яичниковой вены, авторы предполагают, что в генезе этого синдрома определенную роль играют автономность функций резистентных яичников и наличие изменений на уровне гонадотропных рецепторов яичников. Они допускают, что развитие этого синдрома связано с яичниковыми факторами. Об этом свидетельствуют работы Chasi S. et al. (1980), установивших наличие в фолликулярной жидкости яичников ингибитора связывания ФСГ — фактора, тормозящего связывание ФСГ с рецепторами в клетках гранулезы.

Клиническая картина и диагностика

Анамнез. Возраст (28,4+5) года, длительность нарушения менструальной функции в пределах от 3—5 до 8—10 лет после менархе, у некоторых больных в анамнезе аборт и роды.

У 85% больных с СРЯ при рождении отмечались низкая масса тела, большое число детских инфекционных заболеваний. Начало заболевания большинство больных связывают со стрессом, тяжелой вирусной инфекцией, приемом больших доз сульфаниламидных препаратов и др.

Генеалогические данные больных: в родословной больных с СРЯ выявлена гипергонадотропная первичная аменорея (25% случаев); зоб Хашимото (3,8%); вторичная аменорея (11,1%); олигоменорея (11,1%). При цитогенетическом исследовании патологии не выявлено (кариотип — 46XX).

Объективный статус. Пациентки женского фенотипа, без соматических аномалий развития. При цитогенетическом исследовании у всех установлен нормальный женский кариотип 46XX, половой хроматин от 16 до 21 %. Умеренное оволосение по женскому типу, гипоплазия наружных и внутренних половых органов. Молочные железы хорошо развиты, у 64% больных выявлена фиброзно-кистозная

мастопатия, у 16% — незначительные патологические изменения в виде фиброзирования и крупнопетливой деформации стромы, 13% — железистая ткань инфильтрирована жировой тканью, только у 7% больных молочные железы имели нормальную структуру (Сметник В.П. и др., 1990). «Заинтересованность» молочных желез позволяет говорить, что при этом синдроме обязательным является гиперпролактинемия. Данное суждение подтверждается исследованиями Г.В.Хамитовой, И.А.Гилязутдинова (1997). Ими выявлено наличие повышенного уровня пролактина у больных с дисгормональными процессами молочных желез.

Гормональный статус этих больных, по данным В.П.Сметник и Л.Г.Тумилович (1997), оказался следующим.

Цервикальное число 0—4 балла; кариопикнотический индекс от 10 до 25%, что указывает на некоторую эстрогенную недостаточность. Однако уровень эстрадиола в плазме крови составил (157±2,9) нмоль/л, что соответствует пролиферативной фазе менструального цикла. Уровень эстрадиола в крови из яичниковой вены был выше в 1,5-2 раза, а тестостерона — в 2 раза, чем в периферической крови, уровень кортизола был в 1,5—3 раза выше. Экскреция 17-КС и 17-ОКС — в пределах нормы.

Уровень гонадотропинов, ФСГ и ЛГ превышает показатели таковых в период овуляции и до 5 раз — базальную секрецию у здоровых женщин. Уровень Э₂ незначительно снижен, пролактин — в норме. При повышенном соотношении ФСГ/ЛГ ответная реакция на введение экзогенных гонадотропинов не возникает.

Значительное повышение секреции гонадотропинов у больных с СРЯ В.П.Сметник и соавт. рассматривают как реакцию аденогипофиза на умеренную, но длительную гипоэстрогению в результате нарушения стероидогенеза в яичниках либо как следствие функциональной или органической патологии системы гипоталамус—гипофиз. При ЭЭГ, по данным авторов, выявлена повышенная электрическая активность мозга функционального характера. Усиление синхронизации и выраженности ритма, замедление его частоты и появление активности на фоне введения эстрадиола авторы объясняют сохранением чувствительности мозга к эстрогенам и его адекватной реакцией. Результаты исследований свидетельствуют о сохранности и функционировании механизмов обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и половыми стероидами у больных с СРЯ.

Дифференциальный диагноз необходим для различения СРЯ от синдрома истощения яичников (по количественному содержанию в крови ФСГ и ЛГ) и от гиперпролактинемических форм аменореи (по содержанию пролактина).

Для дифференциальной диагностики и установления диагноза СРЯ В.П.Сметник и соавт. (1990) рекомендуют проведение следующих гормональных проб:

1. Проба с *ГТ-РГ*. Исходно повышенные уровни ФСГ и ЛГ повышаются через 15 мин после введения люлиберина и достигают максимума через 45 мин. ЛГ имели более выраженное повышение. Эта проба указывает на сохранение механизмов обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и половыми стероидами и имеет большую ценность в определении диагноза.

2. Проба с *эстрадиолом*. После пробы уровень ФСГ снижается в 2,5 раза. Проба с гонадотропинами — отрицательная.

3. Проба с *эстроген-гестагенами* у всех больных была положительной, что позволило авторам сделать вывод о снижении функции яичников и исключить маточную форму аменореи.

4. Проба с *пергоналом*. У части больных (у 4 из 6) отмечен рост фолликулов до 13—20 мм, но повышение уровня эстрадиола в крови не отмечено. Однако эта проба авторами расценена как частично положительная, поскольку наряду с ростом фолликулов не отмечалось усиления стероидогенеза. На основании этого они предполагают, что при СРЯ происходит аналогичная картина — как при синдроме «пустого фолликула», когда на фоне стимуляции пергоналом отмечался рост фолликулов, но яйцеклетки в них не было обнаружено.

5. Проба с *прогестероном*. Сначала может быть положительной (84%), а в последующем — отрицательная (Сметник В.П., 1988).

6. Проба с *кломифеном*. Чаще отрицательная.

Рентгенография черепа. Структурных изменений костей свода и основания черепа не выявляется.

На *ГСГ и ППГ* — гипоплазия матки и яичников, нормальная проходимость маточных труб.

При *УЗИ-сканировании* выявляется незначительное уменьшение размеров матки и яичников. Фолликулярный аппарат определяется у 50% больных (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997).

Лапароскопия. В литературе описана различная лапароскопическая картина СРЯ. В основном отмечают меньшие размеры яичников с плотной капсулой, у некоторых больных при нормальных размерах яичников — мелкокистозные изменения (наличие фолликулов, подтвержденное гистологически).

Для уточнения диагноза СРЯ и решения вопроса о характере лечения И.А.Пахомова и соавт. (1987) при лапароскопии рекомендуют у женщин репродуктивного возраста с гипергонадотропной аменореей производить биопсию яичников. При гистологическом исследовании биоптата яичников у большинства больных выявлена нормальная морфологическая структура с сохранением примордиальных фолликулов, но рефрактерных к гонадотропной стимуляций. При гистологическом исследовании эндометрия выявлено преобладание тонкого или атрофического эндометрия (Данченко Д.В., 1989)-

Основными критериями в диагностике СРЯ В.П.Сметник и Л.Г.Тумилович (1997) считают следующие:

- Аменорея, первичная или вторичная.

- Эпизодические «приливы» и менструальноподобные выделения.
- Высокие уровни ФСГ и ЛГ в плазме крови.
- Низкие уровни эстрогенов в плазме крови.
- Первая проба с прогестероном положительная, но в последующем отрицательная.
- Положительная проба с эстроген-гестагенами в циклическом режиме или с микродозами (1/4 табл.) комбинированных эстроген-гестагенных препаратов.
- При УЗИ, лапароскопии яичники и матка средних размеров или несколько уменьшены.
- В биоптатах яичников обнаруживаются примордиальные и преантральные фолликулы.

Дифференциальная диагностика. Для уточнения диагноза целесообразно провести дифференциацию между синдромами «резистентных» и функционирующих яичников, чистой формой дисгенезии гонад, синдромом истощения яичников, пролактиномой и другими формами гипергонадотропной аменореи.

- *Синдром функционирующих яичников* К.В.Большова и О.В.Голота (1988) считают одним из часто встречающихся видов дисгенезии гонад. Данный синдром, так же как и СРЯ, характеризуется аменореей, нормальным ростом и женским кариотипом, усилением гонадотропной функции гипофиза. Однако при этом синдроме авторы отмечают недоразвитие молочных желез.

При УЗ-исследовании у 33 пациенток: матка в виде образования цилиндрической формы с множеством линейных и цилиндрических эхоструктур, расположена в центре малого таза; яичники в виде эллипсоидных образований с более нежной эхографической структурой, высоко расположенные. Эти данные авторы объясняют недостаточной эстрогенной насыщенностью организма.

Показатели гормонов у больных с синдромом функционирующих яичников оказались следующими: повышенный уровень гонадотропинов при снижении соотношения ЛГ/ФСГ, количество пролактина повышено в лютеиновой фазе цикла; ответная реакция ЛГ на введение люлиберина была повышена и составила от 429,5 до 733,04% по отношению к базальному уровню; эстрадиол в плазме крови имел низкие показатели [(89,98+8,41) нмоль/л].

При лечении данного синдрома возможны в отличие от СРЯ благоприятные результаты.

- *Чистая форма дисгенезии гонад.* Характеризуется первичной или вторичной гипергонадотропной аменореей после нескольких нерегулярных менструаций, «приливы» отсутствуют. Пробы с прогестероном, с эстроген-гестагенными препаратами положительные. Генотип женский, но внешний вид характерен недоразвитием вторичных половых признаков.

- *Синдром истощения яичников.* Это комплекс симптомов (аменорея, бесплодие, потливость, «приливы» и др.) у женщин моложе 35—37 лет, имевших в прошлом нормальную менструальную и репродуктивную функции. Проба с прогестероном отрицательная, с эстроген-гестагенными препаратами — положительная. Уровень ФСГ повышен и выше уровня ЛГ, количество пролактина и эстрогенов снижено. Матка и яичники маленькие, фолликулы не просвечивают, в биоптатах фолликулярный аппарат отсутствует. Молочные железы отличает жировая дистрофия. Ответная реакция на циклическую гормонотерапию благоприятная (прекращение приливов, улучшение общего состояния).
- *Пролактинома.* При этом процессе повышено количество пролактина, но снижен уровень ФСГ, ЛГ. Проба с люлиберином отрицательная. В диагностике помогают рентгенография черепа, магнитно-резонансная и компьютерная томография (по показаниям).

Лечение синдрома резистентных яичников. Единой тактики лечения данного синдрома нет вследствие того, что нет ясности в этиологии и патогенезе данной патологии.

1. Ведущее место в лечении отводится *эстрогенам*, так как они стимулируют пролиферацию гранулезных клеток и увеличивают их способность к синтезу белка, включая рецепторы ЛГ. Имеются сообщения о наступлении беременности после лечения эстрогенами (Szlachter В., 1987) в сочетании с прогестероном. Полагают, что блокада эндогенных гонадотропинов эстрогенами способствует ребаун-эффекту после их отмены. В.П.Сметник считает, что эстрогены также увеличивают количество гонадотропных рецепторов в яичниках и таким образом усиливают реакцию фолликулов на эндогенные гонадотропины.

Т.Я.Пшеничникова (1991) допускает, что положительное действие эстрогенов обусловлено торможением секреции ФСГ и уменьшением его в плазме и этим самым — освобождением яичников от антител к ФСГ. Однако известно, что эстрогены тормозят супрессорную функцию Т-лимфоцитов, что вызывает повышение активности В-клеток, вырабатывающих антитела. Автор по установлению диагноза считает показанным десенсибилизирующую терапию, включая глюкокортикоиды и (или) плазмаферез.

2. Последовательное использование агониста лютеинизирующего фолликулогенеза — бусерелина. При наличии менструации предлагается следующая *схема лечения* бусерелином: по 100 мкг внутримышечно 5 раз ежедневно в течение 3 дней цикла и начиная с 3-го дня цикла внутримышечно пергонал по 225—375 МЕ в день, ХГЧ по 1500 МЕ между 9-м и 13-м днем цикла при среднем диаметре доминантных фолликулов (16—22 мм).

3. V.W.Carol (1982) предложил 2 этапа лечения больных с **СРЯ**:

- при положительной гестаген-кломифеновой пробе проводить лечение кломифеном;

- при положительной пробе с гестагенами и отрицательной с кломифеном проводить стимуляцию яичников кломифеном в сочетании с ХГ.

4. Рекомендованы гонадотропные гормоны. Однако В.П.Сметник (1988) на фоне лечения гонадотропинами отметила лишь увеличение фолликулов без увеличения уровня эстрогенов в крови и допускает возможность стимуляции «пустых» фолликулов.

5. Имеются единичные сообщения об эффективности циклической гормонотерапии кломифеном. Эффективность лечения кломифеном составила 15%.

6. С учетом некоторых патогенетических факторов данного синдрома **мы рекомендуем следующую последовательную терапию;**

- акупунктурную терапию по общестимулирующей методике и с воздействием на рецепторные зоны яичников;
- одновременно назначение иммуномодуляторов по методике Л.В.Тимошенко либо другую стимуляцию иммунной системы;
- проведение мощной антиоксидантной терапии - фонофорез витамина *E* интравагинально, при невозможности — брюшно-стеночно, и назначение биостимуляторов;
- после проведения вышеуказанной терапии — гормональная стимуляция яичников;
- санаторно-курортное лечение.

Сложность лечения больных с СРЯ заключается в неясности патогенеза заболевания. Данная патология требует более глубокого системного изучения — возможно, и с включением дофаминергической системы, связывающей гипоталамо-гипофизарную систему с яичниками.

2.13. Синдром истощения яичников

Синдром истощения яичников (СИЯ) в литературе представлен под названиями «преждевременный климакс», «преждевременная менопауза», «преждевременная недостаточность яичников».

Термины «преждевременный климакс», «преждевременная менопауза», безусловно, указывают на необратимость процесса, но использование их для характеристики патологического состояния у молодых женщин неоправданно.

Термин «преждевременная недостаточность яичников» указывает на патологический процесс в яичниках, но не раскрывает его сущность. Кроме того, указание на недостаточность функции любого органа всегда предполагает возможность компенсации ее при проведении патогенетической терапии. У больных с СИЯ терапия, направленная на стимуляцию функции яичников, как правило, неэффективна.

В.П.Сметник (1980) представляет анализ и критическую оценку несостоятельности этих терминов и предлагает свое название — «синдром истощения яичников».

Частота данного синдрома в популяции составляет 1,65%; является одной из форм преждевременной яичниковой недостаточности, суть которой в том, что нормально сформированные яичники прекращают свою функцию ранее обычного или ожидаемого времени менопаузы (до 49,1 года).

Синдром проявляется комплексом различных патологических симптомов, в числе которых аменорея, вегетососудистые изменения — «приливы», повышенная потливость, раздражительность, снижение трудоспособности и др. Все эти симптомы появляются у молодых женщин из-за преждевременного истощения яичников вследствие нарушения центральных механизмов регуляции физиологических функций женского организма.

Патогенез СИЯ. Существует ряд теорий, объясняющих причины истощения яичников: пре- и постпубертатная деструкция зародышевых клеток яичников, хромосомные аномалии, аутоиммунные расстройства, деструктивные процессы, вызванные туберкулезом, и др. Однако они не раскрывают полностью патогенез данного синдрома. Считают, что он чаще развивается у больных с синдромом трех X-хромосом.

Н.В.Свечникова и В.Ф.Саенко-Любарская (1959), М.Л. Крымская и соавт. (1965) первичным патогенетическим фактором данного синдрома считают поражение центральных звеньев репродуктивной системы с последующим вовлечением в процесс яичников. Такого же мнения придерживается и N.B. Schwarz (1974). Автор объясняет патогенез данного синдрома поражением яичников вследствие повышенной продукции гонадотропных гормонов, вызывающих преждевременную атрезию фолликулов.

D.M.Sykes и S.Ginsburg (1972), V.V.Manesh (1979) считают, что при данном синдроме происходит первичное поражение яичников. В.И.Бодяжина (1964), В.П.Сметник, З.П.Соколова (1979) и др. исследователи, основываясь на результатах изучения функционального состояния и резервных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы у больных с СИЯ, соглашались с этим утверждением. Авторы наблюдали стабильное сохранение функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы и объясняют данные своих исследований исходным уровнем гонадотропинов в ответ на введение экзогенного рилизинг-гормона. Следовательно, повышенная секреция гонадотропных гормонов у этих больных возникает вторично в ответ на резкое снижение гормональной функции яичников.

Причины первичного поражения яичников В.П.Сметник и Е.А.Кириллова (1986) связывают с наследственными факторами. На основании клинико-генетических исследований авторы указывают на роль генетических и средовых факторов в возникновении синдрома истощения яичников. Генеалогический анамнез у больных с СИЯ в 21,4% случаев оказался генетически более отягощенным (аменорея, олигоменорея, поздняя менархе, ранний климакс).

Наследственной причиной данного синдрома Е.А.Кириллова (1989) считает мутацию гена, причем механизм наследования различен в конкретных семьях. Автор отмечает, что наблюдается аутосомно-доминантный тип передачи патологического гена, а у 10—12% больных выявляются хромосомные аномалии в кариотипе.

В 16,4% случаев у больных отмечается нарушение менструальной функции, в ряде случаев аналогичные аномалии отмечены у родственниц (мать, сестра). Кроме того, у большинства из них (81%) были неблагоприятные факторы в периоде внутриутробного развития, в пре- и пубертатном периодах: гестозы, экстрагенитальная патология у матери, высокий инфекционный индекс в детстве.

Кроме того, авторы также не исключают развития данного синдрома под воздействием на зародышевые клетки различных повреждающих факторов в пре- и постпубертатном периоде, т.е. влияние средовых факторов. В.П.Сметник (1986) допускает, что на фоне неполноценного генома любые экзогенные воздействия (инфекция, интоксикация, стрессы и др.) могут способствовать атрезии фолликулярного аппарата яичников.

В качестве одной из причин СИЯ не исключается галактоземия (при наследственном нарушении обмена галактозы) вследствие прямого влияния галактазы на яичники или вследствие изменения углеводных частей ФСГ, ЛГ, когда они становятся неактивными.

Следовательно, СИЯ — мультифакторное заболевание, связанное с генными заболеваниями, гипоталамическими поражениями, с родовыми инфекциями, интоксикациями, стрессами, голоданием, радиацией и др.

В.П.Сметник (1980) представляет подробные данные 52 женщин, обследованных на предмет наличия синдрома истощения яичников. В обследовании этих больных применены следующие методы: краниография, ГСГ, ППГ, определение полового хроматина и кариотипа, ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола и кортизола. В анамнезе у 65% женщин выявлены крайне тяжелые материально-бытовые условия (стрессы, голодание и др.), половина из них родились в годы войны. В детстве было много перенесенных инфекционных заболеваний: паротит, краснуха, хронический тонзиллит — в 4 раза чаще, чем в популяции; в период взрослой жизни — интоксикации, рентгеновское облучение, работа с токсическими веществами. У 80% больных был тяжелый преморбидный фон. У 28 женщин изучены и генеалогические данные. Оказалось, что у пробандов в 46,4% наблюдались различные нарушения менструальной функции. Среди родственников 1-й и 2-й степени родства, у 13,4% из них, было первичное бесплодие. У 21% больных заболевание началось с появления стойкой аменореи, у остальных — с гипоменструального синдрома длительностью от 0,5 до 5 лет с дальнейшей аменореей.

При обследовании больных выявлены гипотрофические изменения молочных желез, наружных половых органов; обменно-трофи-

ческих изменений не отмечено. Содержание полового хроматина в ядрах клеток слизистой рта в среднем $(19,3 \pm 1,0)\%$; аномалии кариотипа обнаружены только в $3,5\%$ случаев, что позволяет исключить хромосомную aberrацию как причину преждевременного истощения яичников. По тестам функциональной диагностики получены свидетельства выраженной гипофункции яичников: симптом зрачка был отрицательным, базальная температура свидетельствовала о гипофункции яичников. Маточная форма аменореи была исключена.

При исследовании гормонов выявлено следующее: уровень эстрадиола в плазме крови составил $(25,8 \pm 2,3)$ нг/мл (при норме от 40 до 300 нг/мл). Таким образом, эстрадиол практически не синтезируется в гонадах у этих женщин. Проба с прогестероном (гестагеном) оказалась отрицательной. Проба с дексаметазоном и ХГ показала резкое снижение кортизола с $(53,7 \pm 4,1)$ до $(2,2 \pm 0,7)$ нг/мл, что указывает на явное торможение системы АКТГ—кора надпочечников. На фоне введения ХГ стимуляция яичников не выявлена, автор отмечает даже снижение уровня эстрадиола. Проба с кломифеном (спустя 2—3 мес.) также была отрицательная, увеличение уровня эстрадиола и КПИ не отмечено. Уровень ФСГ был повышен в 10—15 раз, а ЛГ — в 4 раза. При введении ЛГ-РГ отмечено еще большее повышение ФСГ и ЛГ. После введения эстрадиола наблюдается снижение ФСГ. Повышение уровня гонадотропных гормонов и адекватная реакция их на введение ЛГ-РГ позволили полагать, что при СИЯ резервные способности гипоталамо-гипофизарной системы сохранены.

Рядом авторов высказывается мнение об участии в генезе данного синдрома аутоиммунных процессов. W.M.Hagne et al. (1987) при обследовании 70 женщин со вторичной аменореей в молодом возрасте у 4 из них выявили семейную тенденцию к ранней менопаузе, у 3 из 50 больных обнаружены антитела к яичниковой ткани, а у 24 — к другим тканям различных органов. M.D.Damewood et al. (1986) при этом синдроме у 14 больных из 27 выявили антиовариальные антитела в клетках гранулезной оболочки и в ооцитах у 9 из 14 больных. При изучении клеточного иммунитета выявлено увеличение Т-клеток, особенно Т-хелперов, а количество Т-супрессоров и В-клеток не превышало показателей здоровых женщин. Уровни JgG, JgA и JgM не превышали таковых у здоровых. Выявлено также снижение активности ингибиции миграции лактофагов при использовании АТ *Haemaphys influenzae*, *Candida albicans* и *viridase* (Mignot M.H. et al., 1989). У большинства больных обнаружены аутоиммунные феномены. С учетом того, что аутоиммунные заболевания могут длительное время не проявляться клиническими симптомами, авторы считают, что необходим дальнейший иммунологический конт-роль за женщинами с СИЯ. Следовательно, они не исключают иммунологический генез данного синдрома.

Клиника СИЯ. Клиника СИЯ чаще проявляется в возрасте 37—38 лет и развивается в результате выключения половой железы на фоне неизменной функции гипоталамо-гипофизарной системы с проявлением всех симптомов, характерных для дефицита эстрогенов (Сметник В.П., 1980). Характерным является аменорея либо олигоменорея с последующим стойким прекращением менструации. Вегетативная симптоматика («приливы» жара к голове) начинается через 1—2 мес. после прекращения менструации, затем присоединяются слабость, головные боли, быстрая утомляемость, боли в области сердца, снижение трудоспособности и др. симптомы вегетативных расстройств. Автор считает, что климактерический синдром возникает в результате выключения функции половых желез на фоне своеобразного дизэнцефального синдрома и характеризуется многочисленными симптомами на фоне обменно-трофических нарушений. М.М.Аlper et al. (1986) считают, что преждевременная менопауза при СИЯ может иметь циклический характер, т.е. у части больных может наступить беременность. Авторы отмечают, что у 6 больных, у которых после тяжелых заболеваний возник СИЯ, после заместительной терапии (эстрогены, прогестерон) наступила беременность. На основании этого высказывают предположение, что экзогенные эстрогены могут сенсibilизировать клетки гранулезы к воздействию ФСГ и индуцировать овуляцию.

В *объективном статусе* у больных с СИЯ выявляется следующее. Все они правильного телосложения, типичного женского фенотипа. Молочные железы обычные, выделения из сосков отсутствуют. При гинекологическом осмотре — наружные половые органы без особенностей, шейка и тело матки гипопластичны.

На *ГСГ* у подавляющего большинства больных отмечаются уменьшение размеров матки и резкое истончение ее слизистой оболочки; маточные трубы, как правило, проходимы.

На *ППГ* яичники значительно уменьшены в размерах, уплотнены, наружная структура сохранена, матка малых размеров.

При *ультразвуковом исследовании*: размеры матки небольшие (длина 25—30 мм, переднезадний размер уменьшен до 17—25 мм, поперечный — 20—25 мм). Размер матки почти соответствует II степени генитального инфантилизма, описанного М.А.Фуксом и соавт. (1987). Структура матки однородная, полость ее визуализируется в виде линейного эхосигнала. Яичники уменьшены в размерах: длина до 28 мм, ширина - 17—19 мм, толщина — 19 мм. Структура яичников гомогенная, умеренно гиперэхогенного характера, иногда в строме можно визуализировать мелкие, до 2—3 мм, жидкостные образования (фолликулы).

При *лапароскопии*: яичники уменьшенных размеров, желтоватого цвета. Корковый слой превращен в соединительную ткань, отмечается полное отсутствие фолликулов и желтого тела (Данченко ОВ., 1989). Автор при лапароскопии среди больных с эндокринным

бесплодием в 14,9% случаев выявил СИЯ. Данный метод исследования для диагностики синдрома истощения яичников является ценным и объективным.

Гистологическое исследование биоптатов яичников: фолликулы не обнаруживаются, строма яичников местами фибротизирована, с единичными примордиальными фолликулами, или строма яичников с единичными белыми и фиброзными телами. *Биопсия эндометрия* - стадия атрофии (Данченко О.В., 1989). Однако при введении эстроген-гестагенных препаратов появляется менструальноподобная реакция, что указывает на сохранение чувствительности рецепторов эндометрия к половым гормонам.

Тесты функциональной диагностики: симптом «зрачка» всегда отрицательный; кариопикнотический индекс снижен $D^{\circ} 0-5\%$, цервикальное число 1-0 баллов. Базальная температура монофазная.

Половой хроматин — N; кариотип был нарушен только у одной больной (Сметник В.П., 1980).

Гормональный статус. Уровень ФСГ повышен (в 3 раза превышает овуляторный и в 10—15 раз — базальный), в среднем $(118,7 \pm 7,4)$ мЕ/л; содержание ЛГ приближается к уровню его в период овуляторного пика $[(51,8 \pm 2,3)$ мЕ/л]. Индекс ЛГ/ФСГ 0,4:0,2. Секреция гонадотропных гормонов возрастает вторично в ответ на снижение гормональной функции яичников. Уровень эстрадиола в плазме резко снижен $[(28,1 \pm 2,4)$ нг/мл], соответствует показателям после овариэктомии. Количество пролактина в крови несколько снижено.

Электроэнцефалографические исследования Н.М.Ткаченко, В.П.Сметник (1984) у ряда больных выявили нарушения, характерные для патологии гипоталамических структур. Они проявлялись функциональными сдвигами ЦНС, и авторы связывают их с активацией адренергических структур гипоталамуса. Необратимых деструктивных изменений обнаружено не было. После введения эстрогенов происходило полное восстановление электрической активности мозга, что указывало на избирательное действие половых стероидов на адренергические структуры ретикулярной формации ствола мозга. Стойкие сдвиги, характерные для электрофизиологической активности мозга, авторы связывают со значительным снижением уровня половых стероидов.

Гормональные пробы:

1. Проба с *прогестероном*, Менструальноподобная реакция не наблюдается.

2. Проба с *эстрогенами* или *гестагенами* (в циклическом режиме). У всех больных на фоне улучшения общего состояния возможно появление менструальноподобной реакции через 3-5 дней после отмены прогестерона, что подтверждает выраженность гипофункции яичников и сохранение функциональной активности эндометрия.

Эти гормональные пробы направлены на выявление функциональной возможности гонад и реактивности эндометрия.

3. Проба с *дексаметазоном* и *ХГ*. После введения дексаметазона отмечается резкое снижение уровня кортизола в крови с $(53,7 \pm 4,1)$ по $(2,2 \pm 0,7)$ нг/мл, что указывает на торможение деятельности системы АКГГ — кора надпочечников. При введении ХГ не выявляется активации функции яичников.

4. Проба с *кломифеном*. Назначается по 100 мг в день в течение 5 дней. Эта проба обычно отрицательная, т.е. не происходит увеличения кариопикнотического индекса и повышения базальной температуры; феномен «зрачка» отрицательный; уровень эстрадиола до и после пробы не изменяется.

5. Проба с *эстрадиолом*. Направлена на уточнение патогенетических механизмов нарушения секреции гонадотропных гормонов. После введения эстрадиола отмечено закономерное снижение уровня гонадотропинов, что свидетельствует о сохранности и функционировании механизмов обратной связи между гипоталамо-гипофизарными структурами и половыми стероидами (Сметник В.П., 1986).

6. Проба с *ЛГ-РГ*. Положительная. Она направлена на выявление резервных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы. При этом В.П. Сметник отметила увеличение исходно повышенных уровней ФСГ и ЛГ, что свидетельствует о сохранности резервных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы.

С.Ю.Кузнецов (1995) изучал динамику некоторых показателей липидного спектра крови и плотности костной ткани. Выявлены существенные изменения липидного спектра крови при всех формах аменореи и в том числе при синдроме СИЯ, высокий уровень триглицеридов (ТГ), снижение плотности костей в точках 1/3 и 1/20 лучевой кости по сравнению с данными у здоровых женщин репродуктивного возраста соответственно на 9,8 и 25,3%, что указывает на преобладание у больных с СИЯ процессов резорбции костной ткани. На основании результатов своих исследований авторы гипоестрогению у больных с синдромом СИЯ объясняют обменно-эндокринными нарушениями, в том числе увеличением атерогенного потенциала крови. Высокое содержание антиатерогенных липопротеинов крови свидетельствует о высоком риске развития атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии при данном синдроме. W.J.Jerber (1994) выявил однонаправленные изменения у больных с СИЯ, синдромом постовариэктомии и у женщин в период постменопаузы.

Остеопения у больных после овариэктомии значительно превышала таковую в периоде постменопаузы. Все эти изменения указывают на риск развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и остеопороза. С.Ю.Кузнецов применил лечение СИЯ антеовином (6 мес.) и пресоминном и отметил исчезновение симптомов, характерных для гипоестрогении. Через 3 мес. после лечения пресоминном наступило полное восстановление антиатерогенного потенциала

крови. Процесс деминерализации костной ткани был остановлен. Подобные результаты получены и W.J.Jerber, S.Polacios et al. (1994). На основании данных литературы и собственных исследований С.Ю.Кузнецов делает вывод о необходимости назначения молодым женщинам с длительным дефицитом эстрогенов заместительной гормональной терапии с целью профилактики у них развития атеросклероза и остеопороза.

В работах, выполненных в отделении эндокринологии НЦАГиП РАМН (Сметник В.П. и др., 2001), была установлена минеральная плотность костной ткани (МПКТ) у молодых женщин при различных формах аменореи и после овариэктомии. Состояние МПКТ бедренной кости и позвоночника при СИЯ было аналогично таковому у женщин после овариэктомии (более 2—5 лет) без применения ЗГТ.

Обобщая возможности диагностики СИЯ, можно выделить следующие методы: хорошо собранный анамнез; исследование уровня гипофизарных и яичниковых гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрадиол); проведение гормональных проб, УЗИ, лапароскопии и биопсии гонад. Наиболее ценными для диагностики являются исследование гормонов и лапароскопия с биопсией яичников.

Дифференциальная диагностика. СИЯ необходимо дифференцировать (табл. 17) от синдрома резистентных яичников, опухоли гипофиза и других заболеваний.

- Для *синдрома резистентных яичников* характерны полное отсутствие вазомоторных симптомов, умеренная эстрогенная насыщенность, эпизодические самостоятельные менструации. При УЗИ и на ППГ: матка и яичники обычно нормальных размеров. Макро- и микроскопически яичники не изменены. Уровень гонадотропных гормонов несколько повышен. Имеется умеренная эстрогенная насыщенность. При введении больших доз гонадотропинов редко наблюдается активация функции яичников. При этой патологии сохраняется фолликулярный аппарат, поражаются цитоплазматические рецепторы, в связи с чем наступает нарушение менструальной функции.
- При *гипогонадотропном гипогонадизме* уровень гонадотропинов низкий, отсутствуют вазомоторные расстройства и признаки полового инфантилизма. Пробы на стимуляцию яичников с ХГ, кломифеном положительные. При лапароскопии: яичники небольшие, просвечивают фолликулы, наличие их подтверждается и гистологически.
- При *опухоли гипофиза* выявляются характерные данные при лучевых методах исследования (рентгенографии черепа, МРТ) > офтальмологических, неврологических и др.
- *Туберкулез гениталий.* Характерный анамнез, хроническое течение воспалительного процесса, бесплодие. При этой патологии истощение яичников возможно при тяжелом процессе (пиоовария).

Таблица 17

диагностические критерии	Синдром резистентных яичников	Синдром истощения яичников	Дисгенезия гонад
1	2	3	4
Аменорея	Аменорея первичная или вторичная после регулярных менструальных циклов или редкие эпизодические менструации	Аменорея после периода регулярных менструаций и репродуктивного благополучия	Аменорея первичная или вторичная после нескольких нерегулярных менструаций
«Приливы»	Могут быть невыраженные «приливы»	Выраженные «приливы», повышенная потливость, снижение трудоспособности. На фоне приема гормональных препаратов — исчезновение «приливов», улучшение состояния	«Приливов» нет или могут возникать после отмены гормонотерапии
Сухость во влагалище	Непостоянно	Сухость во влагалище	Редко
Проба с прогестероном	Положительная в 84% случаев	Отрицательная	Отрицательная
Проба с пергоналом	Может быть положительная	Отрицательная	Отрицательная
Проба на циклическую гормонотерапию	Положительная	Положительная	Положительная
Фенотип	Женский	Женский	Недоразвитие вторичных признаков: их формирование отмечается на фоне приема циклической гормонотерапии
Генотип	46 XX	46 XX	Мозаицизм делеции, транслокации, моногенные мутации

1	2	3	4
Половой хроматин	В пределах нормы	В пределах нормы	Снижен
Гонадотропины плазмы крови (ФСГ, ЛГ)	Высокое содержание	Высокое содержание	Высокое содержание
Пролактин плазмы крови	Снижен	Снижен	Снижен
Эстрадиол плазмы крови	Снижен	Снижен	Снижен
Размеры матки и яичников по данным УЗИ	Матка уменьшена, яичники нормальных или уменьшенных размеров	Гипоплазия матки, резкое уменьшение размеров яичников	Матка и яичники в виде тяжей
Лапароскопия	В яичнике обнаруживаются просвечивающие фолликулы	Яичники желтого цвета, морщинистые	Яичники в виде тяжей
Гистологическое исследование биоптатов яичников	Наличие фолликулов	Отсутствие фолликулов	Отсутствие фолликулов

Лечение. С учетом истощения фолликулярного аппарата яичников нецелесообразно и небезразлично для больной проводить лечение, направленное на стимуляцию функции яичников. Эстрогенные гормоны, повышая исходно высокий уровень гонадотропинов, могут способствовать активации гиперпластических процессов в органах-мишенях для гонадотропинов: молочные железы, мозговой слой надпочечников (Сметник В.П., 1980). Однако D.Kreiner et al. (1988) доказаны спонтанные и фармакологически вызванные ремиссии у этих больных. У 7 больных с недостаточностью яичников при продолжительности аменореи от 2 до 14 лет была вызвана овуляция, а у 3 из них наступила беременность. Больные получали в качестве заместительной терапии микронизированный Э2 в возрастающих дозах с поддерживающими дозами прогестерона.

Заместительная гормонотерапия дает наилучшие результаты и является этиопатогенетической. Применяются фемостон, климонорм, климен, оргаметрил, у молодых женщин — мерсилон, марвелон, новинет, регулон, логест, силест. В возрасте до 40 лет целесообразно регулировать цикл, далее дозу препаратов можно уменьшит

либо назначить фемостон, ливиал для лечения вегетососудистых расстройств, профилактики мочеполовых нарушений, раннего атеросклероза, ИБС, инсульта и остеопороза. Лечение следует проводить до возраста естественной менопаузы.

Данную терапию следует сочетать с общесоматическими и санаторно-курортными методами (ЛФК, иглотерапия, массаж воротниковой зоны, электрофорез по Щербаку, электроаналгезия, психотерапия, аутотренинг; водные процедуры — циркулярный душ и душ Шарко, йодобромные, углекислые, жемчужные, хвойные, радоновые ванны).

Витаминотерапия: витамины *C*, *E*, группы *B*. Седативная терапия: грандаксин, новопассит, валериана, боярышник, пион.

Из негормональных препаратов с содержанием фитоэстрогенов — ременс, климактоплан, климадинон, альтера плюс.

Продукты, богатые фитоэстрогенами, — проросшие зерна пшеницы, ржи, рис, орехи, ягоды, соя, клевер красный, авраамово дерево, люцерна посевная, картофельный сок, шалфей, имбирь и др.

Рациональное ведение больных ведет к нормализации качества жизни. Восстановление репродукции возможно при применении ЭКО с использованием донорских ооцитов.

2.14. Синдром дисменореи

Дисменорея, согласно международной классификации, — нарушение менструального цикла, проявляющееся в болезненных менструациях. В переводе с греческого языка — это «затрудненное менструальное истечение».

Дисменорея — заболевание препубертатного, пубертатного и репродуктивного возраста, характеризуется сочетанием болезненных менструаций и возникающими общесоматическими расстройствами с проявлением вегетативного невроза. Частота данной патологии составляет до 20—25% случаев среди подростков с расстройством менструации. В структуре гинекологической заболеваемости девочек и девушек дисменорея составляет от 5 до 10% (Гуркин Ю.А., 1998).

Этиология и патогенез. Единого мнения по этим вопросам нет. Вероятно, это связано с многофакторностью изменений в организме при этой патологии, в частности с анатомическими и эндокринными. Поэтому этиологию и патогенез синдрома дисменореи целесообразно рассматривать в зависимости от формы дисменореи и периода ее возникновения (первичная и вторичная).

Первичная дисменорея. Связана с функциональными нарушениями в различных системах организма девушки — эндокринной, иммунной, нервной, обменной, особенно при нарушении водно-солевого равновесия. Кроме того, первичная дисменорея связана с аномалией положения матки, половым недоразвитием, в частности с малыми размерами матки; пороками развития мат-ки, приводящими к механическим препятствиям оттока крови;

недостаточной эластичностью миометрия, короткими и плохо растяжимыми крестцово-маточными связками. Все это вызывает расстройства кровообращения в матке, болезненные контрактуры. Также причиной первичной дисменореи могут служить механические препятствия к свободному оттоку менструальных выделений, связанные с гиперантефлексией матки или сужением внутреннего зева, при этих условиях боли появляются обычно в дни менструации.

В число причин дисменореи входит и повышение тонуса сакрального отдела парасимпатической нервной системы, что может вызвать чрезмерное сокращение маточной мускулатуры, эту форму дисменореи называют ваготонической. Данная форма заболевания возникает у лиц с признаками повышенной возбудимости парасимпатической нервной системы, проявляющейся усиленной потливостью, гиперсекрецией слюнных желез, спастическими запорами, сердцебиением и другими признаками ваготонии. Не исключается в патогенезе дисменореи и синдром тазовых болей вследствие развития хронического симпатического ганглионеврита с последующим нарушением тазовой гемодинамики.

К особой форме дисменореи относится «перепончатая», когда разросшийся функциональный слой эндометрия не подвергается обычной десквамации, а отторгается крупными пластами или в виде сплошной перепонки, т.е. как слепок матки, и все это сопровождается сильными схваткообразными болями. Причину подобных осложнений связывают с дефицитом эстрогенных гормонов либо с недостатком протеолитических ферментов. Не исключается в генезе первичной дисменореи и врожденный эндометриоз, который нередко сочетается с некоторыми разновидностями аномалий развития половых органов или мочевыводящей системы.

Предрасполагающую роль в развитии первичной дисменореи играют преморбидный фон и конституциональные особенности девочек.

В патогенезе первичной дисменореи необходимо учитывать изменения и центральных механизмов с последующим нарушением обменных процессов. Выявляются нарушения минерального и углеводного обменов, нейроэндокринные, в частности нарушения секреции половых гормонов, кортикостероидов, и изменения состояния САС (катехоламинов) в виде нарушения биоэлектрической активности головного мозга и патологических процессов в диэнцефальной области.

Интенсивность болевого симптома при этом синдроме авторы объясняют недостаточным синтезом нейротрансмиттеров — эндогенных опиатов, блокирующих болевые рецепторы в тканях ЦНС (Бакулева Л.П., 1988). Возможно при этом синдроме усиление процессов ПОЛ и снижение уровня антиоксидантов (витамина Е) в плазме крови в пубертатном возрасте (Гилязутдинова З.Ш., Эгамбердиева Л.Д., 1998).

Не исключается в развитии первичной дисменореи участие гормональных и ферментативных факторов, в частности нарушение соотношения эстрогенов и прогестерона, избыточная продукция пролактина и повышенный синтез простагландина эндометрием.

Г.М.Савельева и Л.Г.Сичинава (1997) объясняют патогенез дисменореи снижением уровня прогестерона в конце менструального цикла, приводящим к высвобождению фосфокиназы A_2 из клеток эндометрия; этот фермент, действуя на липиды клеточных мембран, приводит к повышенному образованию простагландинов E_2 и E_{2a} , которые, вызывая сокращения матки, приводят к образованию участков локальной ишемии мышц матки, что, в свою очередь, усиливает болезненные ощущения.

Вторичная дисменорея. Чаще встречается в репродуктивном возрасте. Вторичная дисменорея связана с различными гинекологическими заболеваниями — воспалительными процессами и опухолями половых органов, девиациями матки, связанными с рубцово-спаечными изменениями в органах малого таза. При вторичной дисменорее определенное значение в развитии заболевания имеет неблагоприятный преморбидный фон — поствоспалительные процессы, стрессовые реакции, связанные с циклическим болевым симптомом, изменения неврологического статуса. Все это вызывает длительное, стойкое течение заболевания, пароксизмальный характер боли и эмоционально-вегетативные изменения полисимпатического характера.

Болевой симптом при воспалительных процессах в половом аппарате объясняется следующими факторами: изменениями биопотенциалов, температуры сосудистых реакций в участках ткани, имеющих трофические, рефлекторные связи по восходящему типу, поражения как периферических (пограничный симпатический ствол, солнечное сплетение и т.д.), так и центральных надсегментарных (гипоталамус, ретикулярная формация) отделов вегетативной нервной системы с проявлением люмбагоишиалгического синдрома (Вдовин СВ., Жаркин А.Ф., 1976, и др.). Кроме того, болевой синдром при вторичной дисменорее объясняется дегенеративно-дистрофическими изменениями в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, мышечно-тоническими нарушениями со стороны тазовой диафрагмы при гинекологических заболеваниях (Кухнина Т.М., Эгамбердиева Л.Д., Иваничев Г.А., 1998, и др.).

Необходимо отметить известное в литературе положение о том, что как первичные, так и вторичные факторы дисменореи характеризуются едиными признаками вегетативного невроза, обусловленного повышенной импульсацией из гениталий и усилением тонуса симпатoadrenalовой системы, повышением чувствительности к собственным половым гормонам (эстрогенам) как аллергическому компоненту, что подтверждается эозинофилией, лейкопенией, лимфоцитозом после приступа болей.

Общими патогенетическими факторами для первичной и вторичной дисменореи являются следующие:

1. Недостаточный уровень эндогенных опиоидов — энкефалинов эндорфинов в перитонеальной жидкости при гипогонадизме или эндометриозе, что предрасполагает к болезненным менструациям и избыточная продукция эндогенных «тканевых гормонов» — простагландинов (Туркин Ю.А., 1998, и др.). Автор объясняет этим спазмы, парезы сосудов функционального слоя эндометрия с последующим переполнением сосудистого русла при дисменорее. Особое значение при этом автор придает простагландинам E_2 и E_{2a} как мощным стимуляторами сократительной функции матки, простаглицлину как вазодилататору и тромбаксану A_2 — вазоконстриктору. Автор считает, что соотношение данных веществ определяет патогенетические и клинические особенности дисменореи в каждом конкретном случае. В патогенезе дисменореи любой формы не исключается нарушение равновесия системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (Гилязутдинова З.Ш., Эгамбердиева Л.Д., 1998). Известно, что перекисное окисление липидов — естественный метаболический процесс обновления биомембран, которые участвуют в синтезе гормонов и простагландинов. В нормальных условиях ПОЛ протекает в виде управляемой реакции, контролируемой антиоксидантной системой (Журавлев А.И., Фахрутдинов Р.Р., 1983, и др.). Авторами доказано, что интенсивность свободнорадикального окисления липидов меняется во время некоторых физиологических процессов, при действии ряда физических факторов и различных заболеваниях.

Нарушение равновесия системы ПОЛ и АОЗ при дисменорее объясняется тем, что организм в ювенильном возрасте переходит на более напряженный уровень деятельности, сопряженный с усилением окислительного катаболизма, и при этом гомеостатическое равновесие легко сдвигается из-за преобладания прооксидантных продуктов и процессов (Гилязутдинова З.Ш., Эгамбердиева Л.Д., 1998). Кроме того, В.В.Абрамченко, Е.В. Костюшов, Л.А.Щербина (1995) допускают, что этому способствует недостаточность системы антиоксидантной защиты врожденного или приобретенного характера, сопряженная с усиленным расходом или несоответствием между имеющимися запасами антиоксидантов и возросшей потребностью при патологических состояниях организма.

По данным З.Ш.Гилязутдиновой и Л.Д.Эгамбердиевой (1998), при воспалительных процессах и болевом симптоме происходит активация ПОЛ с накоплением свободных радикалов, вызывающих нарушения метаболических процессов клеточной мембраны с одновременным истощением антиоксидантной защиты. При изучении состояния системы ПОЛ у больных с дисменореей в различные периоды менструального цикла выявлено, что интенсивность ПОЛ возрастала наряду со снижением антиоксидантной защиты-

Показатели содержания гидроперекисей и количества свободных радикалов оказались в период менструаций максимально повышенными. Все это свидетельствует о патогенетической роли ПОЛ и АОЗ в возникновении болевого симптома в период менструации у больных дисменореей.

Клиника и диагностика. Клиническая картина при вторичной дисменорее возникает с наступлением менархе либо через 1—2 года после менархе и проявляется более чем 30 симптомами.

Самыми характерными из них являются интенсивные боли внизу живота схваткообразного характера с иррадиацией в паховые и бедренные области и в задний проход, боли в крестцово-поясничной области, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, сердца и других органов. Длительность и характер болевого симптома бывают различными. Чаще боли проявляются в начале менструации и продолжаются 1—2 дня, либо они начинаются за несколько дней до начала менструации и продолжаются до ее окончания. Интенсивность болевого симптома зависит от его причины. Наиболее выраженные боли — острые, коликообразные, судорожные, спастические, схваткообразные — при первичной дисменорее. В ряде случаев эти боли сопровождаются рвотой, расстройством функции кишечника и мочеиспускания и сильным нервным возбуждением. Чаще всего боли возникают при повышенной возбудимости нервной системы и нервно-психической неустойчивости при низком пороге возбудимости. По характеру менструации могут быть различными — обильными, скудными.

К общим симптомам относятся головная боль по типу мигрени, тошнота, рвота, слюнотечение, запоры, метеоризм, потливость, озноб, отеки, артралгия, полиурия и др. Часто наблюдается нарушение свертывания крови. Боли при первичной дисменорее — острые, судорожные, при вторичной, кроме эндометриоза и субмукозной формы миомы, — тупые, тянущие, которые чаще появляются через 2 года и позже после менархе. Больные вынуждены не только прибегать к приему лекарств, но и в течение нескольких дней находиться в постели.

Боли при механической дисменорее начинаются перед наступлением менструации и прекращаются, как только менструальная кровь получает свободный отток из матки. Боли при первичной дисменорее возникают с началом менструации и длятся на всем ее протяжении (см. табл. 18).

Необходимо отметить, что интенсивность клинических проявлений этой патологии зависит от формы дисменореи (первичная или вторичная). Для каждой из этих форм характерным общим симптомом является болевая.

Эта шкала должна напоминать практическому врачу об изменениях общесоматического статуса у больных дисменореей и необходимости проведения коррекции общих изменений в организме у них.

Таблица 18

Шкала оценки дисменореи (Deligeoglou et al., 1996)

Градация (степень)	Выраженность дисменореи	Работоспособность	Другие системные симптомы	Надобность в анальгетиках
0	Месячные неболезненные	Не нарушена	Нет	Не нужны
I	Месячные умеренно болезненные	Редко нарушена	Нет	Редко нужны
II	Сильная боль	Заметно нарушена	Некоторые есть	Нужны
III	Чрезмерная боль и вегетативные нарушения	Исключена	Головная боль, тошнота, рвота, диарея, общая слабость	Неэффективны

Лечение. Лечение дисменореи зависит от причин ее возникновения и общих изменений в организме. Лечение должно быть комплексным, с индивидуальным подбором средств патогенетического воздействия. Необходимо сочетать общесоматическое, противосимптомное, физиотерапевтическое лечение с гормональным и фитотерапией. При подборе методов лечения следует учитывать нервно-психический статус больной. Если дисменорея возникла на этой почве, рекомендуется сочетать психотерапию с терапевтическими мерами воздействия в целом и на нервную систему. Наряду с антиспазматическими средствами следует проводить коррекцию водно-солевого баланса, витаминотерапию (*C, E*), назначать ингибиторы, простагландин-синтазы (аспирин, бруфен, индометацин), анальгетики (парацетамол и др.).

Если дисменорея возникла на почве аномалий развития половых органов или их гипоплазии, наряду с симптоматической терапией необходимо проводить общеукрепляющее и санаторно-курортное лечение и при необходимости — гормональную терапию. При ваготонической форме дисменореи целесообразно назначение атропина, препаратов белладонны, хлористого кальция внутривенно или в виде ионофореза.

При врожденном эндометриозе необходимо лечение гестагенами и специальными препаратами, в числе которых даназол, даноген, золадекс, гестринон и др.

При вторичной дисменорее лечение должно быть направлено на ликвидацию причинных факторов — воспалительного процесса, опухолей гениталий и др.

При всех вариантах в комплексную терапию необходимо включить следующее: гормоны, физиотерапию, акупунктуру, мануальную, симптоматическую терапию и др.

Фармакотерапия. В основном применяются ингибиторы синтеза простагландинов, которые вызывают блокирование активации циклоксины и, следовательно, торможение синтеза простагландинов, тромбокиназы.

Гормональная терапия:

1. Гормональные контрацептивы гестагенного типа при дисменорее:

- дипозистон — на 4—11—18-й дни цикла, затем 7 дней перерыв;
- овозистон — по 1 драже в соответствии с днями цикла, с 7-дневным перерывом;
- нон-овлон — по 1 драже по соответствующей схеме с 7-дневным перерывом;
- секвостат — при функциональной дисменорее; по 1 драже (желтого цвета) с 1-го по 6-й день цикла, затем по 1 драже (зеленого цвета), с 7-го по 21-й день цикла с 7-дневным перерывом;
- три-регол — в циклическом режиме;
- минизистон — по 1 драже по календарю с 7-дневным перерывом;
- марвелон (циклично);
- мерсилон (циклично).

2. Норколут — с 16-го по 25-й день цикла по 1 табл. на ночь.

3. Дюфастон - по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла.

4. Утрожестан — вагинально с 17-го по 26-й день цикла (1 капсула утром, 2 капсулы на ночь), 2—3 цикла.

Физические методы лечения. К этим методам относятся: диатермия области солнечного сплетения, ультразвук на нижний отдел живота в импульсном режиме, электрофорез новокаина, воротник по Щербаку с использованием хлористого кальция, новокаина. При тазовой невралгии — импульсные токи низкой частоты, УФ-лучи (облучение «зоны трусов» и по Щербаку). Дополнительно рекомендуется электрофорез амидопирин-салицилата, новокаина, эуфиллина. Электроаналгезия (аппарат ЛЭНАР) — 7—8 процедур до начала болевого симптома. Все эти методы лечения направлены на ликвидацию местных процессов в половом аппарате. Мы рекомендуем фонофорез витамина E интравагинально (методика описана в подразд. 3.3).

Симптоматическое лечение. К этой терапии относятся болеутоляющие, антиспазматические лекарственные препараты в различных комбинациях, ганглиоблокаторы.

В последние годы рекомендуются следующие лекарственные препараты:

1 • Дисменорм (гомеопатическое средство) — препарат природного происхождения, предотвращает болевой симптом и регулирует

менструальную функцию. Применять по 1—2 табл. 3 раза в день длительное время.

2. Меналгин; предотвращает болевой симптом. Рекомендуется по 1 табл. каждый час (12 раз) при острых болях.

3. Новигам — как анальгетик и спазмолитик.

Рекомендуются нестероидные противовоспалительные препараты и витамины: диклофенак, целебрекс и др. Применяются в острой стадии для купирования болей. Раптен-рапид — быстродействующий анальгетик, оказывающий противовоспалительное, антипиритическое действие. Витамин B_6 — нормализует корково-гипоталамические взаимоотношения.

Т.А.Гончарова (2002) рекомендует следующие сборы из лекарственных растений (масса компонентов указана в граммах):

Сбор 1

Мелисса (трава) — 10,0 Мята
перечная (трава) — 10,0 Ромашка
аптечная (цветы) — 10,0 Ноготки
(цветы) — 10,0 Рута (трава) —
10,0 Крушина (кора) - 10,0

Настой (10,0 г смеси на 200,0 мл воды) рекомендуется выпивать в период болезненных менструаций глотками, по 1 стакану в течение дня.

Сбор 2

Крушина (кора) - 25,0 Мелисса
(трава) - 25,0 Лапчатка гусиная
(трава) — 25,0 Валериана
(корень) — 25,0

Настой (10,0 г смеси на 200,0 мл воды) принимается по 1 стакану 3 раза в день за 3—5 дней до начала менструации.

Общестимулирующая фитотерапия представлена в подразд. 3.5.

Все перечисленные лекарственные препараты назначаются дифференцированно, индивидуально, в зависимости от характера клинического проявления дисменореи.

Хирургическое лечение. При первичной дисменорее хирургическое лечение применяется очень редко и заключается в резекции *n. pgaesacralis*; при вторичной — при опухолях половых органов, запущенных случаях эндометриоза и аномалии развития половых органов. Объем хирургического вмешательства — соответственно патологии.

Г.М.Савельева, Л.Г.Сичинава (1997) при неэффективности любого метода лечения дисменореи рекомендуют проводить лапароскопию для уточнения диагноза.

Акупунктура (рефлексотерапия), мануальная терапия и интравагинальный фонофорез витамина E. Одним из видов патогенетически обоснованной терапии дисменореи мы считаем комплексную терапию с использованием акупунктуры, антиоксидантной и ману-

альной терапии (Гилязутдинова З.Ш., Эгамбердиева Л.Д., Иваничев Г.А., 1998). Основанием для применения акупунктурной терапии служили известные в литературе положения о механизмах действия акупунктуры. Э.Д.Тыкочинская (1979) отмечает, что иглотерапия является модулятором всех жизненных процессов, позволяющих обеспечить их саморегуляцию на различных уровнях поддержки гомеостаза, устраняет вегетативный дисбаланс, оказывает противовоспалительное действие, улучшает крово- и лимфообращение, повышает иммунную резистентность организма, стимулирует секрецию гормонов передней доли гипофиза и т.д. Игло-терапия может оказывать свое действие на уровне гипоталамуса и гипофиза, влияя на всю нейроэндокринную систему в целом с нормализацией САС и циклазной системы (Гилязутдинова З.Ш., Сутюшев Б.Г., 1992; Перова Е.И., 1987; Маркелова В.Ф., 1987; Эгамбердиева Л.Д., Иваничев Г.А., 1995, и др.).

При дисменорее акупунктура была направлена на устранение болевого симптома и эмоционально-вегетативной симптоматики.

Основанием для применения антиоксидантной терапии при дисменорее является то, что антиоксиданты обладают способностью ингибировать ПОЛ, стабилизировать структуру и функции мембран клеток. Известно, что они способствуют созданию оптимальных условий для гомеостаза клеток и тканей при разных воздействиях патогенных, психоневрологических факторов на организм.

Г.В.Донченко (1988) показал широкий спектр действия витамина *E* в организме как антиоксиданта и доказал его участие в синтезе стероидных гормонов. При его недостаточности наиболее характерным является нарушение биоэнергетических процессов и активации ряда ферментных систем. Успешное применение антиоксиданта α -токоферола в комплексном лечении больных с дисменореей описано Н.Л.Лузиной, Л.П.Бакулевой (1987); при терапии генитального туберкулеза антиоксиданты успешно использовались Е.В.Колачевской и соавт. (1988).

Основанием для применения мануальной терапии (МТ) при дисменорее служили функциональные изменения в половом аппарате у большинства больных этой группы, а также ряд сведений в литературе об эффективности этого метода. К.Лewit (1985), Г.А.Иваничев (1998) считают, что тысячелетний опыт применения данного народного метода лечения расширяет современные представления о человеческом организме как единой функциональной системе.

При дисменорее МТ была направлена на устранение миофасциальных гипертонусов мышц таза и промежности. В.М.Романова и соавт. (1993) на основании своего опыта пришли к выводу, что МТ может быть применена при функциональных нарушениях крестцово-подвздошного сочленения при отсутствии дистрофических изменений в малом тазу. Необходимо отметить, что при фиксированных ретродевиациях матки МТ в сочетании с акупунктурной терапией

оказала положительный эффект в нормализации мышечно-тонических реакций и менструальной функции (Потеев А.И. и др., 1990). Такой же эффект при МТ наблюдали А.Ф.Беляев и соавт. (1994) при хронических воспалительных процессах в половых органах. М.Р.Сафина и Д.М.Мизайлюк (1993) применяли МТ при лечении синдрома хронических тазовых болей у больных с различной гинекологической патологией.

Применение МТ при дисменорее представляет интерес с позиции восстановления функциональных и анатомических нарушений мышечного аппарата малого таза. Нами впервые МТ применялась совместно с акупунктурой при дисменорее в сочетании с поствоспалительными процессами в половом аппарате. В комплексную терапию был включен и антиоксидант — интравагинальный электрофорез витамина *E*.

Применение комплексной терапии способствовало получению полного терапевтического эффекта у больных с дисменореей в 63,3% случаев, частичного — в 16,7%, эффекта не было в 20,0% случаев.

Контролем эффективности лечения, кроме общего самочувствия больных и улучшения генитального статуса, гормональных тестов, явилось состояние системы ПОЛ и АОЗ.

Эффективность этой терапии подтверждалась подавлением активности ПОЛ и повышением АОЗ, т.е. устанавливалось равновесие системы ПОЛ и АОЗ.

Методики акупунктурной и мануальной терапии. Акупунктурное воздействие проводилось на триггерные пункты методом сильного воздействия на Т1—Т2, что часто позволяло снимать и отраженные боли в кожных зонах.

Для воздействия на болевой симптом выбирали те точки А, зоны которых пальпаторно были болезненны, а также те, где был изменен тургор кожи. Иглы вводились вторым вариантом раздражающего воздействия по Д.М.Табеевой. Процесс лечения дополнялся аурикулотерапией.

В мануальной терапии в настоящее время получил широкое распространение метод мягкой мышечной техники — постизометрическая релаксация (ПИР). Данная методика с успехом применяется в лечении болевых мышечно-дистонических синдромов (Гойденко В., 1988; Иваничев Г.А., 1983, 1989; Lewit K., Simons D., 1984). Общий метод ПИР состоит в пассивном растяжении мышцы тотчас же после выполнения ею статической (изометрической) работы в течение 7—10 с. Для этого необходимо оказать легкое сопротивление в направлении, противоположном сокращению мышцы. Затем дается команда расслабиться, и в это время проводится плавное, максимально возможное растяжение мышцы. При этом предполагаются участие мышечных элементов (восстановление нормальных соотношений) и нормализация деятельности регулирующих систем центральной нервной системы (Janda V, Lewit K., 1980).

По мнению К. Lewit (1985), в основе релаксации лежит комплекс факторов, важнейшим из которых являются нормализация деятельности рефлекторного аппарата спинного мозга, восстановление нормального динамического стереотипа.

А.Р. Гайнутдинов и Г.А. Иваничев (1996) считают, что релаксирующий и анальгезирующий эффекты ПИР связаны со сложными изменениями в системах афферентации сегментарного аппарата мозга. То есть постизометрическая релаксация оказывает многостороннее действие на интрамоторную систему поперечно-полосатой мышцы: способствует нормализации проприоцептивной импульсации, устанавливает физиологическое соотношение между проприоцептивной и экстрацептивной импульсацией, восстанавливает механизмы торможения, реализующиеся как на сегментарном, так и на супрасегментарном уровне.

Нейрофизиологической основой сочетания ПИР и А являются:

- а) потенцирование афферентных потоков, создаваемых прерывистым растяжением мышцы и акупунктурной иглой;
- б) механическое удлинение мышцы при ПИР существенно меняет ее пространственную архитектуру и условия функционирования нейромоторного и рецепторного аппарата.

Следовательно, нормализация тонуса и анальгезия мышцы достигается за счет вовлечения в лечебный процесс многих уровней нервной системы.

При дисменорее мы использовали метод рефлекторного воздействия, включающий ПИР в сочетании с акупунктурой. ПИР проводилась нами при мышечных компонентах боли и гипертонусах отдельных мышц области таза или тазового дна. Наиболее эффективным этот метод был при гипертонусах грушевидной мышцы, мышц тазового дна и при сопутствующих вертеброгенных заболеваниях поясничного отдела позвоночника. Положительный эффект заключался в ликвидации локальной остаточной болезненности, которая после общепринятых методов лечения обычно сохраняется. Подробное описание техники ПИР грушевидной мышцы и мышц тазового дна в данной работе мы не даем, поскольку она общеизвестна.

В последующем при гипертонусах мышц тазового дна акупунктура производилась через 5—10 мин после ПИР соответствующей мышцы. Воздействие проводилось на следующие точки акупунктуры: V_{29_36} , V_{53_54} , VQ_{1_2} , VC_{1_2} .

Дополнительное акупунктурное воздействие проводилось на триггерные пункты с учетом соответствия триггерных пунктов и акупунктурных точек. В этом случае требуется сильное воздействие на $T_1—T_2$, что часто позволяет снимать и отраженные боли в кожных зонах.

Аурикулярные точки подбирались с учетом показаний для их использования, приведенных в руководствах по рефлексотерапии (АТ 51, 58, 56, 22, 34).

Аурикулярная акупунктура проводилась через 5—10 мин после ПИР в сочетании с корпоральной А, с использованием на сеанс 2—4 игл. Наилучший эффект достигался при появлении ощущения тепла и жара через 3—5 мин в месте введения иглы или по всей ушной раковине.

Акупунктурная рецептура при дисменорее:

сеанс 1: Gi-4, E-36, RP-6, VC-4;

сеанс 2: VG-14, V-11, Gi-15;

сеанс 3: VC-3, F-12, RP-6;

сеанс 4: R-6, P-7;

сеанс 5: V-23, V-26;

сеанс 6: VB-30, V-60, V-43.

Мануальная терапия включала ритмическую мобилизацию крестцово-копчикового сочленения, релаксацию мышц промежности, грушевидной мышцы и тазовых связок. Иногда применялась толчковая мобилизация таза по Kubis.

При кокцигодии проводилась релаксация мышц тазового дна *per rectum*, тазовых связок, мобилизация крестцово-подвздошного сочленения. Процедура растяжения осуществлялась с использованием дыхательных синергии. При рефлекторном гипертонусе грушевидной мышцы применяли ее релаксацию. При клинических признаках нейропатии срамного нерва проводилось очень медленное растяжение крестцово-остистой связки с постепенным усилением интенсивности растяжения.

При наличии нейропатии запирающего нерва проводилась мобилизация тазобедренного сустава, релаксация запирающих мышц и мышцы, поднимающей задний проход.

Таким образом, при применении МТ происходило восстановление функциональных и анатомических нарушений мышечного аппарата малого таза.

Методика интравагинального фонофореза витамина E. Наиболее эффективным является непосредственное введение витамина E через своды влагалища. Этот метод может успешно применяться при лечении дисменореи у девушек, живущих половой жизнью.

Для сохранения структурной целостности и антиоксидантной активности витамина E целесообразна интенсивность УЗ-колебаний в периодах 0,2—0,6 Вт/см². Витамин E в количестве 300 мг вводится в задний свод влагалища по одноразовому катетеру. Для проведения процедуры мы пользовались влагалищным излучателем, покрытым презервативом, из комплекта к аппарату УЗТ-31. Продолжительность воздействия: при 1—3 процедурах — 6 мин, при 4—10 — 8 мин. Курс лечения до 8—10 процедур. Лечение проводилось во 2-й фазе цикла за 8—10 дней до менструации.

(Полная информация по методикам мануальной терапии и интравагинального фонофореза витамина E представлена в подразд. 3.2 и 3.3.).

2.15. Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза

Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза проявляется аменореей, ановуляцией и аменореей-галактореей в течение 3—6 мес. и более после отмены оральных контрацептивов (ОК).

Частота синдрома составляет 16—30% от общего числа больных вторичной аменореей; у женщин, прекративших применение ОК, частота возникновения аменореи составляет 0,7—0,8%, а с проявлением аменореи-галактореи выявляется у 22,3% больных из общего числа женщин с синдромом гиперторможения гонадотропной функции гипофиза (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997). Данный синдром развивается у женщин, которые принимают длительно и большие дозы ОК.

Патогенез окончательно не определен, имеется много предположений. В частности, предполагается отрицательное воздействие эстроген-гестагенных препаратов на уровне матки и яичников, что подтверждается данными гистологического исследования эндометрия (гипопластические процессы и атрофия эндометрия) у больных после отмены ОК, применявшихся в течение нескольких лет. Кроме того, в развитии данного синдрома имеет значение фиброз эндометрия с гистероскопической картиной, напоминающей синдром Ашнера (Rifkin J. et al, 1972).

Определенную функциональную неполноценность эндометрия отмечают В.П.Сметник и Л.Г.Тумилович (1997), они допускают изменение чувствительности яичников к гонадотропинам в результате длительного приема эстроген-гестагенных препаратов. Однако при введении экзогенно гонадотропинов происходила овуляция, что заставляет вышесказанное предположение о патогенезе этого синдрома считать неправомерным.

В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович (1997) допускают, что патогенез данного синдрома связан с врожденной «готовностью» гипофиза к развитию этого синдрома у женщин при длительном приеме ОК. Названные авторы при изучении состояния турецкого седла у 10 из 15 больных выявили малые его размеры, эндокринопатию и считают, что эти изменения вызывают блокирующее влияние эстроген-гестагенных препаратов на овуляцию. Секреция гонадотропинов у этих больных снижена, и овуляторные пики ЛГ не выявлялись.

Кроме того, в анамнезе больных отмечены поздняя менархе, длительная дисфункция яичников и одновременный прием рядом женщин ОК и препаратов фенотиазинового ряда, резерпина, наркотиков. Отрицательное влияние эстроген-гестагенных препаратов на половую сферу считают вторичными проявлениями — в результате торможения гонадотропной функции гипофиза.

Мы допускаем, что патогенез данного синдрома не может рассматриваться только с позиции центральных механизмов регуляции репродуктивной системы, так как разные контрацептивы воздействуют

по-разному. Известно, что в эксперименте и в клинике гормоны желтого тела (прогестерон и синтетические прогестины) непосредственно блокируют овуляцию путем связывания рецепторов прогестерона, вызывают морфологические изменения в тканях матки и задержки менструации. Подобное воздействие только на периферические звенья репродуктивной системы оказывают оральные контрацептивы: мини-пили; подкожные имплантаты — норпланта; вагинальные контрацептивы и др.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) блокируют овуляцию посредством торможения центральных механизмов, т.е. торможением секреции люлиберина гипоталамусом, а также гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) гипофиза, в последующем осуществляется периферическое влияние посредством блокады функции яичников. Допуская в качестве первичных механизмы центральной регуляции гипоталамо-гипофизарной системы, нельзя в то же время исключить и периферические звенья репродуктивной системы (яичники, матка). Вероятно, необходимо в этом вопросе подходить и с позиции характера примененных препаратов (ОК) больными.

Клиника. Проявление клиники этого синдрома зависит от общего нейроэндокринного статуса больных, наличия эндокраниоза, интракраниальной гипертензии, «малого» турецкого седла и т.д. и системы гиперторможения гонадотропной функции гипофиза (длительность приема и характер ОК). Различают полное торможение гонадотропной функции гипофиза с проявлением аменореи и неполное (ановуляция и галакторея-аменорея).

Общий *объективный статус* больных с данным синдромом не меняется.

При *УЗИ* половых органов выявлено некоторое уменьшение размеров яичников.

При *лапароскопии*: уменьшение размеров яичников, заметное утолщение капсулы, уменьшение числа примордиальных фолликулов.

При гиперторможении с проявлением аменореи-галактореи после отмены эстроген-гестагенных препаратов выявляются повышение уровня пролактина в крови, снижение секреции гонадотропинов, эстрогенов в крови. Допускают, что подобное проявление синдрома (галактореи-аменореи) возникает в результате истощения катехоламинов в нейронах гипоталамуса, вследствие чего блокируется выделение РГ ЛГ и усиливается секреция пролактина (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997).

Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза необходимо дифференцировать от опухоли гипофиза, раннего климакса, ПКЯ и маточной формы аменореи.

Рекомендуется исследование уровня эстрогенов, тестостерона, гонадотропинов в плазме крови и экскреции 17-КС в моче. Кроме того, проводятся функциональные гормональные пробы: с прогестероном, эстрогенами и прогестероном, кломифеном и др.

Лечение. В литературе рекомендуется лишь *гормональная терапия*.

Циклическая гормонотерапия (кломифен, гонадотропины, препараты, тормозящие секрецию пролактина). Более эффективными препаратами для лечения этого синдрома J.Rifkin et al. (1972) считают кломифен и гонадотропины. Оказалось, что кломифен более эффективен при нормальном или небольшом снижении уровня эстрогенов. Доза препарата составляет 50—150 мг в день в течение 5 дней (с 5-го по 9-й день менструальноподобной реакции). Продолжительность лечения — в течение 1—6 циклов.

При отсутствии эффекта лечения кломифеном назначаются гонадотропины (пергонал, ХГ и др.). Лечение ХГ можно сочетать с кломифеном. При клиническом проявлении синдрома галактореи-аменореи рекомендуется парлодел.

Установлено, что при полном торможении реакция эндометрия на прогестерон и циклическую гормональную терапию отсутствует. При умеренном торможении лечение гестагенами оказывается достаточным для стимуляции функции яичников до проявления менструальноподобных реакций.

Отмечают успешное применение внутриматочных контрацептивов у больных с проявлением синдрома аменореи. Н.Б.Антонина (1982) показала активацию гонадотропной функции гипофиза после внутриматочной спирали.

Прогноз при данном синдроме благоприятный. В проведенном исследовании у большинства больных менструация восстановилась самостоятельно, без лечения, только 30% больных нуждались в комплексном лечении (Сметник В.П., 1997). С учетом воздействия при синдроме гиперторможения гонадотропной функции гипофиза центральных и периферических звеньев репродуктивной системы *мы рекомендуем дополнительно следующее:*

- 1) общестимулирующую терапию;
- 2) акупунктуру по вариантам аменореи и синдрома НЛФ (см. подразд. 3.1);
- 3) фонофорез вагинально витамина *E* как мощного оксиданта и стимулятора стероидогенеза в яичниках.

Профилактика:

1. Учет индивидуальных особенностей женщины перед назначением эстроген-гестагенных препаратов с контрацептивной или лечебной целью.

2. Нежелательно назначение названных контрацептивов пациенткам с длительными нарушениями менструального цикла, с поздней менархе.

3. Проведение краниографии для исключения «малого» турецкого седла, эндокраниоза, признаков интракраниальной гипертензии либо пролактиномы и других изменений костей черепа.

4. Выявление в анамнезе приема препаратов фенотиазинового ряда, резерпина либо наркотиков.

Женщины, принимающие КОК, должны наблюдаться первые 3 месяца с начала приема, а затем обследоваться каждые полгода.

2.16. Синдром нервной анорексии

Синдром нервной анорексии — потери аппетита (*Anorexia psychicas, Nervos s. Mentalis*) встречается у девушек с неустойчивой нервной системой с периода полового созревания.

Историческая справка. Нервная анорексия описана впервые Morton (1694, цит.: Sawadiaz, 1997) и далее Hodo (1789, цит.: М.Юлес и И.Холло, 1963). Основная характеристика данного синдрома дана впервые Галлом в 1868 г. В раннем средневековье данный синдром связывали с культом поста и воспитанием аскетизма. Немецкий ученый Е.К.Кылин (1937) ввел термин «*magersucht*» — страсть к истощению.

М.Юлес и И.Холло считают, что исходная точка болезни находится в коре головного мозга и прерывание нервно-гормональной цепи в гипофизе — вторично. В отличие от болезни Симмондса синдром нервной анорексии начинается в более раннем возрасте. Первоначально происходит уменьшение уровня тройных гормонов с последующим уменьшением гонадотропных и яичниковых гормонов.

Патогенез — психическая травма, психическое и умственное перенапряжение, стремление похудеть (быть изящной), семейные неурядицы, безнадежная любовь. Необходимо отметить, что при данном синдроме не бывает органических изменений в гипофизе, чем и отличается от болезни Симмондса — гипофизарной кахексии.

В ряде случаев этот синдром трактуется как сознательный отказ от пищи с целью коррекции внешности, приводящий впоследствии к выраженным соматическим и эндокринным нарушениям.

При синдроме нервной анорексии отмечают изменения лишь функционального характера вследствие резкого уменьшения количества тропных гормонов, а впоследствии и гонадных, с развитием гипоменструального синдрома и аменореи, в зависимости от тяжести заболевания.

К сожалению, в последние годы почти нет работ, посвященных глубокому изучению патогенеза, эндокринных нарушений при этой патологии, мало освещены нарушения репродуктивной функции как последствия этого синдрома.

Клиника. Клиническая картина этого синдрома несколько совпадает с клиникой гипофизарной кахексии, т.е. болезни Симмондса. М.Я.Брейтман (1949) так описывает сходство между синдромом анорексии и болезнью Симмондса: в обоих случаях кахексия — у 65—75% больных со средней потерей массы тела около 17—18 кг, снижение основного обмена — у 29—33%; астения — у 55-90%; желудочно-кишечные явления — у 54—65%; брадикардия — у 21-31%; отеки — у 12—18%. Отличие синдрома: отсутствие гипофизарной патологии, развитие синдрома в 16—23-летнем возрасте и отсутствие летального исхода.

Синдром проявляется у девушек со сниженной массой тела, с энтероптозом, с поздней менархе, у них отмечается боязнь половой жизни, навязчивые мысли, нарушение психики (истерия). Вначале больные постепенно привыкают к голоду, далее развивается действительная анорексия с тяжелой клиникой: исчезает аппетит, появляются рвота, истощение, гипотермия, гипотония, брадикардия, акроцианоз, сухость кожи, атония желудка, анацидный гастрит, запоры, возможны кожные трофические расстройства.

В настоящее время встречаются так называемые скрытые формы этого синдрома у девушек, стремящихся к изменению своей фигуры, применяющих различные диеты, лекарственные препараты для подавления аппетита, а также у девушек, принимающих наркотики.

Объективный статус: кахексия, прогерия (выдвинутый вперед подбородок), но нерезко выраженная. Молочные железы атрофируются, живот мягкий, втянутый. Важным признаком, отличающим синдром от болезни Симмондса, является то, что волосы на лобке и в подмышечной области не выпадают полностью. Часто наблюдается лануго по всему телу, особенно по разгибательной стороне конечностей. Пульс редкий, гипотония. При УЗ-исследовании в половом аппарате выявляются гипотрофические изменения матки и яичников. УЗ-исследование целесообразно проводить вагинальным датчиком, способствующим более детальному представлению о состоятельности фолликулярного аппарата яичников. При необходимости использовать и цветное картирование изображения с целью выяснения сосудистой состоятельности тека-ткани. Тщательное изучение состояния яичников будет способствовать решению вопроса о возможности гормональной стимуляции яичников.

На ЭКГ — снижение вольтажа и неспецифические изменения зубца *T*, указывающие на дистрофические изменения миокарда.

Несмотря на резкое нарушение физического состояния, психика больных не нарушается, они сохраняют и физическую активность.

Данные лабораторных исследований. Картина крови — гипохромная анемия, лейкопения, гипогликемия, снижение содержания хлоридов натрия и калия вследствие повторных рвот.

Снижен уровень половых гормонов (эстрогенов, прогестерона) и ЛГ, повышен показатель ФСГ и эндорфинов.

Диагностика. Решающую роль в диагностике имеют анамнез, данные краниографии, МРТ и результаты лабораторных исследований. В общем анамнезе необходимо выяснить возможные варианты патогенеза данного синдрома. В гинекологическом анамнезе — характер нарушения менструальной функции, исключить гипоменструацию, аменорею (вторичную), бесплодие, синдром истощения яичников. Обратит внимание на возраст больных — 16—23 года (в отличие от болезни Симмондса).

В общем статусе следует установить степень истощения организма (потеря первоначальной массы тела). Оценить результаты исследова-

ния гормонов, данные УЗИ половых органов (состояние фолликулярного аппарата) и данные лучевых методов исследования черепа.

М.В.Коркина (1986) выделяет несколько периодов развития синдрома: инициальный (первый период); аноректический (второй); кахектический (третий) и этап редукции нервной анорексии (четвертый).

Первый, инициальный, период охватывает формирование дисформации (недовольство внешностью, стремление к коррекции своего недостатка).

Второй, аноректический, период заканчивается похуданием на 20—50% от исходной массы тела. На этом этапе происходят вторичные соматические нарушения и изменения в эндокринной системе. Больные в этот период диссимулируют свое заболевание, утверждая, что у них нет аппетита. Они ограничивают себя в приеме пищи, подвергают интенсивной физической нагрузке. 50—60% больных не выдерживают чувства голода, но после еды вызывают рвоту.

Третий, кахектический, период. Наступает потеря массы тела до 50%. В этой стадии больные полностью утрачивают критическое отношение к своему здоровью.

Четвертый период — период редукции нервной анорексии.

В процессе системного полноценного лечения больные излечиваются с восстановлением соматического и нейроэндокринного статуса. У некоторых больных с тяжелой формой кахексии могут остаться непоправимые последствия в виде нарушения менструальной либо репродуктивной функции.

Лечение целесообразно проводить в условиях стационара и не начинать с гормональной стимуляции яичников.

1. Постельный или полупостельный режим, доверительные отношения между врачом и пациенткой.
2. Сердечно-сосудистые препараты седативного характера.
3. Витаминотерапия (А, В, С).
4. Актовегин внутримышечно.
5. Питание — высококалорийное, жидкое, дробное - 6 раз в день.
6. Психотерапия, электроаналгезия.
7. Нейротропные препараты (галопиридин и др.).
8. Анаболические стероидные препараты.
9. Наком — 1/6 часть табл. для нормализации нейротрансмиттерного звена.

Составлению плана лечения должна предшествовать консультация больной терапевтом, невропатологом и психопатологом.

После улучшения общего состояния, увеличения массы тела проводится гормональная терапия с учетом уровня гормонов (эстрогены, ФСГ) и данных УЗ-исследования половых органов.

При низком уровне эстрогенов и несостоятельности фолликулярного аппарата (по данным УЗИ) целесообразно начинать лечение с малых доз эстрогенов — микрофоллин-форте по 0,02 или 0,01 мг

в течение 1—2 мес. под контролем УЗ-исследования. Затем — циклическая гормонотерапия: микрофоллин — 0,02 или 0,05 мг 25 дней и дополнительно — оргаметрил с 14-го (5—10 мг) по 25-й день цикла; с 16-го по 25-й день — норколут по 1 табл. в день, либо дюфастон с 11-го по 25-й день цикла, либо утрожестан (натуральный прогестерон) с 17-го по 25-й день цикла по 1 капсуле утром и 2 вечером (вагинально). После появления менструальноподобных выделений необходимо вновь повторить лечение, 2—3 цикла.

Дополнительно к циклической терапии: витамин *E* в 1-й и аскорбиновую кислоту во 2-й фазе цикла; интраназальный электрофорез витамина *B1* поочередно с аскорбиновой кислотой.

При появлении болевых симптомов в период менструации (дисменорея), вследствие гипопластических процессов в матке мы рекомендуем пациенткам, живущих половой жизнью, фонофорез витамина *E* интравагинально по 300 мг 10 сеансов. Витамин *E* — мощный антиоксидант и, кроме того, участвует в стероидогенезе и регуляции менструального цикла, предотвращает болевой симптом.

Гормонотерапию необходимо проводить под контролем тестов функциональной диагностики, гормональной кольпоцитологии, УЗИ, исследования уровня эстрогенов, прогестерона и базальной температуры.

Дифференциальная диагностика. Синдром нервной анорексии необходимо дифференцировать от болезни Симмондса, невроза, шизофрении, аноректического синдрома и депрессии.

Болезнь Симмондса — пангипопитуитаризм, или диэнцефально-гипофизарная кахексия. Это прогрессирующая кахексия с одновременной булимией. Характеризуется выпадением или снижением функции гипоталамо-гипофизарной системы с исключением гонадотропной, кортикотропной, тиреотропной функции гипофиза со вторичной гипофункцией периферических эндокринных желез (половых желез, коры надпочечников, щитовидной железы).

Этиология болезни Симмондса — поражение гипоталамо-гипофизарной области инфекцией (сепсис, энцефалит, туберкулез), опухолью, саркоидозом, травмой или сосудистой патологией.

При болезни Симмондса характерным является прогрессирующее снижение массы тела вплоть до кахексии, полное исчезновение жировой ткани, атрофия мышц, слабость, адинамия, апатия, часто булимия. В костной ткани — явления остеопороза; повышен основной обмен веществ.

В числе эндокринных нарушений:

- а) гипофункция щитовидной железы (сухость, дряблость, бледность кожных покровов, сонливость, запоры, выпадение волос на голове, в области лобка, в подмышечных впадинах, выпадение бровей, ломкость ногтей);
- б) гипофункция коры надпочечников (адинамия, склонность к гипогликемии, диспептические нарушения);

в) гипофункция гонадотропной функции гипофиза (аменорея или гипоменорея, гипоплазия половых органов и молочных желез).

В диагностике болезни Симмондса помогает выявление инфекционного процесса в гипоталамо-гипофизарной области, психоневрологических и эндокринных нарушений, опухолей гипофиза (краниография, МРТ головного мозга).

Ввиду сложности дифференциации от анорексии невроза и болезни Симмондса, шизофрении с аноректическим синдромом в определении диагноза необходимо участие гинеколога-эндокринолога, невропатолога и психиатра.

2.17. Аденогенитальный синдром, или вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников

В литературе имеются различные названия этого синдрома: «врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников» (ВГКН), «врожденный аденогенитальный синдром», «ложный женский гермафродитизм», «ложный гермафродитизм», «врожденная дисфункция коры надпочечников» и др. Природа заболевания и патогенетическая терапия впервые были описаны L. Wilkins et al. (1950). Считалось доказанным, что при этом заболевании нарушен синтез кортизола в надпочечниках (Старкова Н.Г., 1983; Натаров В.В. и др., 1987; Тумилович Л.Г., 1987; Тюльпаков Л.Н., 1999, и др.). Среди женщин с вирилизацией данная форма синдрома встречается примерно в 9% случаев, неклассическая форма недостаточности 3-гидроксистероиддегидрогеназы — в 17%, недостаточность 11-гидроксилазы — в 6,5% (Власенко А.А., 2002). При дефиците фермента С-11-гидроксилазы происходит накопление в надпочечниках 17-а-гидроксипрогестерона, который преобразуется в 17-КС, андростендиол, дегидроэпиандростерон. Следовательно, в организме происходит накопление активных андрогенов.

При дефиците С-21-гидроксилазы происходит торможение образования не только кортизола, но и кортикостерона и альдостерона, и при этом увеличивается количество дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидным действием. В тяжелых случаях возможен дефицит и двух ферментов. Общим для всех форм АГС является нарушение синтеза кортизола, регулирующего секрецию АКГТ по принципу механизма обратной связи (Серов В.Н. и др., 1995). Известно, что снижение содержания кортизола в крови способствует усиленному выделению гипофизом АКГТ, что ведет к гиперфункции коры надпочечников с гиперплазией ее. Все это, с одной стороны, приводит к увеличению синтеза стероидных предшественников андрогенов и избыточному количеству 17-оксипрогестерона, с другой — вызывает торможение выработки гонадотропинов с последующим снижением количества половых гормонов. Не исключается и непосредственное воздействие андроген-

нов на стероидогенез в яичниках. Вследствие всего этого происходит развитие девочки по изосексуальному типу.

Таким образом, вирилизация зависит от периода воздействия андрогенов, степени дефицита ферментов и характера их. Клиника может проявляться в диапазоне от гирсутизма до ярко выраженной гиперсексуальности.

Данный синдром и симптоматика вирилизации в зависимости от этиологии и патогенеза, периода проявления и клинико-лабораторных данных разделяются на следующие формы:

- врожденный аденогенитальный синдром;
- приобретенный аденогенитальный синдром;
- трансплацентарная вирилизация;
- гирсутизм и вирилизм функционального генеза.

Врожденный аденогенитальный синдром, или вирилизующая гиперплазия коры надпочечников (ВГКН)

Врожденный аденогенитальный синдром встречается в пропорции 1:5000-7000 родов. Характеризуются нарушением функции коры надпочечников с последующим расстройством полового развития и половой функции.

Этиология и патогенез. Данный синдром является генетически обусловленным заболеванием. При этом вследствие дефицита кортизола происходит повышенное выделение аденогипофизом АКТГ, вызывающего стимуляцию коры надпочечников с повышением секреции андрогенов.

Нарушение процесса биосинтеза кортикостероидов начинается во внутриутробной жизни плода, клиническая картина формируется в зависимости от степени генетического дефекта ферментативной системы.

А.Н.Тюльпаков (1999) приводит 5 вариантов развития врожденной дисфункции коры надпочечников (ДКН) в зависимости от характера дефицита ферментативной системы:

- дефицит STAR-протеина (липидная гиперплазия надпочечников); описан как синдром Прабера;
- дефицит 3 α -HSD;
- дефицит CVH17 (P450c17, 17- α -гидроксилаза) - синдром Беглиера;
- дефицит CVH21 (P450c17, 21-гидроксилаза);
- дефицит CVH11 (P450c11, 11- β -гидроксилаза).

1. **Дефицит STAR-протеина** (липидная гиперплазия надпочечников). В литературе описано около 100 случаев данного заболевания. В основе его лежит дефект стероидогенного активного регуляторного протеина (*STAR-protein*) — белка, осуществляющего перенос холестерина с наружной на внутреннюю мембрану митохондрия, где и происходит первый этап синтеза. Ген, кодирующий STAR-протеин, картирован на коротком плече хромосомы 8 (8p11,2). Дефект

STAR-протеина приводит к тотальному нарушению синтеза всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в гонадах. У девочек вследствие нарушения синтеза тестостерона (Т) формирование наружных и внутренних гениталий не нарушается, а у мальчиков не происходит маскулинизации наружных гениталий.

2. *Дефицит 3 α -HSD*. Данный дефицит связан с дефектами гена HSD3B2B. Недостаточность 3 α -HSD приводит к нарушению синтеза всех классов стероидов в надпочечниках и гонадах. В избытке секретируется дегидроэпиандростерон (ДЭА), который обладает слабой андрогенной активностью. Суммарное количество андрогенов при этом недостаточно для адекватной маскулинизации наружных гениталий у плода с генетически мужским полом, но является избыточным для плода женского пола и приводит к внутриутробной вирилизации девочек. Описано в литературе более 50 случаев дефицита 3 α -HSD (Тюльпаков А.Н., 1999).

3. *Дефицит CYP17*. Данный фермент экспрессирован как в надпочечниках, так и в гонадах и катализируется ДЭА и А (андроген). Ген, кодируемый CYP17, расположен на длинном плече хромосомы 10 (10q24-q25). Явных симптомов надпочечниковой недостаточности при недостаточности данного фермента обычно не отмечается, что объясняется избытком кортикостерона. Снижение активности этого фермента также ведет к нарушению синтеза половых стероидов в надпочечниках и гонадах. В результате этого у плода с генетически женским полом формирование наружных и внутренних половых органов не нарушено, гипофункция яичников появляется только в пубертатном возрасте. В литературе описано около 130 случаев подобного заболевания.

4. *Дефицит CYP21*. При дефиците данного фермента нарушен синтез глюкокортикоидов (ГК) и минералокортикоидов (МК) в коре надпочечников. Дефицит кортизола приводит к АКТГ-опосредованному повышению активности интактных этапов стероидогенеза и, как следствие, — избыточной продукции субстанций, для синтеза которых не нужно 21-гидроксилирование, преимущественно 17-гидроксипрогестерона, являющегося субстратом для синтеза андрогена и тестостерона (Тюльпаков А.Н., 1999). Автор считает, что избыточная секреция андрогенов надпочечниками плода с генетически женским полом ведет к вирилизации наружных половых органов. Причем степень вирилизации может варьировать от умеренно выраженной клиторомегалии (стадия I по Праберу) до полного сращения больших половых губ и формирования пениальной уретры (стадия V по Праберу). Внутренние половые органы у девочек при этом не изменены. Клинически принято выделять две основные формы дефицита фермента CYP21: сольтеряющую и простую вирильную форму.

5. *Дефицит CYP11B1*. При дефиците этого фермента нарушен синтез кортизола, что приводит к стимуляции секреции АКТГ и из-

быточной продукции предшественников, образующихся проксимально к данному этапу стероидогенеза. Избыток дезоксикортикостерона ведет к задержке натрия, повышению артериального давления и подавлению активности ренин-ангиотензиновой системы. Кроме того, при недостаточности этого фермента происходит накопление предшественников андрогенов, и это является причиной развития ложного женского гермафродитизма и преждевременного полового развития надпочечникового генеза. Данный фермент кодируется геном, располагающимся на длинном плече хромосомы 8 (8q21-q22). Данное заболевание в популяции наблюдается приблизительно в соотношении 1:100 000 (табл. 19).

Таблица 19
Клиника, диагностика и лечение врожденной дисфункции коры надпочечников (Тюльпаков А.Н., 1999)

Форма	Клиника	Лабораторные данные	Лечение
1	2	3	4
Дефицит STAR-протеина	Сольтеряющий синдром. Гипогонадизм	Низкие (неопределяемые) уровни всех стероидных гормонов (как базальные, так и на стимуляцию АКТГ). Отсутствие или снижение ответа на чХГ у генетических мужчин. ↑ АКТГ. ↑ Активность ренина в плазме	Заместительная терапия ГК и МК. Заместительная терапия эстрогенами после 12 лет. Гонадэктомия у генетических мужчин
Дефицит 3PHSD	Классическая форма: сольтеряющий синдром (у большинства больных). Ложный мужской и ложный женский гермафродитизм. Неклассическая форма: преждевременное адренархе, дисменорея, гирсутизм, акне, infertility	↑ Базальный и АКТГ-стимулированные Д5 стероиды (прегненолон, дегидроэпиандростерон). 17-ОН-прегненолон. ↑ Д5/Д4 стероиды. Подавление повышенного уровня надпочечниковых стероидов при лечении глюкокортикоидами. ↑ АКТГ. ↑ Активность ренина в плазме	Заместительная терапия ГК и МК. Хирургическая пластика наружных гениталий и при необходимости заместительная терапия половыми стероидами в соответствии с выбранным паспортным полом

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4
Дефицит CYP21	Классическая форма: сольтеряющий синдром (у большинства больных). Ложный женский гермафродитизм. Пре- и постнатальная вирилизация. Неклассическая форма: преждевременное адренархе, дисменорея, гирсутизм, акне, infertility	↑ Базальный и АКТГ-стимулированный 17-ОН- прогестерон. ↑ Андрогены в сыворотке и 17-КС в моче. Подавление повышенного уровня надпочечниковых стероидов при лечении глюкокортикоидами. ↑ АКТГ. ↑ Активность ренина в плазме	Заместительная терапия ГК и МК. Клиторопластика и вагинопластика у генетических женщин
Дефицит CYP11B	Классическая форма: ложный женский гермафродитизм. Пре- и постнатальная вирилизация. Артериальная гипертензия. Неклассическая форма: преждевременное адренархе, дисменорея, гирсутизм, акне, infertility	↑ Базальный и АКТГ-стимулированные 11-дезоксикортизол и дезоксикортикостерон. ↑ Андрогены в сыворотке и 17-КС и тетрагидростероиды в моче. Подавление повышенного уровня надпочечниковых стероидов при лечении глюкокортикоидами. ↑ АКТГ. ↑ Активность ренина в плазме, гипокалиемия	Заместительная терапия ГК. Клиторопластика и вагинопластика у генетических женщин
Дефицит CYP17	Половой инфантилизм. Артериальная гипертензия	↑ Базальный и АКТГ-стимулированные дезоксикортикостерон, кортикостерон, 18-ОН-дезоксикортикостерон и 18-ОН-кортикостерон. ↑ Базальный и АКТГ-стимулированные 17-а-гидроксигликированные стероиды. Сниженный ответ на чХГ у генетических мужчин. Подавление повышенного уровня надпочечниковых стероидов при лечении глюкокортикоидами. ↑ АКТГ. ↑ Активность ренина в плазме, гипокалиемия	У генетических мужчин хирургическая пластика наружных гениталий и заместительная терапия половыми стероидами в соответствии с выбранным паспортным полом (в большинстве случаев женского пола). Заместительная терапия эстрогенами у генетических женщин

Врожденный аденогенитальный синдром в зависимости от этиологии, характера дефицита ферментов, клинико-лабораторных данных имеет три формы:

- 1) интранатальная врожденная форма АГС;
- 2) препубертатная вирилизующая форма АГС;
- 3) постпубертатная вирилизующая форма АГС.

Интранатальная врожденная форма АГС. Клинически выявляется с момента рождения девочки в виде нарушений дифференцировки наружных половых органов. Степень этих нарушений зависит от длительности воздействия андрогенов в период внутриутробного развития. При значительном дефиците фермента С-21-гидроксилазы уже при 13—14-недельном сроке беременности половой бугорок, из которого образуется клитор, превращается в орган, напоминающий половой член, нижняя треть влагалища и уретры не достигает максимального развития, т.е. остается сохраненным уrogenитальный синус, что проявляется картиной женского псевдогермафродитизма. В случае небольшого дефицита данного фермента плод подвергается андрогенному воздействию в конце II или III триместра, и заболевание проявляется гипертрофией клитора, высокой промежностью, некоторым дефектом развития половых губ (утолщение их, гиперпигментация), уrogenитальный синус отсутствует.

Кроме интранатальной врожденной вирилизующей формы АГС наблюдается, хотя и очень редко, сольтеряющая и гипертензивная формы врожденного АГС, которые развиваются в следующих случаях: при дефекте фермента 20-, 22-десмолазы. При этом нарушается синтез стероидных гормонов и холестерина, происходит переход в активные стероиды: альдостерон, кортизол и андрогены. Все это приводит к синдрому потери соли. При сольтеряющей форме у детей наряду с псевдогермафродитизмом, гирсутизмом появляются выраженные изменения минерального обмена.

Клиническое проявление этого синдрома описано Дебре—Фибигером — дискортицизм у грудных детей с врожденной гиперплазией надпочечников и псевдопилороспазмом. Отмечается недостаточный прирост массы тела в первые недели, прогрессирующая апатия и гипотония, срыгивание или рвота, нередко спастическая и неукротимая (псевдопилороспазм), признаки обезвоживания; хорошо видна перистальтика желудка; учащенный стул; периодически развивается коллаптоидное состояние без видимой внешней причины, которое длится от нескольких минут до получаса и нередко заканчивается летально. Часто наблюдается сильная пигментация кожи; у девочек нередко признаки ложного гермафродитизма, у мальчиков — гипоспадия, гипохлоремия, гипонатриемия, гиперкалиемия, гипохлоремическая азотемия, гиперхлорурия и резкое повышение количества 17-кетостероидов в моче (Лазовский И.Р., 1981).

При дефиците фермента 11-в-гидроксилазы происходит увеличение количества 11-дезоксикортикостерона, вызывающее задержку

натрия и хлоридов. В этом случае у детей наряду с вирилизацией отмечаются повышение артериального давления, нарушение общего гомеостаза, ацидоз. Эту форму врожденной вирилизации ряд авторов называют гипертензивной формой АГС.

При дефиците фермента 18-оксидазы вследствие низкого уровня альдостерона развивается тяжелая клиника врожденной вирилизующей формы АГС с летальным исходом в раннем детстве.

Препубертатная вирилизующая форма АГС. Данная форма развивается при умеренном дефиците фермента 21-гидроксилазы, дети обычно выживают, так как клиника вирилизации бывает связана только с воздействием надпочечниковых андрогенов без заметных проявлений глюкокортикоидной и минералокортикоидной недостаточности надпочечников.

После рождения девочка подвергается продолжающемуся воздействию андрогенов. Наряду с анаболическим их действием они оказывают вирилизующее влияние на развитие девочки. Костный скелет приобретает мужской тип, развивается мышечная система, плечи становятся широкими, с 2—3- и до 6—7-летнего возраста идет усиленный процесс преждевременного созревания и развития девочки по гетеросексуальному типу. Изменяется тембр голоса, прогрессирует оволосение. После 10-летнего возраста этот процесс внезапно приостанавливается, происходит окостенение эпифиза длинных трубчатых костей, и рентгенологически костный возраст опережает паспортный на 10 и более лет. К периоду менархе (к 12—14 годам) появляются вторичные мужские признаки: гирсутизм по андроидному типу, рост 150—155 см, конечности короткие, толстые, узкий таз, широкие плечи, хорошее физическое развитие. Молочные железы плоские, менструация отсутствует, возможно ожирение по кушингоидному типу. Кожа «жирная», с угрями на лбу, на спине. *Гей нитальный статус:* малые половые губы в виде нежных пигментированных складок, большие — гипертрофированные, отечные, кожа на них складчатая, напоминает кожу мошонки, скротолабиальные складки срастаются, клитор гипертрофируется, достигает длины до 6 и более сантиметров с выраженной головкой, способен к эрекции. Матка недоразвита, маленькая. Своды конусовидные, яичники маленькие. Кариотип 46XX, половой хроматин в пределах нормы. У этих девочек появляются элементы психической маскулинизации, они предпочитают мальчишеские игры. Характер менструации — первичная аменорея, либо поздняя менархе с гипоменструальным синдромом, либо вторичная аменорея. Наряду с вирилизацией развиваются слабость, мышечные боли, снижение артериального давления, пигментация кожных покровов. При незначительном дефиците фермента 21-гидроксилазы отмечается так называемая «мягкая форма», или поздняя форма ВГКН (Латыпова Н.Х., 2000).

Для подтверждения клинического диагноза рекомендуется проведение исследования функции коры надпочечников и половых

органов. При этой форме АГС количество 17-КС возрастает в 5—10 раз по сравнению с возрастной нормой, аналогичным образом изменяется и уровень прегнандиола в моче.

При рентгенологическом обследовании, УЗИ-исследованиях и МРТ: размеры надпочечников увеличены, матка и яичники гипопластичны.

Постпубертатная вирилизующая форма АГС. Эта форма развивается при незначительном или неполном дефекте ферментов С-11, С-21-гидроксилазы, обеспечивающих выработку кортизола надпочечниками. В результате недостаточности кортизола уменьшается тормозящее действие его на АКТГ гипофиза и происходит стимуляция выработки этого гормона с последующей гиперплазией коры надпочечников с усиленным выделением андрогенов (тестостерона, ДЭА, андростендиола и предшественников кортизола). Клиника проявляется только в период полового созревания, с 12—14-летнего возраста. В детстве девочка растет нормально. А.А. Власенко (2002) постпубертатный аденогенитальный синдром относит к неклассической форме недостаточности ферментов стероидогенеза (3- β -гидроксиesteroиддегидрогеназы, 21-гидроксилазы и 11- β -гидроксилазы). Заболевание сопровождается значительным напряжением всех регуляторных механизмов и проявляется неполноценностью различных систем, в том числе генетической ферментативной недостаточностью стероидогенеза (Натаров В.В. и др., 1987). Клинический полиморфизм этой формы АГС был изучен И.Г. Дзенис и соавт. (1990) с выяснением положительных и отрицательных ассоциаций антигенов НЛА с мутантным геном классической недостаточности 21-ОН.

Постпубертатная форма АГС начинается с проявления гирсутизма по андроидному типу. Менархе с 11—12-летнего возраста, менструации нерегулярные по типу гипоменореи, а в дальнейшем наступает аменорея. Бесплодие первичное. Тембр голоса остается обычным. В *объективном статусе* выявляется андроидный тип телосложения: широкий плечевой пояс, таз сужен, недоразвитие молочных желез, небольшая гипертрофия клитора, гипоплазия матки и увеличение яичников, однако их размеры не достигают размеров, характерных для синдрома поликистозных яичников, и они мягковаты. Все эти данные генитального статуса подтверждаются на ППГ или при УЗИ. При обследовании надпочечников определяется лишь их умеренная гиперплазия. При определении яичниково-маточного индекса по методу *Borghini et Dalla Palma* выявляется следующее: при уменьшенных размерах матки он увеличивается, т.е. размеры матки маленькие, а яичники нормальных или увеличенных размеров.

Гормональные изменения функции коры надпочечников проявляются в следующем: экскреция 17-КС несколько повышена, преобладают фракции андростерона, ДЭА, уровень 17-ОКС в пределах нормы, что свидетельствует о неполном истощении резервов глюкокортикоидной функции коры надпочечников. Для дифференциальной диагностики проводятся большой и малый тесты подавления

функции коры надпочечников глюкокортикоидами (дексаметазоном), при этом происходит выраженное торможение выделения АКТГ и также снижается экскреция 17-КС. Кроме того, снижается и выделение андростерона, ДЭА и прегнандиола.

Выраженность андрогенизации при данной форме АГС не всегда соответствует экскреции 17-КС, а зависит от уровня тестостерона в крови и избыточного количества метаболитов 17-оксипрогестерона. В.В.Натаров и соавт. (1987) рекомендуют определение показателей этих гормонов. Количество стероидных гормонов яичников, в частности эстрогенов, при этом синдроме увеличено, но преобладают малоактивные фракции — эстрон и эстриол.

Е.В.Уварова (2002) считает, что основные источники продукции тестостерона (60%) у женщин находятся вне яичников и надпочечников — в печени, строме подкожной жировой клетчатки и волосяных фолликулах. При помощи фермента 17- β -гидроксистероиддегидрогеназы (17-HSD) андрогены в строме жировой ткани и в волосяных луковицах превращаются в тестостерон. В процесс вовлекаются в основном гормонозависимые волосяные фолликулы, расположенные на лобке, внутренней поверхности бедер, в подмышечных областях, на животе, груди и лице.

Для окончательного диагноза рекомендуется следующее обследование:

1. *Исследование полового хроматина* — при рождении ребенка с интерсексуальным строением наружных гениталий и при отсутствии пальпируемых яичек.

Хромосомный анализ выявляет кариотип 46XX, проба Барра положительная, в ядрах гранулоцитов обнаруживаются барабанные палочки.

2. *Исследование уровня 17-КС или 17-оксипрогестерона, тестостерона в крови.* Обычно уровень их при этой патологии превышает норму в 5—10 раз. Исследование 17-ОКС при этой форме АГС не имеет особого значения.

3. *Проба с дексаметазоном.* Проба считается положительной при снижении 17-КС на 50%.

4. *Рентгенологические, УЗ- и МР-исследования.* При рентгенографии костей кисти с лучезапястными суставами выявляется значительное опережение костного возраста по сравнению с паспортным; при рентгенографии органов грудной клетки — преждевременное обызвествление реберных хрящей, склонность к уплотнению костной ткани, а иногда отложение кальция в сухожилиях мышц и ушных раковинах. При обследовании надпочечников выявляется их гиперплазия. При пневмопельвиографии, УЗ-исследовании половых органов необходимо исключить андробластому.

Дифференциальный диагноз. Для окончательного установления диагноза ВДКН его необходимо дифференцировать от первичного ПКЯ, опухоли яичников с вирилизирующим эффектом, опухоли

надпочечников, вирильного синдрома надпочечникового и гипоталамического генеза, идиопатического гирсутизма.

- Для *первичного ПКЯ* и *постпубертатной формы аденогенитального синдрома* общим является двустороннее увеличение яичников. Однако при АТС увеличение их чаще ассиметрично, капсула не столь увеличена, как при ПКЯ, о чем свидетельствует просвечивание множественных фолликулярных кист. Надпочечники при АТС гиперплазированы, а при ПКЯ они нормальной структуры. Для дифференциальной диагностики решающими являются **гормональные пробы**.

1. Проба с *АКТГ*. При вирильном синдроме надпочечникового генеза после введения АКТГ (25-40 ед. внутримышечно 1—2 дня) количество 17-КС увеличивается в 3 раза и более, а 17-ОКС — незначительно. При синдроме ПКЯ изменений в экскреции 17-КС и 17-ОКС обычно не происходит либо незначительно повышается количество 17-КС.

2. Проба с *ХТ*. При надпочечниковом генезе вирильного синдрома после введения ХТ (1500 ед. внутримышечно в течение 5 дней) увеличения уровня 17-КС не наблюдается; при яичниковом генезе — экскреция 17-КС увеличивается на 30—50%.

3. Проба с *дексаметазоном*. При вирильном синдроме надпочечникового генеза высокое содержание 17-КС нормализуется, проба считается положительной, если количество 17-КС уменьшается на 50%. Такое снижение количества 17-КС объясняется подавлением секреции АКТГ гипофизом вследствие введения кортизола, что, в свою очередь, приводит к уменьшению выделения андрогенов корой надпочечников.

- *Адробластома с вирилизирующим эффектом*. Характерным является сначала проявление клиники дефеминизации с последующей вирилизацией. При УЗ-исследовании выявляется одностороннее увеличение яичников. При кольпоцитологии — андрогенный тип мазка. Количество 17-КС повышено, но меньше, чем при АТС, 17-ОКС в пределах нормы, ДЭА — повышено.
- *Опухоль надпочечников (адренобластома)*. Типичным является быстрое развитие вирильного синдрома — маскулинизация и дефеминизация у женщин с нормально протекающей менструацией (оволосение, развитие мышц, изменение голоса, далее развитие гипоменструального синдрома, аменореи). Вследствие накопления андрогенов, вызывающих снижение количества ФСГ с последующим подавлением половых гормонов, происходят атрофические изменения матки, яичников. При обследовании выявляется опухоль надпочечников. Экскреция 17-КС резко повышена, достигает 100—250 мг и более за счет дегидроэпиандростерона. Гормональные пробы с АКТГ, преднизолоном и другими гормонами отрицательны, так как

опухоль надпочечников действует автономно и выходит из-под контроля гипофиза.

Лечение врожденного адреногенитального синдрома. Для патогенетической терапии рекомендуются глюкокортикоидные препараты: дексаметазон, преднизолон, дезоксикортикостеронацетат (ДОКСА). При приеме этих препаратов восстанавливается обратная связь между гипофизом и надпочечниками, и тем самым тормозится усиленная секреция АКТГ гипофизом, что, в свою очередь, ведет к угнетению выделения андрогенов корой надпочечников. Вначале рекомендуется назначать большие дозы, а затем переводить на малые под контролем исследования гормонов (17-КС, 17-ОКС, 17-оксипрогестерона в крови). Уровень кортизола у детей независимо от возраста и пола составляет $(12,0 \pm 3,0)$ мг на 1 м^2 поверхности тела в сутки. Более целесообразным для контроля эффективности лечения является исследование прегнандиола (уровень его должен быть не ниже 3000 мкг) и прегнантриола (уровень его должен быть выше 100 мкг). Лечение рекомендуется начинать как можно раньше.

Лечение проводится в течение всей жизни. Дозы препаратов зависят от возраста, формы проявления АТС. Поддерживающая доза глюкокортикоидов при перерасчете на гидрокортизон составляет $10\text{—}20 \text{ мг/м}^2$ поверхности тела в сутки. Доза гидрокортизона распределяется поровну на 3 приема через каждые 8 часов. Преднизолон рекомендуется по $2,5\text{—}5 \text{ мг/м}^2$ поверхности тела; 2 раза в день. Доза 9-а-флуорокортизола составляет $0,05\text{—}0,15 \text{ мг/сут.}$ (на 2 приема). В раннем возрасте рекомендуется применять таблетированный гидрокортизон (кортеф — естественный глюкокортикон О). В процессе лечения дополнительно необходим контроль за электролитами крови, артериальным давлением, массой тела, ростом.

При стрессовых ситуациях, заболеваниях (травма, инфекция, операция и др.) дозу глюкокортикоидов повышают в 2-3 раза, рекомендуется вводить препарат внутримышечно (кортизона ацетат) или внутривенно (гидрокортизон или преднизолон). Детям с проявлением синдрома потери соли рекомендуется назначение кортизола и солевых препаратов. Кортизол с дополнительным приемом соли способствует компенсации не только недостаточности глюкокортикоидов, но и дефицита минералокортикоидов. При отсутствии эффекта клинического лечения болезни дополнительно назначают препараты минералокортикоидного действия - дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА), фторгидрокортизон, флориднеф. Рекомендуется суточную дозу 100 мкг назначать в сочетании с $10\text{—}37,5 \text{ мг}$ кортизола. При выраженном обезвоживании, рвоте, гипогликемии и других проявлениях детям с синдромом потери соли необходимы внутривенное введение $15\text{—}30 \text{ мг}$ гидрокортизона-гемисукцината и капельное введение 5% раствора глюкозы до 1000 мл в сутки с добавлением 15 мл 20% раствора поваренной соли и подкожное введение 2 мг дезоксикортикостерона. После

выведения больных из тяжелого состояния — внутримышечное введение кортизона ацетата, а затем прием его внутрь по 25—50 мг в сутки (Баранов В.Г., 1979).

Половое развитие девочек в процессе лечения зависит от возраста и активности терапии.

Хирургическое лечение: коррекция наружных гениталий производится через 6—12 мес. после начала лечения. Оно заключается в резекции клитора, рассечении урогенитального синуса, формировании малых половых губ.

Лечение препубертатной и постпубертатной форм АТС. Для патогенетической терапии этих форм АТС рекомендуется назначение преднизолона, дексаметазона с целью восполнения естественного дефицита глюкокортикоидов и угнетения выделения АКТГ.

Под влиянием лечения глюкокортикоидами происходит быстрая феминизация больных с женским генетическим и гонадным полом: отмечаются развитие молочных желез, матки, влагалища (через 6-12 мес. от начала лечения), появление менструации и в ряде случаев восстановление репродуктивной функции.

М.А.Крымская рекомендует назначение преднизолона по следующей схеме: в течение 1 мес. по 10 мг в день, затем по 5 мг в течение нескольких месяцев (3—4) или дексаметазон по 0,5 мг 1—2 раза в день и после этого — циклическая гормональная терапия.

После получения эффекта лечения от глюкокортикоидов и установления адаптивных доз препарата для восстановления менструальной и репродуктивной функций рекомендуется циклическая гормональная терапия. С этой целью в 1-й фазе цикла назначается преднизолон в дозе 2,5—5,0 мг в день либо дексаметазон 0,25 мг; во 2-й — дюфастон по 10 мг 2 раза с 11-го по 26-й день цикла либо утрожестан по 2—3 капсулы в день.

На фоне таких методов лечения у пациенток появляется регулярная менструация, у большинства устанавливаются овуляторные циклы и восстанавливается репродуктивная функция.

Дексаметазон относится к длительно действующим синтетическим глюкокортикоидам; он угнетает АКТГ гипофиза, не повышает артериального давления, не вызывает отеков, замедляет метаболизм глюкокортикоидов в надпочечниках (Ляшко У.Г., Иванов И.П., 1988). Дозу препарата рекомендуется подбирать после определения экскреции 17-КС на 22—23-й дни цикла. С учетом циклической секреции АКТГ дексаметазон назначается следующим образом: по 0,25 мг в сутки на ночь, при необходимости высоких доз прием препарата рекомендуется утром и на ночь, причем на ночь — большая доза. Эффективность лечения оценивается по восстановлению менструации, уменьшению гирсутизма и нормализации тестов Функциональной диагностики.

Профилактика. Тестирование на наличие врожденной гиперплазии коры надпочечников рекомендуется проводить у женщин

с ранним началом гирсутизма, гиперкалиемией, с наличием в семье больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников (Иванов Е.Г., 2000).

Приобретенный адреногенитальный синдром

Данный синдром возникает в период гормонального покоя или половой зрелости, чаще после менархе. Этот синдром появляется вследствие андрогенпродуцирующей опухоли коры надпочечников (аренобластомы), андробластомы яичников и опухоли гипофиза — кортикотропной аденомы гипофиза.

Аренобластома развивается из сетчатой зоны надпочечников, она чаще злокачественная.

Клиническая картина аренобластомы вследствие высокого уровня андрогенов, секретируемых опухолью, проявляется в следующем: ускоренный рост с избыточным развитием мускулатуры конечностей, оволосение андроида типа, обильное акне, голос низкий. Кроме того, наружные половые органы девочки вирилизуются - отмечается гипертрофия клитора, гипотрофия малых половых губ и матки.

При опухолях надпочечников смешанного строения (кортикоандростеромах) на фоне признаков вирилизации появляются симптомы гиперкортицизма: увеличение массы тела с кушингоидным распределением подкожного жирового слоя, цианоз, стрии, повышение артериального давления и т.д.

Диагностика. УЗ-исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, радионуклидное исследование с введением меченого холестерина. Повышенное накопление радионуклида позволяет выявить, кроме опухолей надпочечника, метастазы или эктопическое расположение опухолей из надпочечниковой ткани в широкой связке матки в ткани (Жуковский М.А., 1989).

Эти опухоли необходимо дифференцировать от врожденной дисфункции коры надпочечников путем проведения пробы с дексаметазоном. При опухоли надпочечников секреция андрогенов автономная. Проба не влияет на секрецию АКТГ, и поэтому дексаметазон не снижает экскрецию 17-КС и уровень тестостерона в крови. Необходимо отметить при опухолях коры надпочечников высокий уровень дегидроэпиандростерона. В ювенильном возрасте андростерому необходимо дифференцировать от андробластомы яичников и текаматоза. При яичниковых опухолях показатель 17-КС не достигает высоких цифр в отличие от андростеромы.

Андробластома яичника — андрогенпродуцирующая опухоль, состоящая из клеток Лейдига и Сертоли, чаще встречается в пубертатном возрасте. Клинические проявления: вирилизация менее выражена, чем при андростероме, прекращается менструация, уменьшаются молочные железы, мускулатура становится более массивной, возникает гипертрофия клитора. Опухоль секретирует в кровь главным образом тестостерон.

Диагностика: пневмопельвиография, УЗ-исследование и МРТ.

Лечение. При опухолях надпочечников рекомендуется хирургическое лечение на фоне глюкокортикоидной терапии. При наличии метастазов показаны хлоритан, ортопара - ДД, вызывающие некроз надпочечниковой ткани (Жуковский М.А., 1989). При андробластоме яичника - удаление опухоли с ревизией другого яичника.

Кортикотропная аденома гипофиза. Причиной возникновения опухолей гипофиза являются нарушения не только в гипоталамо-гипофизарной системе, но и функции периферических желез внутренней секреции — щитовидной железы, коры надпочечников, половых желез, снижение функции периферических желез или увеличение количества тропных гормонов гипофиза. Все это лишний раз подтверждает, что опухоли гипофиза являются гормонально-зависимыми, их функция не строго автономна.

Кортикотропная аденома, или базофильная аденома, с усиленным выделением АКТГ. Эта опухоль получила название болезни Иценко-Кушинга. Заболевание обусловлено нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с выраженными признаками гиперкортицизма. Происходит избыточная секреция глюкокортикоидов, преимущественно кортизола. При этой опухоли больная имеет характерный внешний вид: андроидного типа гирсутизм, лунообразное лицо, ожирение со специфическим расположением жира, атрофические полосы, нарушение менструальной и репродуктивной функций, сахарный диабет.

Болезнь Иценко—Кушинга необходимо отличать от синдрома Иценко—Кушинга — супраренометаболического, или адренометаболического синдрома.

Для установления источника выделения андрогенов необходимо использовать клинико-рентгенологические и лабораторные методы исследования: краниографию, МРТ, гинекографию, УЗИ, исследование гормонов, лапароскопию, гистологическое исследование гонад и эндометрия. При выраженных проявлениях вирилизации — обследование состояния надпочечников.

Особое место в установлении диагноза и дифференциации от других заболеваний занимает определение источника выделения андрогенов путем проведения гормональных проб — с адренокортикотропным гормоном, эстроген-гестагенными препаратами и АКТГ, глюкокортикоидами и ХГ. (Вышеуказанные гормональные пробы представлены в прил. 1.)

Трансплацентарная вирилизация

Данный синдром появляется при лечении беременных женщин андрогенами. Эти гормоны через плаценту попадают к плоду и вызывают маскулинизацию наружных половых органов. Наряду с приемом вирилизирующих гормонов вирилизацию наружных половых органов плода могут вызвать опухоли надпочечников или яичников

у беременных, продуцирующие андрогены. При трансплацентарной вирилизации отсутствуют высокие показатели 17-КС и 21-КС. Прогресса вирилизации после рождения у плода не наступает.

Лечение — ранняя пластическая операция на клиторе. Необходимо следить за психосексуальным развитием девочки.

Гирсутизм и вирилизм функционального генеза

При данном генезе АТС проявление элементов вирилизации в частности гирсутизма, себореи, угрей, происходит в основном на фоне нормальной менструальной функции, а у некоторых пациенток — и репродуктивной.

Признаки о мужествления женщин в литературе представлены различными терминами, имеющими только исторический интерес: гирсутизм, вирилизм, надпочечниково-корковый и андрогенный синдромы. В настоящее время рекомендуется называть эти состояния синдромом гирсутизма и вирилизма либо гиперандрогенным состоянием женщины, так как каждый из них имеет свою клинико-лабораторную характеристику.

С.Н.Роговская и соавт. (2002) считают, что нет еще объяснения столь высокой частоты андрогенизации в популяции женщин, особенно европейской расы. Допускается роль ухудшающейся экологической ситуации, бесконтрольного применения медицинских средств, в том числе во время беременности, инсоляции и других факторов.

Гирсутизм (лат. *hirsutus* — волосатый) и вирилизм (лат. *virilis* — мужской) имеют единую основу, так как в обоих вариантах имеет место нарушение в той или иной степени метаболизма андрогенов, но с различными клинико-анатомическими проявлениями. Кроме того, гирсутизм для женщин является серьезной косметической проблемой и источником отрицательных эмоций.

Возникновение синдрома гирсутизма и вирилизма относится к вопросам, требующим глубокого изучения, так как эти состояния охватывают ряд функциональных и патологических нарушений в организме женщины и сопровождаются нарушением менструальной и репродуктивной функций.

Гирсутизм — это избыточный рост терминальных волос с распределением по мужскому типу оволосения - чрезмерный рост волос на не характерных для женщин областях (на лице, груди, животе, вокруг сосков, в области промежности и т.д.) Волосы вырастают грубые, длинные. Гирсутизм иногда может протекать с наличием признаков вирилизма (некоторое увеличение клитора, огрубление головы, акне, себорея, алоpecia и др.).

Необходимо отличать *гирсутизм* от *гипертрихоза* — между ними существует принципиальная разница. Последний проявляется увеличением объема волос при соблюдении нормального топографического расположения их, свойственного женскому фенотипу. Гипертрихоз встречается в 30% случаев у женщин с темной пигментной окраской

кожи Е.Г.Иванов (2002) считает, что гипертрихоз — редкое заболевание связанное с побочным действием отдельных препаратов (фени-тоин пеницилламин, диазоксид, миноксидил и циклоспорин), наблюдается также у женщин с системными заболеваниями - гипотиреозом, *anorexia nervosa*, порфирией и дерматомиозитом.

Вирильный синдром — это собирательное понятие, не характеризующее нарушение функции только какой-либо определенной железы внутренней секреции, а указывающее на развитие у женщины вторичных мужских половых признаков. Вирилизм в отличие от гирсутизма проявляется андрогенным соматическим развитием с эндокринными и обменными нарушениями. Под вирильным синдромом представляется ряд патологических состояний, которые клинически проявляются следующими признаками: дефеминизацией, маскулинизацией, гипотрофией молочных желез и гениталий, акне, гипертрофией клитора, огрублением голоса, изменением телосложения (андроидно-соматическое). При вирильном синдроме особое проявление оволосения — фасциальный тип гирсутизма. Все эти клинические проявления зависят от основного процесса и длительности заболевания. Следовательно, вирильный синдром связан с различными патологическими процессами в надпочечниках, гипофизе, яичниках и может встречаться в любом возрасте. При любом из этих синдромов характерным для женщин является действие андрогенов (свободных) на кожу, ткани молочных желез, эндометрий и мозг, т.е. на ткани, где имеются рецепторы андрогенов. В зависимости от органа (яичники и надпочечники) продукция андрогенов различна. В развитии у женщин гирсутизма, жировой себореи, акне, алопеции важное значение придается биологически активным андрогенам.

Патофизиология. Ведущий фактор или процесс, ответственный за рост волос у женщин по мужскому типу, непосредственно связан с андрогенами.

Андрогены — это группа стероидных гормонов — С-19-стероидов, к которым относятся тестостерон (ТС), дегидротестостерон, андростендион (АСД), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭА-С) и андростерон. У женщин тестостерон образуется в надпочечниках и яичниках, а также на периферии в результате метаболизма стероидов и главным образом андростендиона в коже. До 97-98% циркулирующих андрогенов находятся в связи с белками плазмы (альбуминовой фракцией - 20%, глобулиновой - 1% и ТЭСГ - 78%) и лишь 2-3% из них находится в свободном состоянии - они считаются активными и способными проникать в клетку-мишень. Циркадные ритмы секреции ТС нестабильны, поэтому время забора крови для анализа несущественно.

Дегидротестостерон (ДГТС) на уровне органа-мишени в 3 раза более активен, чем ТС. 20% ДГТС образуется благодаря периферическому образованию АСД, и только небольшое количество секретируется

в надпочечниках и яичниках. АСД, ДЭА и ДЭА-С являются надпочечниковыми андрогенами под контролем АКТГ. Ввиду их циркадных колебаний рекомендуется забор крови утром в одно и то же время. Концентрация ТЭСГ у женщин выше, чем у мужчин. Тестостерон обеспечивает примерно 50% андрогенной активности плазмы крови. Дегидротестостерон, находящийся в плазме, образуется за счет преобразования андростендиона, и только небольшое количество его продуцируется в надпочечниках и яичниках.

Необходимо отметить, что в комплексировании андрогенных гормонов основную роль играет тестостерон-эстрадиол — связывающий глобулин (ТЭСГ), обладающий высоким сродством с тестостероном, 5-а-дегидротестостероном и 17-в-эстрадиолом. Этот белок выполняет транспортную, регулирующую и защитную роль — от дегенерации и выведения из организма (Резников А.Г., Варга СВ., 1988).

На биосинтез ТЭСГ в печени эстрогены и тиреоидные гормоны оказывают стимулирующее влияние, андрогены — угнетающее. В связи с этим считается, что при наличии гиперандрогенизации выявляется снижение уровня ТЭСГ в плазме крови, сопровождающееся увеличением активной фракции (свободного) тестостерона, доступного для тканей.

Кроме того, вследствие повышения уровня андрогенов происходит нарушение цикличности секреции гонадотропинов с увеличением ЛГ, который самостоятельно вызывает стимуляцию андрогенов в яичниках. Подобные «физиологические» нарушения взаимодействия андрогенов с белками плазмы объясняют проявления гирсутизма у больных с первичным ПКЯ и синдромами ЛНФ, НЛФ, гипертекозом яичников и т.д.

Следовательно, гирсутизм может быть вызван избыточной продукцией андрогенов, особенно свободного Т, вследствие снижения содержания ТЭСГ, или нарушением метаболизма их, или повышенной чувствительностью волосяных луковиц и сальных желез к андрогенным гормонам. При уменьшении ТЭСГ на 50% в плазме крови у больных гирсутизмом происходит увеличение концентрации свободного и общего Т, андростендиона, 17-ОПК. Считается, что лишь свободный Т способен, превращаясь в 5-а-ДГТС, на уровне ткани-мишени (волосяные фолликулы кожи) вызывать развитие гирсутизма.

Гирсутизм, протекающий на фоне гиперпролактинемии, объясняется изменением активности 5-а-редуктазы под влиянием пролактина, что приводит к изменению метаболизма андрогенов на периферии. Другие авторы связывают это с тем, что при гиперпролактинемии снижается уровень ТЭСГ с последующим накоплением свободного тестостерона. В.И.Грищенко и соавт. (1987) на основании своих исследований показали, что в коже женщин, страдающих гирсутизмом, независимо от клинической формы вирилизации происходит ускоренное превращение 5-а ДГТС в андростендион на

уровне ткани-мишени, а при активизации рецепторных систем происходит повышение активности и 5-а-редуктазы. Таким образом, авторы считают, что в генезе вирилизации и развитии гирсутизма значительная роль принадлежит тканевым компонентам.

А.Г.Резников, С.В.Варга (1988) механизм развития гирсутизма связывают с увеличением специфической рецепции андрогенов и снижением концентрации в коже тестостеронэстрадиолсвязывающего глобулина, что вызывает возрастание уровня свободного тестостерона, от чего, в свою очередь, зависит степень непосредственной андрогенизации организма. Избирательная способность отдельных тканей накапливать андрогены в клеточных ядрах объясняется наличием особого андрогенрецепторного механизма с наличием в них в-протеина, который имеет высокое сродство с 5-а-дегидротестостероном. Эти цитоплазматические рецепторы относятся к слабокислым белкам с изоэлектрической точкой около 6,8. Гормонорецепторный комплекс, образующийся в результате взаимодействия 5-а-дегидротестостерона со специфическим белком цитоплазмы (в-протеином), проникает в ядро клетки.

К гирсутизму и вирилизму функционального генеза относятся: идиопатический, семейно-конституциональный, надпочечниковый (адреногенитальный синдром), ятрогенный (лекарственный) и яичниковый. Последняя форма гирсутизма в основном проявляется при нейроэндокринных нарушениях (ПКЯ, гипертекоз яичников, синдром Морганьи—Стюарта—Мореля).

Классификация гирсутизма и вирилизма функционального генеза:

- идиопатический гирсутизм;
- гипоталамический гирсутизм, или вирильный синдром;
- семейно-конституциональный гирсутизм;
- гирсутизм надпочечникового генеза;
- гирсутизм яичникового генеза.

Идиопатический гирсутизм

С.Шустер (1985) идиопатический гирсутизм определяет как первичный кожный гирсутизм вследствие изменения чувствительности кожи и ее придатков к андрогенам.

J.Mowszowicz et al. (1983) идиопатический гирсутизм объясняют интенсивным метаболизмом андростендиона и тестостерона в 5-а-дегидротестостерон, 3-а- и 3-Р-андростендион в коже лобковой области и волосяных фолликулах. Подобное мнение высказывают и Л.Ю.Сергиенко и соавт. (1985).

Некоторые исследователи данную форму гирсутизма связывают с недостаточностью тестостеронэстрадиолсвязывающего глобулина, либо с повышенной выработкой тестостерона APUD-системой, либо с повышенной чувствительностью волосяных луковиц к нормальному содержанию тестостерона. Известно, что волосяной фолликул активно метаболизирует андрогены, превращая их в высокоактивную

5- α -редуктазу. При данной форме гирсутизма количество этого фермента значительно повышено. При этом если дополнительно имеется небольшое повышение в периферической крови андрогенов, в частности андростендиона, то увеличивается образование активных внутриклеточных андрогенов.

Е.Г.Иванов (2002) отмечает, что при идиопатическом гирсутизме сохранена менструация и даже овуляция, а гирсутизм при незначительном уровне андрогенов связан с повышенной активностью 5- α -редуктазы, переводящей тестостерон в его активную форму — дегидротестостерон. Свободный тестостерон является более чувствительным индикатором избытка андрогенов. Н.В.Легро и соавт. (1998) показали, что гиперандрогения в сочетании с регулярными менструациями является дополнительным семейным фенотипом родственников женщин с ПКЯ.

У ряда больных идиопатическим гирсутизмом гормональные пробы не вызывают изменений количества тестостерона.

Гипоталамический гирсутизм, или вирильный синдром

На фоне вирильной симптоматики (огрубление голоса, гипертрофия клитора, гирсутизм, акне и др.) отмечается ожирение с последующими обменными нарушениями в отличие от синдрома гирсутизма и адреногенитального синдрома (АГС).

При *геникографии, УЗИ*: яичники не увеличены, а наоборот, матка и яичники слегка уменьшены. Содержание 17-КС несколько повышено.

Для дифференциальной диагностики рекомендуется проведение пробы с инфекундином и преднизолоном. Проба основана на последовательном торможении гормонообразования в яичниках и надпочечниках. Назначается инфекундин по 2 табл. 2 раза в день в течение 10 дней. На 11-й день определяется экскреция 17-КС. С 12-го по 16-й день вводят по 20 мг преднизолона в день. На 17-й день повторно определяется количество 17-КС. Значительное снижение выделения 17-КС (40—50%) после приема инфекундина и невыраженное уменьшение после преднизолона характерно для больных с гипоталамическим генезом вирилизации.

Кроме того, «заинтересованность» гипоталамо-гипофизарной системы при этой форме гирсутизма подтверждается проявлением гиперпролактинемии. При этом наряду с повышением уровня андрогенных гормонов (тестостерон, андростендион) и пролактина отмечается понижение концентрации ТЭСГ в крови, что свидетельствует о гипоталамо-гипофизарном генезе гирсутизма.

Семейно-конституциональный гирсутизм

При этой форме заболевания основную роль играют генетические и расовые факторы, приводящие к развитию гирсутизма различной выраженности при нечетко выраженных гормональных изменениях.

Например, женщины Кавказа, Армении особенно предрасположены развитию интенсивного роста волос. Однако эти формы гирсутизм-связанные с национальными особенностями, при некоторых гормональных нарушениях могут быть причиной усугубления степени гирсутизма и проявиться в виде определенной патологии, в частности нарушением репродуктивной функции. Г.Г.Долян (1981), изучая генез гирсутизма у армянок, отметил разницу между гирсутизмом, свойственным для этой национальности, и более выраженным гирсутизмом при определенных гормональных нарушениях. Если у здоровых женщин был высокий показатель гирсутного числа ($9,46 \pm 0,66$), повышенная концентрация тестостерона [$(1071,0 \pm 70,4)$ нг/мл], повышенная чувствительность кожи к тестостерону в 58% случаев, то у женщин с гирсутным синдромом эти показатели оказались соответственно выше у 75,8% женщин. Были выявлены повышение количества пролактина, концентрации ДЭА при нормальной экскреции 17-КС, значительная отягощенность медико-генетических показателей (семейные формы заболевания и дерматоглифические показатели, характерные для наследственных заболеваний). Следовательно, все эти показатели у женщин с конституциональным гирсутизмом вызывают определенную эндокринную патологию, чаще всего с проявлением бесплодия по типу синдрома НЛФ.

Есть национальности, для которых не характерен гирсутизм даже в случаях гиперандрогении, что создает определенные сложности при выявлении патологии. К этим национальностям относятся японки, алтайки, которые мало склонны к развитию гирсутизма при андрогенпродуцирующих опухолях надпочечников и яичников (Маркова Е.А., 1989, и др.).

Следовательно, рост волос объясняется не только увеличением концентрации андрогенов, но, возможно, и отсутствием восприимчивости органов-мишеней к андростендиону, дегидроэпиандростерону, тестостерону или повышенной рецептивности волосяных луковиц к нормальному количеству андрогенов.

Все эти сведения должны быть учтены при обследовании больных с гирсутизмом или вирильным синдромом при определении диагноза и проведении комплексной патогенетической терапии основного заболевания и бесплодия.

Гирсутизм яичникового генеза

Овариальный генез гирсутизма имеет место в 50—70% случаев (Резников А.Г., Варга СВ., 1988). Авторы считают, что даже при патологии яичников основным источником андрогенов у женщин является кора надпочечников вследствие вторичного вовлечения ее в патологический процесс.

В патогенезе яичниковой гиперандрогении придают значение гиперинсулинемии (Barbieri K.L. et al., 1988). Авторы выявили у женщин с компенсаторной гиперинсулинемией повышенную стимуля-

цию андрогенов в яичниках при наличии адекватной секреторной активности ЛГ. Оказалось, что величина уровня андрогенов пропорциональна подъему уровня инсулина при сахарной нагрузке. Кроме того, у этих больных дерматологическим проявлением выраженной резистентности к инсулину являются участки пигментации кожи. Это необходимо учесть при лечении больных с подобной этиологией гирсутизма.

Особую группу гиперандрогении яичникового генеза представляют ПКЯ, гипертекоз яичников, имеющие свою определенную клинику, морфологические изменения яичников.

Гирсутизм надпочечникового генеза

Эта форма связана с гиперплазией коры надпочечников. В 95% случаев ее считают обусловленной наследственным дефицитом 11- или 21-гидроксилазы и другими причинами. При этом дефиците повышается синтез кортикостероидов, что приводит к стимуляции выделения гипофизом АКТГ, а это, в свою очередь, ведет к усиленной секреции андрогенов корой надпочечников с последующей гиперплазией ее.

Для подтверждения гирсутизма надпочечникового генеза необходимы рентгенография, УЗИ, сцинтиграфия, компьютерная или магнитно-резонансная томография.

Для установления *источника выделения* андрогенов и проведения патогенетической терапии необходимо использовать клинические, лабораторные и лучевые методы исследования: краниографию, гениографию, УЗИ, КТ и МРТ надпочечников, лапароскопию, исследование гормонов, гистологическое исследование гонад и эндометрия и др. Кроме того, особое место в определении диагноза (в том числе и дифференциального) занимают гормональные пробы и специальные методы исследования гормонов.

Гормональные пробы. Г.Г. Долян и соавт. (1988) для выяснения генеза гирсутизма рекомендуют исследование андрогенных гормонов (17-КС, ДЭА, тестостерона), прогестерона и сочетание его с подсчетом гирсутного числа по шкале Ферримана—Голявая. При исследовании тестостерона проводить параллельно исследование концентрации глобулина, связывающего стероидные гормоны (ГССГ). Известно, что биологический эффект тестостерона находится в прямой зависимости от концентрации глобулина, связывающего стероидные гормоны; только свободный тестостерон способен, превращаясь в 5-а-дегидротестостерон на уровне волосяных фолликулов кожи, вызвать развитие гирсутизма у женщин.

Е.А. Богданова и соавт. (1970) для дифференциальной диагностики генеза (яичниковый или надпочечниковый?) при выраженной форме вирилизации рекомендуют проведение пробы с преднизолоном и прогестероном. Преднизолоновая проба проводится в течение 4—5 дней (100 мг). При этом происходит подавление выделения АКТГ

с последующим уменьшением выброса надпочечниковых андрогенов. Проведение прогестероновой пробы рекомендуется в течение 6 дней, ежедневная доза — 10 мг. Эта доза направлена на торможение выделения ЛГ гипофизом, что приводит к торможению синтеза гормонов в яичниках и к уменьшению выделения метаболитов андрогенов, количество которых повышено при ПКЯ. Контролем служили показатели выведения 17-КС, ДЭА и прегнантриола после этих проб.

И.Т.Старкова (1983) для выявления гиперфункции коры надпочечников рекомендует определение показателей андростерона, этиохоланолонa наряду с исследованием 17-КС, ДЭА. Увеличение андростерона и этиохоланолонa при фракционировании 17-КС при нормальном количестве ДЭА указывает на яичниковый генез гирсутизма. Уровень тестостерона при опухолях яичников всегда выше нормы (Иванов Е.Г., 2000). Для ПКЯ наряду с увеличением андростерона и этиохоланолонa характерно и увеличение ДЭА.

Клиника синдрома гирсутизма и вирилизма функционального генеза.

Е.Г.Иванов (2002) считает, что гиперандрогения у женщин клинически проявляется прежде всего гирсутизмом по мужскому типу. Допускаются и признаки вирилизации (увеличение клитора и др.). Наиболее частыми жалобами женщин при умеренной гиперандрогении являются акне, жирная, пористая кожа, выпадение волос на голове, гирсутизм — избыточный рост терминальных волос в андрогенозависимых областях кожного покрова. При этом рецепторы в дермиватах кожи чувствительны не к тестостерону, а к его метаболиту — дегидротестостерону, образуемому в коже с помощью фермента 5- α -редуктазы, активность которой определяется многими факторами, в том числе наследственными. Основное значение в формировании СГА у подростков придается патологии центральных механизмов регуляции функции яичников и надпочечников. Также учитывается роль гиперандрогении — гиперпролактинемии, допаминергических систем гипоталамо-гипофизарного комплекса, ожирения (Роговская СИ. и др., 2002). В диагностике большое значение имеет выяснение источника (причины) гиперандрогении. Следовательно, женщины с синдромом ГА должны подвергаться комплексному обследованию с участием гинекологов, эндокринологов, специалистов лучевой диагностики и др. для своевременного выявления органических заболеваний, вызывающих андрогенизацию организма.

Лечение гирсутизма и вирилизма функционального генеза. Антиандрогенная терапия должна быть направлена на выключение андрогенных рецепторов из внутриклеточного цикла. Важно помнить, что антиандрогенная терапия не устраняет причину заболевания и нельзя рассчитывать на полное излечение, и поэтому необходимо проводить комплексную терапию.

1. При *идиопатической форме гирсутизма*:

Эстроген-гестагенные препараты, содержащие больше гестагенов (овозистон, марвелон, мерсилон и др.), оказывающие

воздействие на эндометрий, вызывающие торможение продукции эндогенных рилизинг-гормонов и гонадотропинов, что способствует повышению чувствительности рецепторов яичников к эндогенным гонадотропинам. После их отмены гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система и органы-мишени начинают функционировать в условиях чисто биологического поля (Кулаков В.Н., 1990).

- Витамин *E*, эндоназальный электрофорез витамина *B1*. Витамин *E* повышает концентрацию ТЭСГ.
- Акупунктурная терапия.
- Эстрогены в 1-й фазе цикла. Эстрогены, являясь конкурентами андрогенов, на цитоплазматическом уровне препятствуют (или подавляют) проявлению их тканевого действия.
- При интракраниальной гипертензии и гиперостозе внутренней пластинки лобной кости — дегидратационная терапия.

2. При *яичниковой форме гирсутизма*: на фоне вышеописанной терапии дополнительно рекомендуются:

- *Кломифен* при уровне тестостерона 115—135 нг/100 мл плазмы и при соотношении ЛГ/ФСГ от 1 до 2 (Пишулин А.А., 1979). Кломифен направлен на повышение уровня ТЭСГ, на освобождение гонадотропных гормонов гипофиза с последующей стимуляцией яичников.
- *Верошпирон* с 5-го по 21 -й день цикла в дозе 50 мг в сутки и норколут с 16-го по 25-й день по 1 табл. в сутки либо дюфастон 10 мг 2 раза в день с 11-го по 26-й день цикла и другие гестагены. Подобное лечение вызывает угнетение 4-го пути обмена андрогенов, преобладающего в яичниках, и активизацию 5-го пути их биосинтеза, что, вероятно, связано с торможением процесса 17-гидроксилирования. При этом выявлено снижение уровня АКТГ и кортизола с последующим уменьшением надпочечникового «вклада» в периферический пул андрогенов (Комаров Е.К., 1989).

А.Г.Резников, С.В.Варга (1988) считают, что верошпирон вызывает блокаду андрогенных рецепторов, ингибирует биосинтез андрогенов в гонадах и усиливает периферическое превращение андрогенов в эстрогены.

- *Циклическое назначение дексаметазона* по 0,25 мг 2 раза в день и парлодела по короткой схеме — с 5-го по 14-й день цикла по 2,5—5,0 мг при гирсутизме яичникового генеза и гиперпролактинемии (Кулаков В.Н., 1995).

3. При *надпочечниковой и смешанной форме гирсутизма* мы рекомендуем *преднизолон* по 10—15 мг в сутки в течение 4—6 мес. После стабилизации показателей 17-КС переходить на циклическое назначение гормонов. В 1-й фазе цикла дексаметазон по 0,25—0,5 мг, а во 2-й — дюфастон по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла либо утрожестан по 2—3 капсулы с 17-го по 26-й

день цикла. Целесообразно в 1-й фазе цикла, с 5-го по 9-й день, дексаметазон сочетать с кломифеном.

Дексаметазон как синтетический глюкокортикоид в отличие от преднизолона обладает длительным действием, угнетает повышенную секрецию АКТГ, не повышает АД и не вызывает отеков (Ляшко Е.С., Иванов И.П., 1988). Установлено, что дексаметазон при длительном приеме (3 и более месяцев) даже в низких дозах вызывает увеличение содержания ТЭСГ при сниженном уровне эндогенного тестостерона.

Г.А.Мельниченко и соавт. (2003) рекомендуют применить кортинеф - синтетический глюкокортикостерон (фторированное производное гидрокортизона ацетата). Препарат обладает высокой минералокортикоидной активностью, повышает реабсорбцию ионов натрия, хлора и воды. Обладает способностью к задержке натрия в организме в 100 раз большей, чем гидрокортизон, и одновременно повышает секрецию ионов калия. Кортинеф незначительно влияет на углеводный обмен.

При лечении глюкокортикоидами необходим контроль уровня 17-КС и тестостерона. Бесконтрольное назначение может привести к развитию кушингоидных симптомов и других осложнений.

Кроме этих препаратов для лечения гирсутизма любого генеза рекомендуются *антиандрогенные препараты*. (Основные гормональные препараты, применяемые для лечения синдрома гирсутизма и вирилизма, представлены в подразд. 3.4.).

Восстановление репродуктивной функции при гирсутизме и вирилизме функционального генеза

После лечения и восстановления гормонального статуса этих больных (17-КС, 17-ОП, тестостерон и др.) при желании иметь детей рекомендуется стимуляция овуляции в зависимости от характера гиперандрогении.

- При *гиперандрогении надпочечникового генеза* на фоне продолжения приема дексаметазона рекомендуется стимуляция овуляции клостильбегитом по обычной схеме. В.М.Сидельникова (2002) альтернативным методом считает назначение контрацептива с андрогенным эффектом — диане-35, продолжительностью 2—3 цикла. С периода планирования беременности — с 1-го дня цикла — дексаметазон.
- При *гирсутизме яичникового генеза* (повышен уровень тестостерона, нередко и ФСГ, ЛГ, 17-КС; яичники обычно поликистозно изменены) для стимуляции овуляции рекомендуются гестагены во 2-й фазе цикла. Гестагены, подавляя ЛГ, снижают уровень андрогенов (Hershlag A. et al., 1996). Другие авторы (Hunter M. et al., 2000) считают, что гестагены не снижают уровень андрогенов, а способствуют секреторной трансформации эндометрия. Из гестагенов целесообразно назначать дюфастон, утрожестан.

В.М.Сидельникова (2002) рекомендует проводить 2 цикла лечения дюфастоном или утрожестаном во 2-й фазе цикла и затем назначать дексаметазон в дозе 0,5 мг до нормализации надпочечниковых андрогенов (17-КС). Глюкокортикоиды даже в малых дозах обладают иммуносупрессорным действием. Положительный эффект при этой стимуляции отмечен у 54,3% пациенток. При ненаступлении беременности необходимо проводить стимуляцию кlostильбегитом (2 цикла), а во 2-й фазе назначать гестагены. При неэффективности этого метода стимуляции овуляции некоторые авторы при достижении размеров фолликула не менее 18 мм рекомендуют введение хориогонического гонадотропина (профази, хорагон, прегнил) в дозе 7500-10 000 МЕ. По данным И.Б.Муханина и соавт. (2001), овуляция наступает через 48 ч.

- При *гиперандрогении смешанного генеза* стимуляцию овуляции следует начинать со снижения массы тела (акупунктура, антиандрогенные препараты). После нормализации обменных процессов назначаются гестагены во 2-й фазе цикла на фоне приема дексаметазона. В последующем — стимуляция овуляции кlostильбегитом. При повышенном уровне пролактина — пар-лодел с 10-го по 14-й день цикла в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Подобная стимуляция овуляции рекомендуется в течение 3 циклов. При неэффективности - хирургическая коррекция ПКЯ. Женщины с гирсутизмом должны находиться под диспансерным наблюдением с целью профилактики нарушения менструальной и репродуктивной функций и возможных гиперпластических процессов эндометрия и прогрессирования гирсутизма.

2.18. Синдром гипертекоза яичников (синдром Френкеля)

Гипертекоз яичников — двустороннее разрастание стромы яичников за счет пролиферации и лютеинизации. Клинически проявляется высокой вирилизацией женского организма вследствие выработки стромальными клетками яичника ДЭА, андростендиона и тестостерона. В плазме значительно повышено содержание эстрона (Э1). Соотношение ЛГ и ФСГ — в норме или снижено. Кломифено-вая проба отрицательная.

Еще в 1942 г. Гейн отметил связь между клиническими проявлениями вирилизации и наличием островков лютеинизированных клеток в строме яичников. Впоследствии это явление стали называть стромальным гипертекозом.

А.Фарман (1979) на основании морфологических и клинических проявлений унифицировал три термина: стромальная гиперплазия, текаматоз и гиперкератоз. Общим для всех форм является вирилизация.

В данном разделе мы рассматриваем только синдром гипертекоза, остальные формы описаны в разделе дифференциальной диагностики.

Патогенез гипертекоза полностью не раскрыт. Одни авторы связывают его с усиленной стимуляцией гипофизарных гормонов, свидетельством которой является повышенный уровень экскреции гонадотропных гормонов гипофиза. А.Фарман (1979) развитие гипертекоза связывает с полигландулярными расстройствами. Благоприятные результаты операции (резекция яичников) свидетельствуют об участии в формировании этой патологии яичников и позволяют допустить, что полигландулярные изменения являются следствием морфологических изменений в яичниках. По данным автора, среди женщин, перенесших операцию на яичниках, гипертекоз встречается в 0,45% случаев, в основном у женщин молодого возраста. В анамнезе у них (до 67,8% случаев) имеет место нарушение становления менархе (либо ранняя, либо поздняя). Кроме того, у них неблагоприятный преморбидный фон (экстрагенитальные заболевания).

Для гипертекоза яичников характерной симптоматикой, в отличие от стромальной гиперплазии и текаматоза, является вирилизация с проявлением выраженного гирсутизма, аменореи, менометроррагии с усилением пролиферативных процессов в матке и в яичниках (БохманЯ.В., Костина Л.И., 1971). Авторы относят гипертекоз ко второму аутогенетическому варианту развития рака эндометрия.

При гипертекозе яичники обычно не увеличены или слегка больше нормы, на разрезе белесовато-желтого цвета. Признаками гипертекоза яичников Б.И.Железнов (1982) считает гиперплазию и лютеинизацию стромы (чаще очаговая, реже диффузная) в центральных отделах яичника в отличие от текаматоза. Лютеинизированные клетки больших размеров, цитоплазма их светлая, содержит липиды. Мелкие клетки выявляются в периферических отделах, представляя лютеинизированные клетки стромы (паралютеиновые клетки). Е.Г.Иванов (2000) считает, что гипертекоз — это группа лютеинизированных клеток, которые расположены участками или диффузно в строме, захватывают область химуса. В отличие от ПКЯ при гипертекозе кистозно атрезизирующиеся фолликулы в небольшом количестве либо отсутствуют, а белочная оболочка чаще всего не утолщена.

Кроме того, клинически гипертекоз может протекать с нарушением обменных процессов (ожирение, гипертензия, гипергликемия), с патологией молочных желез (фиброаденома, рак, папиллома, мастопатия) и раком тела матки. Проявление признаков обменных нарушений в виде гиперплазии сетчатой зоны коры надпочечников заставляет думать о вовлечении в процесс надпочечников (Железнов Б.И., 1982). Следовательно, клиническое проявление синдрома гипертекоза яичников может соответствовать клинике различных синдромов: Иценко—Кушинга, ПКЯ, андробластомы яичника, гиперфункции коры надпочечников. Правильный диагноз может быть поставлен только при *гистологическом исследовании яичников*.

Дифференциальная диагностика. Гипертекоз яичников необходимо дифференцировать от текаматоза, овариальной стромальной

гиперплазии, андробластомы. Все эти яичниковые процессы имеют общее в клиническом проявлении — вирилизацию, однако каждая из этих форм имеет некоторые отличия в клинических проявлениях и морфоструктуре.

- *Текаматоз*. При текаматозе преобладают стромальные клетки эпителиоидного вида, и вследствие этого более выражена клиника: нарушение менструальной функции, гиперпластические процессы эндометрия.

Гистогенез текаматоза остается неясным, так как он развивается в нормально сформированных гонадах и основным источником текаматоза являются эпителиальные клетки, формирующие очаги текаматоза. П.И.Шейлин (1968) рассматривает эту патологию как процесс дисгормональной текаматозной овариопатии. М.Э.Бронштейн и соавт. (1978) связывают развитие текаматоза с поражением гипоталамуса, которое возникает раньше, чем признаки нарушения функции яичников.

- *Стромальная гиперплазия яичников* описана М.Ф.Глазуновым в 1954 г. Среди женщин, оперированных на яичниках, стромальная гиперплазия встречается в 5,44% случаев.

В литературе нет четкого представления о морфологической структуре и клиническом течении данного процесса. Вероятно, это связано с тем, что стромальная гиперплазия нередко сочетается с другими структурными изменениями в яичниках. Об этом свидетельствуют данные А.Фармана (1979), который при стромальной гиперплазии и текаматозе в половине случаев наблюдал феминизирующие опухоли (текомы, гранулезоклеточные опухоли и фибротеккомы). Б.И.Железнов (1972) на основании данных литературы и личного наблюдения считает, что стромальная гиперплазия не всегда сопровождается гормональной активностью. Описана стромальная гиперплазия в некоторых доброкачественных и злокачественных опухолях. Л.И.Костина (1971) и др. отмечают связь между стромальной гиперплазией и раком тела матки.

Стромальная гиперплазия встречается в любом возрасте. Часто наблюдаются бесплодие и менометроррагия в период менопаузы.

- *Андробластома* — односторонняя опухоль яичника, встречается в любом возрасте. Оказывает на организм женщины двухфазное воздействие: дефеминизацию, а затем маскулинизацию. Характерна гипоменструация, затем аменорея, выраженный гирсутизм, гипертрофия клитора, гипоплазия матки и молочных желез; в менопаузе — облысение, изменение тембра голоса. Лечение хирургическое.
- *Гиперплазия надпочечников*. Данная патология связана с наследственным дефицитом 11- или 21-гидроксилазы. При этом повышается синтез кортикостероидов, что приводит к стимуляции выделения гипофизом АКТГ, а это, в свою очередь, ведет к усиленной секреции андрогенов корой надпочечников

с последующей гиперплазией ее. Наряду с вирилизацией у больных развиваются слабость, мышечные боли, снижение артериального давления, пигментация кожных покровов. Количество 17-ОКС в моче снижено — при увеличении общих 17-КС увеличивается количество ДЭА. Рентгенологически: тень надпочечников более интенсивна при гиперплазии, чем при опухоли. **Диагностика гипертеккоза.** Для установления диагноза рекомендуется комплексное обследование больных с применением

следующих методов:

1. Рентгенокраниография, МРТ головного мозга для исключения объемного процесса.

2. ППГ, УЗИ (характерным является двустороннее увеличение яичников, но они несколько меньших размеров и с большей интенсивностью теней, чем при ПКЯ).

3. При необходимости лапароскопия, при которой выявляется отсутствие атретических фолликулов.

Эти методы исследования позволяют дифференцировать гипертеккоз от ПКЯ и текомы; последний процесс односторонний.

4. Исследование гормонов гипофиза — ФСГ, ЛГ и их соотношения, исследование уровня 17-КС и ДЭА в суточной моче, тестостерона в крови. Из числа гипофизарных гормонов повышается количество ЛГ; показатели 17-КС и ДЭА в суточной моче незначительно повышены. Отмечается высокое содержание тестостерона, что указывает на яичниковый процесс.

5. Гормональные пробы. Проба с кломифеном всегда отрицательная. При проведении пробы с дексаметазоном показатели тестостерона не снижались, а после удаления яичников резко снижались, что подтверждает яичниковый генез. При дексаметазоновой пробе также не снижается 17-гидроксипрогестерон (17-ГОП) и резко увеличивается после введения ХГ. Ввиду ферментативной недостаточности яичников 17-ГОП не преобразуется в альдостендион, и он накапливается в организме. Все названные гормональные пробы позволяют считать, что генез этого процесса — яичниковый.

6. Гистологическое исследование резецированных яичников: белочная оболочка не утолщена в отличие от ПКЯ, лютеинизированные клетки больших размеров, цитоплазма их светлая, содержит липиды; отсутствуют атретические фолликулы, преобладают веретенообразные клетки, но они меньше, чем клетки фибромиомы, и продуцируют меньше коллагена. Характерным является присутствие на наружной капсуле фолликула гипертрофированных клеток внутренней капсулы, иногда элементов кортикальной стромы.

Окончательный диагноз может быть установлен на основании морфологических данных, биопсированных и удаленных препаратов с применением гистохимических методов исследования для определения содержания липидов.

Препараты окрашиваются Суданом III—IVc предварительной окраской части срезов ацетоном.

Лечение гипертекоза должно проводиться комплексно.

1. Микроволновая терапия на гипоталамо-гипофизарную область.
2. Витамин *E* по 100 мг в течение 1—2 мес.
3. Эндоназальный электрофорез витамина *B1*, *B6*.
4. Противовоспалительная терапия.
5. Дегидратационная терапия при интракраниальной гипертензии или эндокраниозе.
6. Назначение антиандрогенных препаратов (диане-35, марвелон, мерселон; последние два противозачаточных препарата содержат больше антиандрогенов) и др. (В прил. 3 названы и другие препараты.)
7. При неэффективности консервативной терапии — хирургическое лечение, предполагающее тщательный осмотр яичников, их резекцию или удаление с учетом возраста. Клиновидная резекция не является патогенетической терапией, имеет в данном случае диагностическое значение и обеспечивает только временную нормализацию общего состояния, менструальной функции, репродуктивная функция не восстанавливается. Больные в последующем нуждаются в длительном наблюдении.
8. После установления диагноза и в случае неполной эффективности хирургической коррекции можно испробовать циклическую гормональную терапию либо назначение эстроген-гестагенных препаратов (противозачаточные средства, содержащие антиандрогены).
9. При восстановлении цикличности менструации и необходимости восстановления репродуктивной функции проводить стимуляцию овуляции (методы изложены в подразд. 3.7).

2.19. Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева

Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева (СМОБ) относится к редким формам церебрального преждевременного полового развития (ППР) в сочетании с фиброзной дисплазией костей и асимметричной пигментацией кожи; описан в 1907 г. как болезнь *displasia fibrosa polycystia* (фиброзная остеодистрофия).

Синдром характеризуется триадой симптомов: фиброзно-кистозной дисплазией костной ткани; асимметричной пигментацией кожных покровов; разнообразными эндокринопатиями, наиболее частой из которых является гонадотропнозависимое преждевременное половое созревание (Петеркова В.А. и др., 1999).

Причину возникновения данного синдрома авторы связывают с мутацией в гене, кодирующем α -субъединицу гуанидинтрифосфатсвязывающего белка, принадлежащего к классу стимулирующих (Gsa). Мутация возникает спорадически на постзиготной стадии. Маркером синдрома является пигментация кожи светло-кофейного цвета, неправильной формы, обычно на груди, спине, в области поясницы и бедер.

Эти пятна присутствуют с рождения или распространяются по мере поста ребенка. При обследовании 9 пациенток с клинической картиной СМОБ на молекулярно-генетическом уровне выявлено наличие характерной мутации в участке ДНК, кодирующем молекулу аргинина в 201 положении. Кроме того, при тяжелой и среднетяжелой клинике СМОБ авторам удалось обнаружить мутацию в периферических лейкоцитах — при отсутствии при этом синдрома симптомов со стороны красной крови и кроветворных органов. Авторы предполагают, согласно теории о постзиготном характере мутации при СМОБ, что чем раньше в периоде эмбриогенеза произошла мутация, тем шире распределяется популяция клеток, содержащих мутантную ДНК.

Заболевание встречается только у девочек и представляет врожденную наследственную патологию. Во всей мировой литературе не описано ни одного случая заболевания мальчиков (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997). Наиболее тяжелые проявления при этом заболевании — костные нарушения.

Причины развития костной патологии труднообъяснимы, поскольку она развивается на фоне повышения уровня эстрогенов, усиливающих процесс кальцинации костей и костеобразования (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997). По мнению S.J. Magalini et al. (1981), фиброзно-кистозная дисплазия — фокальное замещение кортикального слоя пролиферирующими фибробластами, чаще поражаются длинные трубчатые кости. Наличие кист приводит к деформации кости, возникновению патологических переломов с искривлением нижележащего края конечности.

Наиболее типичной является деформация бедра, имеющего вид «пастушьего посоха». Берцовая кость чаще искривляется по вальгусному типу. Кроме того, формирование фиброзных кист возможно в костях лицевого скелета и основания черепа. При этом возникают лицевая асимметрия, односторонний экзофтальм, в редких случаях наблюдаются неврологические и психические нарушения (атрофия зрительного нерва, потеря слуха, судороги, задержка психического развития). Процесс патологии костной ткани и частота переломов снижаются после завершения пубертата (Брайцев В.Р., 1954).

Клиника эндокринной патологии проявляется в автономной гиперфункции гипофиза и периферических желез внутренней секреции (Петеркова В.А. и др., 1999).

Среди эндокринных нарушений наиболее частым является преждевременное половое развитие. Последнее начинается в возрасте от 6—9 мес. жизни до 7-летнего возраста и может проявиться в двух формах — неполной и полной. Для полной формы ППР характерно развитие двух половых признаков — менархе и увеличение молочных желез, для неполной — наличие вторичных половых признаков при отсутствии менструаций. Характерным является ускорение роста в длину. По достижении репродуктивного возраста женщины с этой патологией по росту и телосложению не отличаются от

женщин, у которых половое развитие началось своевременно. Если при полной форме ППР темп полового развития ускорен, то при неполной он удлиннен и иногда превосходит время физиологического развития в 2 раза (Мороз М.Г., 1987).

В отличие от истинных форм ППР при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева не отмечается полового оволосения, дифференцировка скелета ускоряется незначительно. Яичники обычно не увеличены и содержат крупные, длительно персистирующие фолликулярные кисты. Уровень гонадотропных гормонов обычно не превышает нормы. Выраженность этой патологии снижается после завершения пубертата. В механизм его вовлечена рецепторнозависимая аденилат-циклиновая система неспецифической активации, которая стимулирует гормонообразование без воздействия тропных гормонов.

Уровень гонадотропных гормонов в крови, по данным большинства исследователей, не превышает возрастной нормы. Реакция гонадотропных гормонов на введение люлиберина также соответствует допубертатным значениям (Kaufmann M.A. et al., 1986).

Однако имеются сообщения и о повышенной секреции ЛГ и ФСГ при данном заболевании, особенно при длительно существующих симптомах преждевременного полового развития. В подобных случаях предполагается вторичное созревание гипоталамо-гипофизарной системы в результате длительной гиперэстрогенной сенсibilизации гонад отрофов.

Имеются сообщения о ряде других эндокринных нарушений, сопровождающих синдром СМОБ, среди которых следует отметить акромегалию, гиперпаратиреоз, гипертиреоз, синдром Иценко—Кушинга и витамин-D-резистентный рахит (Danon M., 1975; Micaki M., 1988; Richard L., 1989).

Следовательно, данная патология по этиологическим факторам и по патогенезу остается не полностью изученной.

Больные данной группы нуждаются в комплексном обследовании и консультации гинеколога-эндокринолога, лучевого диагноста, эндокринолога, офтальмолога, травматолога, а также в определении уровня тропных и гонадотропных гормонов.

Лечение синдрома главным образом симптоматическое: препаратами антиандрогенов (андрокур), ингибиторами ароматаз (кетоназол). При наличии костной дисплазии проводится коррекция костных деформаций. При развитии симптомов акромегалии, тиреотоксикоза, синдрома Иценко—Кушинга, гиперпаратиреоза, гормонсекретирующих аденом гипофиза, щитовидной, паращитовидной желез и надпочечников лечение проводится эндокринологами.

2.20. Синдром Шихана (Shuhan)

Послеродовой нейроэндокринный синдром, или послеродовой гипопитуитаризм, впервые описан H.L.Shuhan в 1937 г. Появление

синдрома он связывает с массивной кровопотерей, приводящей к некрозу гипофиза с последующей гипофункцией эндокринных желез если своевременно не было произведено адекватного возмещения кровопотери.

А.М.Кайлаков (1989) проявление данного синдрома объясняет первичной несостоятельностью гипоталамо-гипофизарной системы приводящей к кровотечениям в родах. По его мнению, появление гипопитуитаризма при массивных кровопотерях — следствие внутрисосудистого свертывания и замедления кровотока на фоне сосудистого коллапса, когда происходит тромбоэмболия капилляров и артериол гипофиза, приводящая к ишемическому некрозу, что является обычной патологоанатомической находкой у беременных и рожениц, погибших от кровотечения и коллапса. Также автор установил наличие у беременных выраженной гипертрофии передней доли гипофиза с физиологическим замедлением кровотока перед родами. А.С.Калиниченко (1985) считает, что ведущим фактором в патогенезе синдрома Шихана является ДВС-синдром.

К числу этиологических факторов, приводящих к возникновению синдрома Шихана, относятся следующие заболевания: сепсис после родов, аборт, травматические повреждения гипофиза, эмболии, тромбозы сосудов, опухоли гипофиза, гранулемы, локализующиеся в гипофизе, гипофизэктомия, лучевые поражения и длительная кортикостероидная терапия. Кроме того, заболевание может развиваться в результате повреждающего действия аутоантител, направленных против антигенов клеток передней доли гипофиза (Кайлаков А.М., 1989).

По данным С.Д.Касымовой, Ш.С.Анваровой (1986), частота синдрома Шихана достигает 0,2% среди женщин с послеродовым кровотечением. Причем диагноз был установлен в течение 5—11 лет и более, лишь у 5 больных в течение года. Причинами возникновения данного синдрома у 5 больных оказались септические заболевания, а у 18 — массивное послеродовое кровотечение.

Установлено, что синдром Шихана развивается у 25% женщин, перенесших кровопотерю в родах в количестве до 800,0 мл, у 50% — при кровопотере до 1000,0 мл и у 75% — с кровопотерей свыше 1000,0 мл (Василевская Л.Н. и др., 2002).

В.М.Васина и соавт. (1986) в 59,7% случаев после массивной кровопотери выявили признаки сочетанных форм гипоталамо-гипофизарных нарушений, проявившихся агалактией, аменореей и в 23,9% случаев - бесплодием.

А.А. Крылов и соавт. (1975) считают, что при этом синдроме могут быть частично сохранены тиреотропная, гонадотропная и адренотропная функции гипофиза, и поэтому некоторые симптомы данного синдрома трактуются с позиции общесоматической, а не эндокринной. В результате этого в течение многих лет проводится неадекватное лечение больных.

Разноречивость данных литературы о частоте синдрома Шихана, вероятно, связана с недостаточным использованием гормональных и других методов исследования и наличием стертых форм заболевания.

Нарушение репродуктивной функции у женщин с массивной кровопотерей Г.П.Мясникова (1989) отметила в 16,74% случаев, нарушение менструальной функции — в 12,02%, лакторею — в 4,29%, бесплодие — в 9,87%. Тяжелых эндокринных нарушений типа синдрома Шихана автор не наблюдала. Она выявила зависимость нейроэндокринных нарушений (бесплодие, гипоменструальный синдром) от количества потерянной крови — рост с 8,9% при кровопотере 850—1000 мл до 57,1% при кровопотере 2050—3000 мл. Одновременно автор отмечает снижение частоты возникновения некоторых эндокринных синдромов в зависимости от своевременности восполнения кровопотери. Ведущим фактором возникновения нейроэндокринных нарушений после массивной кровопотери автор считает гипоталамический уровень поражения. При гормональном обследовании больных данной группы с бесплодием Г.П.Мясникова (1989) выявила повышение уровня пролактина во 2-й фазе цикла при потере крови в анамнезе от 1000 до 5000 мл. Это позволило ей еще раз подтвердить центральный генез бесплодия у этих больных. Такого же мнения В.В.Потин и соавт. (1986), они считают целесообразным исследование пролактина крови во 2-й фазе менструального цикла у больных, перенесших массивную кровопотерю в родах.

Патогенез синдрома Шихана. H.L.Sheehan и R.Mojdock (1939) патогенез этого синдрома объясняют уменьшением кровотока в передней доле гипофиза, Я.Сентаготаи и соавт. (1985) — склонностью аденогипофиза к инфарктам, A.Plant (1953) — повышенной чувствительностью клеток гипофиза беременных к кислородному голоданию. G.Nassar et al. (1959), W.E.Schreiner (1959) патогенез некроза аденогипофиза связывают с неблагоприятным действием на гипофиз препаратов группы спорыньи и питуитрина, вызывающих спазм портальных сосудов гипофиза; Л.Н.Василевская и соавт. (2002) считают, что в развитии синдрома Шихана определенную роль играют особенности кровоснабжения гипофиза. Установлено, что центральная артерия и спиральная артериола, питающие аденогипофиз, имеют сфинктеры, которые во время кровотечения сокращаются, что приводит к ишемии и некрозу этой железы.

Доказано, что тромбопластин оказывает гипотензивное действие, которое в последующем создает благоприятные условия для нарушения циркуляции в портальной системе гипофиза (Schneider C.L., Egstrom R., 1954).

Не исключается в развитии синдрома Шихана преморбидное состояние больных: генитальный инфантилизм (Паша СП., 1965; Серов В.Н., 1970), наличие ювенильного турецкого седла (Meador C.K., WorrelJ., 1966).

По данным С.П.Паши (1965) и В.Н.Серова (1970), у женщин, перенесших массивное кровотечение на фоне позднего гестоза, чаще наблюдаются нарушения нейровегетативного и эндокринного характера, чем у женщин с неосложненным течением беременности. Авторы объясняют это тем, что при позднем гестозе имеет место универсальный или регионарный капилляроспазм с нарушением тока крови, проницаемости капилляров и тонуса сосудов.

Несмотря на значительное количество работ и мнений по патогенезу синдрома Шихана, можно считать, что этот вопрос полностью не раскрыт и требует дальнейшего изучения.

Во всех вышеназванных патологических процессах недостаточность аденогипофиза характеризуется подавлением тропных и гонадотропных гормонов гипофиза, что ведет в последующем к снижению функции и морфологическим изменениям соответствующих периферических эндокринных желез (коры надпочечников, щитовидной железы, гонад и др.) с проявлением той или иной клинической картины.

Клиника. По данным литературы, синдром Шихана развивается в период от 3 мес. до 10 лет и более после беременности или родов, осложненных кровотечением и, несмотря на наличие характерных признаков, нередко распознается поздно.

Считается, что клинический диагноз можно установить у 30% женщин через 2—5 лет от начала заболевания и у 70% — через 5 лет и более. Кроме того, проявления этого синдрома зависят от степени поражения гипофиза. Клинический синдром описан при гибели 70% массы гипофиза; при гибели 50% изменения оказались нерезко выраженными, а при гибели 25% — клиническая картина может не проявляться.

Следует учитывать, что сроки появления клинических симптомов болезни могут быть значительно отдалены от сроков родов. В анамнезе можно выявить преморбидный фон и связь начала заболевания с беременностью и родами, осложненными массивной кровопотерей. Наиболее ранним клиническим признаком является гипогалактия, связанная с подавлением продукции пролактина. Несколько позже возникают признаки гипофункции яичников с развитием гипоменструального синдрома, иногда переходящего в аменорею.

В литературе описываются различные проявления клиники синдрома Шихана. В.В.Потемкин (1986) представляет клинику по типу неврологических расстройств при парциальном снижении тиреотропной функции гипофиза. Автор приводит случай полирадикулоневрита у больной с преимущественным поражением верхних и нижних конечностей при наличии аменореи, гипоплазии половых органов; у больной оказалось снижение тиреотропной и гонадотропной функций гипофиза после патологических родов. При соответствующем лечении были ликвидированы явления полирадикулоневрита и гипотиреоза. Ошибки в диагностике атипичных форм синдрома

Шихана авторы связывают с недооценкой анамнеза, ряда клинических признаков этого синдрома, данных лабораторных исследований и связи заболевания с патологическими родами.

А.С.Калиниченко (1985) отмечает, что функции гипофиза при этом синдроме выпадают в определенной последовательности: вначале гонадотропная, затем тиреоидная и позже — кортикотропная.

Ранним симптомом послеродовой недостаточности аденогипофиза является развитие недостаточности коры надпочечников с проявлением слабости, обморочного состояния, оглушенности, зябкости, адинамии, анорексии, тошноты, рвоты, полиурии, падения АД, приступов гипогликемических состояний и т.д. При менее тяжелой форме заболевание проявляется отсутствием лактации, атрофией молочных желез. В дальнейшем клиническое течение зависит от объема поражений гипофиза и может проявляться превалированием признаков несостоятельности надпочечников либо гонад.

В.П.Сметник и Л.Г.Тумилович (1997) при синдроме Шихана выявили развитие вторичной недостаточности коры надпочечников. При этом ими отмечено уменьшение уровня кортизола и андрогенов. Уровень альдостерона, натрия и калия оставался в пределах нормы, АКТГ — низкий. Клинические проявления — утомляемость, гипотония, уменьшение активности, снижение массы тела. Никогда не отмечалось появления пигментации, и болезнь протекала не в тяжелой форме — в отличие от первичной недостаточности коры надпочечников.

По данным С.В.Зяблицева и Э.Б.Яковлевой (1996), наиболее ярко гипофизарная аменорея проявляется при синдроме Шихана в случае возникновения инфаркта и некроза передней доли гипофиза у женщин, перенесших кровопотерю после родов или аборта с последующими септическими процессами.

Л.Н.Василевская и соавт. (2002) считают, что при тяжелом течении синдрома Шихана сердечно-сосудистые расстройства приобретают хронический характер. Больные предъявляют жалобы на одышку и боли в области сердца. На ЭКГ могут регистрироваться дискордантное снижение или инверсия зубца *T*, низкий вольтаж и брадикардия. Прогноз зависит от особенностей течения и эффективности терапии основного заболевания. У большинства больных успешное лечение полностью нормализует состояние сердечно-сосудистой системы.

Недостаточность желез внутренней секреции имеет следующие клинические проявления.

1. Клиника недостаточности функции коры надпочечников характеризуется нарастающей слабостью, повышением утомляемости, зябкостью, бессонницей, гипотонией, анорексией, апатией, запорами, отсутствием аппетита, тошнотой, прогрессирующим похуданием. Данная клиника проявляется вследствие понижения или прекращения выделения АКТГ, что вызывает снижение функциональной

активности коры надпочечников — гипокортицизм (снижение количества 17-КС, 17-ОКС, уменьшение сахара в крови). Выявляется нормохромная анемия, эозинофилия, приступы гипогликемии (общая слабость, сонливость). Расстройства минерального обмена встречаются при далеко зашедших случаях. При этом появляется депигментация кожи сосков, наружных половых органов. Часто развиваются экстрагенитальные заболевания, пневмония и др.

2. *Клиника нарушений гонадотропной функции гипофиза.* Самым панним симптомом является прекращение или отсутствие лактации (подавление продукции пролактина). Позже возникают признаки гипофункции яичников — гипоменструальный синдром, переходящий в аменорею. Атрофия молочных желез, яичников, матки, слизистой влагалища (становится легкоранимой); своды, наружные половые органы уплощаются; малые половые губы лишены пигмента, тонкие.

К этим изменениям присоединяется выпадение волос на голове, бровях, на лобке, в подмышечной области, т.е. наличие проявления синдрома Морриса. Волосы становятся редкими, сухими.

3. *Клиника вторичного гипотиреоза.* Появляются значительные изменения психики, замедленная, скандированная речь, грубый голос, ослабляется память, движения замедленные, апатичность, ломкость ногтей. Кожа сухая, бледная, «алебастровая» либо с желтоватым оттенком (субиктеричность). Появляются симптомы слизистого отека (избыточный вес), понижение потоотделения, сонливость.

Аускультативно — глухость тонов сердца. Понижение основного обмена, повышение количества холинэстеразы в крови.

При значительных поражениях аденогипофиза и включении в процесс гипоталамуса развивается ряд дисэнцефальных нарушений: симптомы несахарного диабета, нарушение сна, терморегуляции, вегетативные нарушения, потеря аппетита, резкое похудание вплоть до кахексии, психические нарушения, гипотония, анемия с лейкопенией со снижением количества нейтрофилов.

Таким образом, последовательность развития клинической симптоматики может быть различной. Заболевание медленно прогрессирует и дает спонтанные ремиссии. Если не проводить лечение, возможно наступление смерти в результате гипопитуитарной комы под воздействием патологических факторов: переутомление, инфекции, интоксикации (Василевская Л.Н. и др., 2002).

Дополнительные лабораторные данные. *УЗ-исследование.* Эхографически у больных с легкой и средней степенью тяжести процесса выявляется, что матка и яичники обьиных или несколько меньших размеров. В яичниках определяются единичные фолликулы диаметром до 5 мм. При тяжелых стадиях заболевания — матка и яичники значительно уменьшаются в размерах, фолликулярный аппарат в большинстве случаев визуализировать не удается (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1990).

Гистология эндометрия: атрофия или слабые пролиферативные изменения.

Базальная температура — монофазная.

Гормональный статус. Происходит снижение количества ФСГ - до 1,25 и менее и ЛГ — до 6,3—7,5 МЕ/л. Снижение количества эстрадиола до $(93,9 \pm 22,3)$ п/к/моль/л, прогестерона - до $(15,67 \pm 4,9)$ нмоль/л, количества АКТГ - от 300 до 457,0 мкг%; поглощение ^{131}J щитовидной железой снижено и составляет через 2 ч 0—7,0%, через 4ч — 2,6—10% через 24 ч $(27,6 \pm 1,8)\%$, через 48 ч - $(30,3 \pm 1,8)\%$; 17-КС - 6,255-15,300 мкмоль/с; 17-ОКС - 0,2758-6,6132 мкмоль/с. Основной обмен снижен. Повышение количества холестерина в крови до 6,5—7,8 мг%. Сахар крови натощак не превышает 2,75-4,16 мг% (утренняя гипогликемия).

Минеральный обмен: повышение количества калия, снижение количества хлоридов и натрия, показатели кальция и фосфора в норме.

Исследование мочи: небольшая альбуминурия, полиурия с низким удельным весом мочи (ниже 0,012).

ЭКГ: выявляется снижение высоты зубцов, особенно при гипотиреозе — низкий вольтаж, указывающий на наличие диффузной гипоксии миокарда.

Нарушаются секреция желудочного сока и внешняя секреция поджелудочной железы. Развиваются диспептические расстройства.

Рентгенография черепа. Возможно обызвествление гипофиза вследствие нарушения кровообращения из-за тромбоза сосудов; признаки увеличения его размеров; деформация и частичная деструкция гипофизарной ямки. Необходимо провести МРТ, РКТ.

В этих случаях рекомендуется проведение нейроофтальмологических исследований для исключения объемного процесса гипофиза. Часто выявляются изменения полей зрения, давление на перекрест зрительного нерва, дистрофия зрительного соска.

Важно исследование тропных и периферических половых гормонов, T_3 , T_4 , АКТГ, кортизола, его метаболитов в моче (Зяблицев СВ., Яковлева Э.Б., 1996).

Гормональные пробы для выявления резервных возможностей эндокринных желез:

1. Для выявления состоятельности гипофиза — проба с АКТГ, ХГ. При пробе с АКТГ у ряда больных имеет место повышение уровня 17-КС и 17-ОКС в плазме и моче, но меньше, чем у здоровых людей. При пробе с ХГ и при определении эстрогенов и прогестерона или ФСГ, ЛГ выявляются возможности гонадотропной функции гипофиза.

2. Латентная недостаточность коры надпочечников или резервные возможности АКТГ могут быть выявлены с помощью пробы с *метапироном*. Препарат дается внутрь по 500—750 мг каждые 8 часов в течение 2 сут. Отсутствие повышения экскреции с мочой 17-ОКС после пробы с метапироном может указывать на снижение адренкортикотропных резервов аденогипофиза.

3. Для диагностики нарушения функции надпочечников рекомендуется проба *Лабхардта* — 3 дня по 40 ЕД АКТГ с последующим исследованием 17-ОКС. При нормальной функции надпочечников количество 17-ОКС в первые сутки увеличивается на 100%, к 3-му дню - на 300%.

4. Для выявления функционального состояния щитовидной железы рекомендуется проба с *тиреотропным гормоном*. После внутримышечного введения тиреотропного гормона (тиреотропина) по 10 ЕД в течение 1—3 сут.; захват ^{131}J щитовидной железой у этих больных происходит в меньшей степени, чем у здоровых, или отсутствует.

5. О резерве ТТГ гипофиза можно судить по повышению содержания ТТГ в крови при введении *синтетического тиреолиберина*.

6. Резервы гормона роста можно установить при использовании *аргинин-толерантного теста*.

Для окончательного суждения о степени поражения гипофиза необходимо с помощью радиоиммунологических методов определить уровень гормона роста, пролактина, ТТГ, АКТГ, гонадотропных гормонов.

Дифференциальная диагностика:

- *Anorexia nervosa*. Общим для синдрома Шихана и *anorexia nervosa* являются аменорея и истощение организма. Однако при *anorexia nervosa* сохраняется трудоспособность в отличие от синдрома Шихана. Выпадение волос и атрофия молочных желез также нерезко выражены. Отсутствуют снижение экскреции с мочой 17-КС и 17-ОКС и захват ^{131}J щитовидной железой, наблюдаемые при недостаточности аденогипофиза.

Кроме того, для анорексии невроза свойствен благоприятный исход вследствие психотерапии.

- *Первичная недостаточность коры надпочечников*. Для этой болезни характерны пигментация, отсутствие выпадения волос, реакция с АКТГ отрицательная, не выявляются гипогонадизм и гипотиреоз.
 - *Первичный гипотиреоз*. Характерными для этой патологии являются грубые изменения кожи, более высокая гипохолестеринемия, отсутствие признаков недостаточности функции коры надпочечников и менее выраженные проявления недостаточности половых желез. При гипотиреозе при пробе с ТТГ отсутствует поглощение ^{131}J щитовидной железой в отличие от клинической картины недостаточности аденогипофиза.
 - *Микседема*. Рекомендуется проба с тиреотропином. В течение 3 дней вводится по 5—10 ЕД. При увеличении йодопоглотительной функции щитовидной железы можно думать о гипопитуитаризме, при снижении — о первичной микседеме, при нормальных показателях — об анорексии невроза.
- Полиаденоматоз*: аденома поджелудочной железы, околощитовидных желез, надпочечников, аденомы гипофиза.

У больных данной группы нарушена функция ряда желез внутренней секреции. Лечение:

1. На ранних стадиях заболевания — применение антикоагулянтов. При наличии воспалительного процесса — противовоспалительная, рассасывающая, дегидратирующая терапия. Микроволновая терапия на гипоталамо-гипофизарную область.

2. В дальнейшем проводится заместительная гормональная терапия кортикостероидными, тиреоидными и половыми гормонами в зависимости от степени недостаточности функции той или иной железы:

- При *недостаточности функции коры надпочечников* рекомендуются кортизона ацетат внутрь по 20 мг 2-3 раза в сутки, преднизолон по 5 мг 2—3 раза в сутки или гидрокортизон по 25—30 мг в сутки в течение 2—3 нед. курсом 1 раз в 2—3 мес. в зависимости от клинической картины заболевания.

В.П.Сметник и Л.Г.Тумилович (1977) считают целесообразным использовать кортизон и преднизолон, а не дексазон и дексаметазон, так как последние обладают выраженной антикортикотропной активностью и подавляют и без того сниженное выделение АКТГ гипофизом при данном синдроме. Авторы рекомендуют при аменорее или олигоменорее женщинам до 40 лет циклическую гормонотерапию. После 40 лет использовать андрогены, учитывая их высокий анаболический эффект: метилтестостерон по 5 мг в день в течение 2—3 мес; удовлетворительный эффект при выпадении волос оказывают андрогены. Успешно применяются анаболические препараты: ретаболил, метиландростендион. Обязательны витамины группы В, С, РР, биостимуляторы — алоэ, ФИБС по 20-30 внутримышечных инъекций. Питание должно быть полноценным, следует избегать дефицита белка в пище. При выявлении анемии показаны препараты железа. Больных с тяжелой формой синдрома Шихана лечат только в условиях эндокринологического стационара.

При стрессовых ситуациях — немедленное внутривенное введение гидрокортизона ацетата в количестве 100 мг в 300 мл физраствора.

Дополнительно — норадреналин, мезатон, электрофорез аскорбиновой кислоты или норадреналина на область надпочечников и т.д.

- При *гипотиреозе* — L-тироксин — 100—150 мкг/сут. или тиреотом — 1—1,5 табл. в сутки. При этом необходимо учесть переносимость препарата и проводить контроль за ЭКГ. Продолжительность лечения обусловлена необходимостью доведения уровня ТТГ сыворотки крови до 0,3—3,5 МЕ/л.
- При *недостаточности функции половых желез* — циклическая гормональная терапия под контролем функциональных тестов и исследования уровня гормонов. Для стимуляции овуляции — кломифен, ХГ, дюфастон и др. препараты. Эта гормональная терапия может применяться одновременно с выше-

сказанными методами либо после стимуляции тех или других эндокринных желез. При дисэнцефальных проявлениях — пирроксан по 30 мг 2—3 раза в день или 45 мг 1—2 раза в день, для усиления анаболических процессов применяются небольшие дозы андрогенов или периодически неробол — по 5—10 мг в сут-течение 30—40 дней; ретаболил — 1 мл (50 мг) — 1 инъекция 2_3 нед; феноболин 1% — 1 мл 1 раз в неделю в течение 2 мес.

Общестимулирующее лечение: поливитамины в течение 1 мес; никотиновая кислота внутривенно — от 1,0 до 10,0 мл в течение 1 мес, витамин B_{12} 0,01% — по 1,0 мл и 5% раствор аскорбиновой кислоты по 5 мл. Биостимуляторы, АТФ. Отдых в горном санатории.

На область надпочечников — электрофорез аскорбиновой кислоты или норадреналина.

Стимулирующую терапию гормонами гипофиза можно проводить 3_4 раза в год. В интервалах — витамины. АКТГ - 20 ЕД 2 раза в сутки в течение 10 дней; если 17-КС повышается до 8—9 мг/сут., это свидетельствует, что доза подобрана правильно. Однако гормоны гипофиза рекомендуются редко, так как они малоэффективны и, кроме того, к ним вырабатываются антитела.

Если данное заболевание сочетается с несахарным диабетом, то при лечении кортикостероидами и тиреоидином у больных могут усиливаться жажда и полиурия. Поэтому рекомендуется назначение интраназально адиуректина по 0,03—0,05 г 3 раза в день, при малой выраженности гипогликемического состояния — хлорпропамин и др. (помнить о возможности возникновения гипогликемического состояния). Хлорпропамин назначается в 7—8 ч утра 1 раз в день, и доза не должна превышать 0,125 г — с последующим повышением под контролем уровня сахара крови. **Профилактика:**

1. Правильное ведение родов, особенно в 3-м периоде.
2. Профилактика кровотечения. В случаях кровотечения в родах — полное возмещение кровопотери.
3. В послеродовом периоде на фоне общестимулирующей терапии назначать витамин *E*.
4. При криминальных и самопроизвольных абортах — борьба с инфекцией, общестимулирующая терапия.
5. Женщины, перенесшие массивную кровопотерю в родах, при аборте, операциях, подлежат диспансеризации для выявления ранних стадий заболевания.

В.А.Агафонов (1986) считает, что женщины с массивной кровопотерей, с падением ОЦК на 20% и более должны находиться на диспансерном учете под наблюдением гинеколога, эндокринолога, невропатолога, психиатра.

Прогноз:

1. В острой стадии заболевания прогноз может быть неблагоприятным. Возможно развитие шока, коллапса, гипофизарной комы,

острой надпочечниковой недостаточности и присоединение инфекции, что может привести к летальному исходу.

2. У больных при правильно проведенной заместительной гормональной терапии прогноз может быть благоприятным, с восстановлением менструальной и репродуктивной функций. Трудоспособность обычно восстанавливается.

3. Все больные с недостаточной функцией гипофиза могут быть отнесены к инвалидам II группы.

2.21. Климактерический синдром (пременопаузальный период)

Климактерий — это физиологический период в жизни женщины, в течении которого на фоне возрастных изменений в организме доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе. Слова «климакс», «климактерий» происходит от греческих слов *klima* — лестница и *klimakter* — ступень.

В.П.Сметник и Л.Г.Тумилович (1997) рекомендуют следующую терминологию:

- *пременопаузальный период* — от 45 лет до наступления менопаузы;
- *перименопаузальный период* — пременопаузальный и 2 года после менопаузы;
- *постменопаузальный период* — начинается после наступления менопаузы и длится до смерти женщины.

Изменения менструального цикла могут начаться у женщин в 40 лет, они проявляются нерегулярными менструациями. Снижается чувствительность оставшихся фолликулов к стимуляции гонадотропинами, повышается порог чувствительности гипоталамуса к эстрогенам. По механизму отрицательной обратной связи происходит увеличение гонадотропинов. Содержание ФСГ начинает повышаться в крови с 40 лет, ЛГ — с 45 лет. После менопаузы содержание ЛГ возрастает в 3 раза, а ФСГ — в 14 раз. В этот период ускоряются гибель ооцитов и атрезия примордиальных фолликулов. В фолликулах уменьшается количество слоев клеток гранулезы и клеток theca, которые являются основным источником синтеза и секреции эстрогенов. Гормональная активность стромы яичника не изменяется — происходит секреция андростендиона и небольшого количества тестостерона.

Уменьшение образования эстрадиола влияет на секрецию гипофизарных гонадотропинов. Не происходит овуляторного выброса ФСГ и ЛГ, и овуляторные циклы сменяются циклами с недостаточностью желтого тела, а затем и ановуляторными. При отсутствии желтого тела резко снижается синтез прогестерона, недостаток которого является причиной гиперплазии эндометрия и дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК).

Малое количество созревающих фолликулов ведет к увеличению интервалов между циклами или выпадению циклов с олигоменореей.

Прекращение менструации наступает вследствие того, что количество эстрогенов недостаточно, чтобы вызвать пролиферативные процессы в эндометрии и менструацию.

Время наступления менопаузы определяет количество яйцеклеток в сочетании с экологическими и социальными факторами. Преждевременная менопауза характеризуется проявлением стойкой аменореи в возрасте 36—39 лет, возможными причинами которой являются: генетическая предрасположенность; недостаточность функций яичников как следствие вторичной аутоиммунной реакции при ревматоидном артрите или воспалительной реакции при эпидемическом паротите.

Ранняя менопауза наступает в возрасте 40—44 лет. Уровень ФСГ, соответствующий 30 мкГ/л, является маркером менопаузы (Сметник В.П., 2001).

По характеру проявления и времени возникновения патологические состояния делятся на 3 группы:

1-я группа. Ранние симптомы

Вазомоторные: «приливы» жара, повышенная потливость, головная боль, гипотония или гипертония, озноб, сердцебиение.

Эмоционально-психические: раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо.

2-я группа. Средневременные симптомы

Урогенитальные: сухость влагалища, диспареуния — боль при половом сношении, зуд и жжение, уретральный синдром.

Кожа и ее придатки: сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос.

3-я группа. Поздние обменные нарушения: остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания.

Итак, *1-я группа* — ранние симптомы — это типичное проявление климактерического синдрома (КС), частота которого составляет 40—60%. По данным В.П.Сметник (1999), у 37% женщин он проявляется в пременопаузальном периоде, у 40% — совпадает с менопаузой, у 21% — через 1,0—1,5 года после менопаузы и у 2% — спустя 3—5 лет после менопаузы. Наиболее ранними и специфическими симптомами являются «приливы» жара. «Приливы» характеризуются неожиданным покраснением кожи головы, шеи и груди, сопровождающимся ощущением сильного жара и потоотделением.

«Приливы» могут продолжаться от нескольких секунд до нескольких минут и возникают чаще в ночное время или во время стрессовой ситуации. Начало прилива совпадает, по-видимому, с началом выброса ЛГ и характеризуется повышением уровня ЛГ, АКТГ и ТТГ. Уровни ФСГ и пролактина во время прилива не меняются. Однако если уровни тиреоидных гормонов во время прилива не меняются, то глюкокортикоидная и минералокортикоидная функции коры надпочечников существенно повышаются. Вазомоторные рас-

стройства у большинства женщин продолжаются 1—2 года, но могут длиться и 10 лет (Савельева Г.М. и др., 2002).

По количеству приливов определяют тяжесть течения климактерического синдрома (Вихляева Е.М., 1966):

- легкая форма — до 10 приливов в сутки, общее состояние и работоспособность не нарушены;
- средней тяжести — 10—20 приливов, головная боль, головокружение, боль в области сердца, ухудшение общего состояния и снижение работоспособности;
- тяжелая форма — более 20 приливов в сутки, значительная или полная потеря работоспособности.

«Приливы» возникают на фоне снижения ранее установившегося уровня эстрогенов и не возникают при гипоэстрогемии (например, при дисгенезии гонад) — из-за изначально низкого уровня эстрогенов.

Другими симптомами КС являются гипергидроз, изменение АД, повышение АД (до 60% случаев), головная боль, нарушение сна, озноб, симпатоадреналовые кризы. Этиология этих нарушений точно не установлена. Однако принято считать, что дефицит эстрадиола ведет к изменению синтеза катехолэстрогенов мозга, которые конкурируют с катехоламинами за места связывания в гипоталамусе. Немаловажную роль играет также нарушение синтеза (3-эндорфинов в мозгу и серотонина, так как они ответственны за настроение (Сметник В.П., 2002). Степень тяжести климактерического синдрома можно оценить с использованием менопаузального индекса (МИ) Куппермана, однако в практической деятельности использование его довольно сложно, он более приемлем при оценке эффективности терапии и проведении научных исследований (Пшеничникова Т.Я., 1998).

Схематично симптомокомплекс КС делится на 3 группы (Савченко О.Н. и др., 1967).

Группа 1 — нейровегетативные нарушения: повышение АД, головная боль, приступы тахикардии, озноб, зябкость, симпатоадреналовые кризы, нарушение сна, «приливы». *Группа 2* — обменно-эндокринные нарушения: ожирение, изменение функции щитовидной железы, дисгормональная гиперплазия молочных желез, боль в мышцах, атрофия половых органов, остеопороз, сахарный диабет. *Группа 3* — психоэмоциональные нарушения: снижение работоспособности, рассеянность, ослабление памяти, раздражительность, плаксивость, расстройство аппетита, нарушение полового влечения и пр. Каждый симптом оценивается в баллах в зависимости от степени выраженности — от 0 до 3. При нейровегетативных нарушениях значение МИ до 10 баллов означает отсутствие проявлений КС, 10—20 баллов — легкую степень, 20—30 баллов — среднюю степень, 30 и более — тяжелую степень выраженности КС.

Обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения оцениваются однотипно. МИ, равный 0, означает отсутствие нарушений, 1-7 - легкие нарушения, 8-14 баллов — средние, 15 и более — тяжелое проявление КС.

Вторая группа нарушений — средневременные расстройства, они возникают чаще спустя 3—5 лет после наступления менопаузы. Частота урогенитальных расстройств составляет 30-40% (Савельева Г.М. и др., 2002). На фоне гипоэстрогении снижается синтез гликогена в клетках слизистой оболочки влагалища и соответственно уменьшается число лактобацилл, рН среды повышается до 5,5—7,0. Нередко присоединяется инфекция, особенно активизируется рост кишечных бактерий, стрепто- и стафилококков. Развиваются стойкий атрофический кольпит, зуд вульвовагинальной области, диспареуния. Учитывая вышеперечисленное, лечение надо проводить с добавлением эстрогенных препаратов под контролем увеличения показателей КПИ до 50—60 и снижения рН до 4,5.

Атрофические изменения в уретре предрасполагают к частым рецидивам бактериальной инфекции, что может привести к фиброзу и развитию «уретрального синдрома», характеризующегося частым, болезненным и непроизвольным мочеиспусканием. Парауретральная бактериальная колонизация осложняет течение циститов и уретритов.

Различают следующие формы урогенитальных расстройств:

- 1) легкая форма: атрофический вагинит, диспареуния, цисталгия, никтурия; проведенное лечение дает 100% эффект;
- 2) средняя степень: к вышеперечисленным присоединяется недержание мочи при напряжении; эффект от лечения — в 70% случаев, так как больные обращаются через 3—5 лет после появления симптомов;
- 3) тяжелая степень: самопроизвольное мочевыделение; эффект от лечения — в пределах до 30% случаев.

Третья группа нарушений — поздние обменные нарушения. Первичный, или инволюционный, остеопороз — системное заболевание скелета, или синдром ускоренной потери массы костной ткани, характеризующейся последующим повышением ломкости и склонностью к перелому костей. Изменения происходят в корковом слое губчатых костей осевого скелета: уменьшается плотность и снижается масса костной ткани. Повышенная скорость резорбции кости сохраняется в течение 3—7 лет после менопаузы. Остеопороз обусловлен уменьшением содержания эстрогена и андростендиона. Дефицит эстрогена снижает активность остеобластов и повышает чувствительность костной ткани к паратиреоидному гормону, который регулирует обмен кальция в костях.

Возможны два механизма развития остеопороза: 1. Быстрая потеря целостности губчатого вещества в связи с повышенной активностью остеокластов. Морфологически это проявляется деструкцией губчатого вещества.

2. Медленное истончение кортикального слоя и уменьшение массы губчатого вещества костей вследствие снижения активности остеобластов.

При остеопорозе, обусловленном гипоэстрогенией, чаще всего наблюдаются поражение позвонков и переломы нижней трети костей предплечья. На фоне гипоэстрогении отмечается ускорение процессов резорбции костей. Эстрогены оказывают прямое и опосредованное влияние на скелет. Последнее осуществляется путем снижения активности паратгормона, что способствует снижению абсорбции кальция в кишечнике и его реабсорбции почками. На фоне гипопаратиреоидизма активизируется превращение 25-гидроксивитамина *D* в его активный метаболит — 1,25-гидроксивитамин *D*, который блокирует всасывание кальция кишечником. Кальцитонин оказывает противоположный эффект, уровень его на фоне гипоэстрогении также снижен.

Факторы риска первичного остеопороза нередко наследственно обусловлены; кроме того, существуют факторы, связанные с особенностями семейного или личного анамнеза:

- 1) фенотипические признаки (изящные небольшого роста женщины со светлой кожей, хрупкого телосложения);
- 2) переломы у матери;
- 3) менархе после 15 лет;
- 4) менопауза до 50 лет.
- 5) олиго- или аменорея;
- 6) ановуляция и бесплодие;
- 7) более 3 беременностей и родов;
- 8) отсутствие лактации;
- 9) лактация более 6 мес.

Вторичный остеопороз — мультифакторное заболевание, в возникновении которого играют роль следующие факторы:

- 1) эндокринные (гипертиреоз, гиперпаратиреоз, гиперкортицизм, диабет, гипогонадизм);
- 2) дефицит питания и кальция;
- 3) избыточный прием алкоголя, кофе (более 5 чашек), никотин;
- 4) прием медикаментов: кортикостероидов, гепарина, антиконвульсантов (более 4 нед.);
- 5) генетические факторы: неполный остеогенез, низкая пиковая масса кости;
- 6) другие факторы.

К методам **ранней диагностики** относится определение минеральной плотности костной ткани путем денситометрии. Как скрининговый метод в настоящее время используется ультразвуковая сонография, определяющая степень эластичности и прочности костной ткани по распределению УЗ-волны в костной ткани.

Диагноз остеопороза можно поставить на основании рентгенографии позвоночника — выявляется снижение плотности кости

с подчеркнутостью кортикальных контуров. Появление на рентгенограмме подобных отклонений возможно лишь при потере не менее 30% костной ткани. Клиновидные деформации и компрессионные переломы на рентгенограмме позвоночника также заставляют предположить наличие остеопороза.

Определение массы костной ткани проводится компьютерной томографией. Состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) определяется с помощью монофотонного абсорбциометра в точках лучевой кости. Используются как абсолютные значения МПКТ (в г/см²), так и относительные показатели в процентах от возрастной нормы, рассчитанной по возрастным группам с 5-летним интервалом.

Определение содержания кальция и фосфора в крови и экскреции в моче, т.е. фосфорно-кальциевого обмена, является недостаточно специфическим маркером костной резорбции, так как на их уровень влияют многие факторы (в том числе и диета, pH крови, белковый состав ее и т.д.).

Заболевания сердечно-сосудистой системы в пременопаузальном периоде являются ведущей причиной смерти в высокоразвитых странах. Если в 40-летнем возрасте частота инфарктов миокарда у мужчин значительно выше, чем у женщин, то в постменопаузальном периоде, особенно к 60 годам, частота инфаркта миокарда у мужчин и женщин почти одинакова (Савельева Г.М. и др., 2002).

Полагают, что эндогенные эстрогены играют защитную роль для сердечно-сосудистой системы. Эстрогены снижают уровень атерогенных фракций липидов (липопротеинов низкой и очень низкой плотности), а также благоприятно влияют на гемодинамику, снижая сопротивляемость периферических сосудов и усиливая кровоток в капиллярах. Кроме того, эстрогены воздействуют на локальные биохимические процессы в стенке артерий (перенос холестерина в интиму артерий), синтез тромбосана, простаглицлина и других эндотелиальных факторов. *В увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний могут играть роль несколько групп факторов* (Сметник В.П., 2002):

1-я группа - метаболические изменения. У 90—95% женщин является дислипидопроteinемия, изменения обмена глюкозы и инсулина, изменения гемостаза и фибринолиза.

2-я группа — неметаболические изменения: дисфункция эндотелиальных клеток, вызванная дефицитом эстрогенов, заключающаяся в повышении содержания эндотелина-1 и тромбосана — А2, а также в снижении синтеза оксида азота и уровня простаглицлина; изменении функции сердца и гемодинамики.

Профилактика и лечение климактерических расстройств. Гормонотерапия назначается с целью лечения климактерического синдрома и является реальной профилактикой остеопороза и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кроме того, гормонотерапия назначается при появлении уrogenитальных расстройств, а также трофических

изменений кожи и слизистых оболочек — «сухих» конъюнктивитов, стоматитов, ларингитов и пр.

Первоначально широко использовались нестероидные эстрогены (стильбестрол) и синтетические стероиды (этинил-эстрадиол и местранол). Осложнения данной монотерапии характеризовались появлением гиперплазии эндометрия у 7—15% женщин и повышением частоты рака эндометрия в 2—9 раз по сравнению с нелеченной популяцией (Сметник В.П., 2002). В связи с этим в последующие годы разрабатывались оптимальные режимы гормонотерапии и типы гормональных препаратов для исключения отрицательных эффектов.

В настоящее время является общепринятым положение об использовании лишь *натуральных эстрогенов* для гормонотерапии с обязательным добавлением низких доз гестагенов (натуральных или синтетических). Хотя натуральные эстрогены не так активны, как синтетические, однако они имеют важное преимущество. Они метаболизируются в печени, как и эндогенные эстрогены, не оказывая столь выраженного воздействия на печень, как синтетические, не изменяют факторы коагуляции, углеводный обмен, не повышают синтез пролактина.

Из эстрогенов используется *эстрадиол*, он является основным циркулирующим эстрогеном молодых женщин. *Эстрон* в форме конъюгированных эстрогенов широко используется в гормонотерапии в постменопаузе. Основным компонентом является эстрон сульфат.

Эстриол в основном используется в свободной форме или как эстриол сукцинат. Эстриол — наименее активный эстроген, оказывает выраженный кольпотропный эффект, поэтому широко используется вагинально при урогенитальных расстройствах.

Существует два основных пути введения натуральных эстрогенов: оральный и парентеральный. Имеется два важных различия между оральным и парентеральным назначением эстрогенов:

1. Натуральные эстрогены частично превращаются в эстрон в желудочно-кишечном тракте. Орально назначенные эстрогены подвергаются в печени первичному метаболизму в биологически неактивные сульфатные формы. Следовательно, для того чтобы физиологические уровни эстрогенов достигли органов-мишеней, должны быть назначены их супрафизиологические дозы.

2. Парентерально введенные эстрогены достигают органов-мишеней и терапевтического эффекта при меньших дозах, т.е. исключается первичный метаболизм печени.

При парентеральном назначении эстрогенов используются различные способы введения. Системное действие эстрогенов достигается при внутримышечном, чрескожном (пластырь), подкожном и накожном (мазь) введении.

Местный эффект достигается при вагинальном введении эстрогенов в виде мазей, свечей, колец-пессариев для лечения урогенитальных расстройств.

Как указывалось выше, при длительном непрерывном приеме эстрогенов отмечается увеличение частоты различных типов гиперплазии и даже рака эндометрия. Поэтому в настоящее время при назначении гормонотерапии общепринято обязательное циклическое добавление к эстрогенам прогестагенов в течение 10—12—14 дней. Назначение натуральных эстрогенов с добавлением прогестагенов позволило исключить гиперплазию эндометрия. У леченных в таком режиме женщин частота рака эндометрия ниже, чем у нелеченных. Благодаря гестагенам происходит циклическая секреторная трансформация пролиферирующего эндометрия и таким образом обеспечивается полное отторжение эндометрия.

Целесообразно назначение производного 17-ОН прогестерона. Он имеет чрезвычайно низкую андрогенную активность по сравнению с их гестагенной активностью и практически не снижает благоприятного воздействия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Прогестагены нового поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат) также не влияют на обмен липопротеинов. Синтетические прогестагены при включении их в контрацептивные таблетки используются в дозах, необходимых для подавления овуляции. Прогестагены могут быть назначены орально или парентерально (внутримышечно, чрескожно, вагинально — свечи, капсулы). Дозы оральных прогестагенов выше, чем парентеральных. Например, доза норэтистерона ацетата для чрескожного введения составляет 0,25 мг/сут. в течение 14 дней, а при оральном приеме — 1,0—2,5 мг/сут. Установлено, что для снижения частоты гиперплазии эндометрия более важна большая продолжительность приема прогестагенов, чем увеличение ежедневной дозы. Так, добавочный прием гестагенов в течение 7 дней снижает частоту гиперплазии эндометрия до 4%, а в течение 10—12 дней практически исключает ее. Низкие дозы прогестагенов и циклический прием их позволили свести к минимуму их отрицательное действие на липопротеины.

При появлении маточного кровотечения следует провести УЗИ и диагностическое выскабливание.

Исследования, необходимые перед назначением гормонотерапии:

- Изучение анамнеза с учетом противопоказаний.
- Гинекологическое обследование с онкоцитологией.
- УЗ-исследование гениталий (оценка толщины эндометрия <5 мм).
- Исследование молочных желез — пальпация и маммография.
- Измерение АД, роста, массы тела, факторов коагуляции, уровня холестерина крови, а также ТТГ, Т₃, Т₄; запись ЭКГ, остеоденситометрия в перименопаузе.

Пациенткам, принимающим курс гормонотерапии, первое контрольное обследование назначают через 3 мес, а последующие — через 6 мес. Необходимо проведение 1 раз в год маммографии, онкоцитологии, остеоденситометрии при остеопении и остеопорозе, УЗИ гениталий.

Если при проведении УЗ-диагностики выявляются миома и гиперплазия эндометрия до 0,5 см, то можно назначать заместительную гормонотерапию (ЗГТ); если ширина срединных структур 0,5—0,6 см, проводится проба с прогестероном, затем контроль УЗИ при уменьшении размеров срединных структур (М-эхо), если больше 0,6 см — обследование (гистероскопия).

Однако на фоне ЗГТ эхографическая картина узлов восстанавливается в первые полгода и возможен рост миоматозных (Зайдиева Я.З. и др., 2001), интерстициальных и интерстициально-субмукозных узлов. Атрофические процессы в матке могут приводить к усилению центрипетальных тенденций и увеличению субмукозного компонента узла, возможности кровотечения (Савельева ЕМ. и др., 2002), что требует проведения гидросонографии и гистероскопии.

При диффузной мастопатии не противопоказана ЗГТ, предпочтение отдается 2-фазным препаратам.

Противопоказания для гормонотерапии:

- опухоли матки, яичников и молочных желез;
- маточные кровотечения неясного генеза;
- острый тромбофлебит;
- тромбоз эмболическая болезнь;
- тромбоз эмболические расстройства, связанные с приемом эстрогенов;
- почечная и печеночная недостаточность;
- тяжелые формы сахарного диабета;
- менингиома {противопоказаны гестагены}.

Требуется осторожность при наличии заболеваний, на течение которых может отразиться задержка жидкости (астма, мигрень, эпилепсия), а также при эндометриозе, указаниях в анамнезе на депрессию, желтуху беременных, почечную недостаточность. Эстроген-терапия должна быть прекращена при появлении желтухи, увеличении размеров матки.

Побочные эффекты ЗГТ: нагрубание молочных желез, снижение или повышение массы тела (на 4—5%), тошнота, пастозность, задержка жидкости, головная боль, обильные выделения цервикальной слизи, холестаза, снижение или повышение либидо. При нагрубании молочных желез назначается мастодинон или кламин (Сметник В.П., 2002).

Положительные эффекты ЗГТ характеризуются уменьшением климактерических симптомов у 90—95% женщин (Савельева ЕМ. и др., 2002; Сметник В.П., 2002; Соболевская А.А. и др., 2001; Новикова О.В. и др., 2001; Зайдиева Я.З., 2001), улучшением течения депрессии, а также состояния мышечного тонуса, кожи, волос, уменьшением урогенитальных расстройств (на 85%), риска переломов шейки бедра (на 50%), позвонков (на 60—70%), снижением частоты инфарктов миокарда (на 35—50%), болезни Альцгеймера (на 30—60%) и частоты рака толстой кишки (на 25—30%) (Сметник В.П., 2002).

В лечении климактерических расстройств единственным патогенетически обоснованным и эффективным методом коррекции является заместительная гормонотерапия, однако соотношение нуждающихся в ЗГТ и получающих ее не в пользу последних (Савельева Г.М. и др., 2002). С одной стороны, это является следствием недостаточной просвещенности населения, с другой — меняющихся представлений о риске, связанном с ЗГТ. Так, при длительной ЗГТ возрастает риск возникновения рака молочной железы, при этом эстрогенам отводится роль промоторов в канцерогенезе (Савельева Г.М. и др., 2002). В последние годы появились данные о повышении частоты сердечно-сосудистых осложнений (тромбозы, тромбоэмболии, инсульты, инфаркты) при применении ЗГТ, при этом наиболее опасным является первый год приема препаратов. (Башмакова Н.В. и др., 2001; Мухин И.Б. и др., 2001; Савельева Г.М. и др., 2002).

Основные принципы заместительной гормонотерапии и показания для ее назначения:

- Применяются натуральные эстрогены и их аналоги (доза эстрогенов низкая).
- При интактной матке эстрогены в сочетании с прогестагенами; при удаленной матке показана монотерапия эстрогенами прерывистыми курсами или в непрерывном режиме (Сметник В.П., 2002).

С целью профилактики продолжительность ЗГТ должна составлять 5—7 лет и более. Для ЗГТ используются препараты, содержащие эстрогены (монотерапия), комбинация эстрогенов с прогестагенами в различных режимах (циклическом или непрерывном), комбинация эстрогенов с андрогенами.

Комбинационная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме назначается женщинам при наличии матки в перименопаузе.

Двухфазные препараты — в прерывистом циклическом режиме назначаются в перименопаузе женщинам при наличии матки (дивина, дивитрен, климен, климонорм, премелла-цикл, циклопрогинова) и в непрерывном режиме (фемостон).

Трехфазные препараты назначаются в непрерывном режиме (трисеквенс).

Другие препараты — ливиал (тиболон), обладающий эстрогенным, гестагенным и андрогенным действием. Ливиал не оказывает стимулирующего действия на эндометрий и молочные железы (Genazzani A.R. et al., 1991; Rymer J. et al., 1994; Valdivia I. et al., 2002). Ливиал по 2,5 мг/сут. в течение 28 дней, препарат не рекомендуется применять до 1 года после последней менструации.

Эстрогены, используемые в ЗГТ. В России зарегистрированы препараты, содержащие 17-в-эстрадиол, эстрадиол-валерат, эстриол, конъюгированные эстрагены. Монотерапия эстрагенами назначается в случае отсутствия матки. Эстрогены положительно воздействуют

на обмен веществ эндотелия сосудов, липидный спектр крови, активизируя синтез азота и простаглицлина. Пути введения эстрагенов:

1. *Пероральный* (эстрофем, овестин, прогинова, эстрофеминал, премарин, хормоплекс, пресомен).
2. *Вагинальный* (кремы, свечи — овестин).
3. *Чрескожный* (пластыри, гели; климара, эстрадерм, дерместрил, дивигель, эстражель).

Главное преимущество трансдермальной формы эстрогенов — это предотвращение их метаболизма при первичном прохождении через печень; не происходит стимуляции рениновой системы и уменьшается риск действия гипертензина (Karjalainen et al, 1997). Кроме того, уменьшение уровня фибриногена и активности фактора VII, предотвращая повышение концентрации триглицеридов, оказывает положительное влияние на факторы риска ишемической болезни сердца (Сметник В.П. и др., 2000). Трансдермальная форма предпочтительна у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени.

Профилактика и лечение урогенитальных расстройств (УГР). Самым эффективным методом является ЗГТ. Любой вид терапии (и системный, и местный) оказывает положительное действие следующим образом:

- Вызывает пролиферацию влагалищного эпителия.
- Под действием эстрогенов увеличивается количество лактобацилл, гликогена и снижается рН влагалищного содержимого, что восстанавливает экологию влагалища (норма рН - 3,5—4,5).
- Улучшает кровоснабжение всех слоев влагалищной стенки, увеличив трансудацию, что повышает сексуальную активность женщины.
- Под влиянием эстрогенов улучшается кровоснабжение всех слоев уретры, восстанавливается ее мышечный тонус, происходит пролиферация уретрального эпителия и увеличивается количество уретральной слизи.
- Нормализуется внутриуретральное давление, что препятствует развитию стрессорного недержания мочи.
- Улучшаются трофика и сократительная активность детрузора.
- Эстрогены улучшают кровоснабжение, трофику и сократительную способность мышц тазового дна, коллагеновых волокон, способствуя таким образом удержанию мочи и препятствуя опущению стенок влагалища.

Эстрогены стимулируют секрецию иммуноглобулинов парауретральными железами, что вместе с увеличением количества уретральной слизи создает барьер для развития восходящей инфекции. При легкой форме УГР эффективна местная терапия в режиме «понеделник—среда—пятница», включающая овестин (крем) + системные препараты (эстриол связывается на 6 ч с рецепторами и не

оказывает системного действия, эстрадиол связывается с рецепторами на 24 ч и оказывает системное воздействие).

Гормонопрофилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Недостаток эстрогенов в организме приводит к изменениям состава крови, способствующим снижению эластичности сосудов, в том числе коронарных. Нарушается снабжение сердечной мышцы кислородом, появляется угроза развития инфаркта миокарда. У женщин, принимающих препараты ЗГТ во время менопаузы, значительно снижаются уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), сывороточного холестерина и увеличивается уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Считают, что эти изменения способствуют предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний и являются профилактикой атеросклероза. Установлено наличие эстроген-рецепторов протеинов в мышцах стенок артерий. Поэтому эстрогены действуют на стенку артерий через механизмы связывания с гормональными рецепторами, вазоактивными пептидами, простагландинами, а также оказывают прямое действие на стенку артерий в связи с выработкой эндотелием релаксирующего фактора. Повышаются ударный и минутный объемы сердца, улучшаются показатели сократимости миокарда, стабилизируется АД и уменьшаются боли в сердце.

Таким образом, раннее начало ЗГТ в значительной степени снижает риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта, так как каждый год риск наступления сердечно-сосудистых расстройств увеличивается на 2%. Гормонотерапия показана в течение 5—10 лет.

В целях профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в период пери- и постменопаузы ЗГТ по показаниям необходимо сочетать с курсами системной энзимотерапии (бромелайн, вобэнзим — 5 драже 3 раза в день за 30 мин до еды — 4—6 нед., целесообразно повторение курсов 1—1,5 мес); при гиперагрегации тромбоцитов — витамин *E* - 50 мг/сут., на курс 2000 мг), при гиперлипидемии — липостабил, холестирамин), которые нормализуют реологические свойства крови.

Профилактика и лечение остеопороза. Сохранение костной массы — задача более легкая, чем восстановление ее. Поэтому профилактика остеопороза является очень важной и преследует четыре основные цели:

- 1) формирование пика костной массы и создание скелета с максимальной прочностью к периоду полового созревания;
- 2) предупреждение снижения постменопаузальной и возрастной потери массы кости;
- 3) улучшение качества кости и повышение ее прочности;
- 4) нормализация нарушенных процессов костного ремоделирования и предотвращение переломов костей (Рожинская Л.Я., 2002).

Все средства патогенической терапии и профилактики остеопороза по преобладающему механизму действия условно можно разделить на три группы:

- 1) преимущественно угнетающие костную резорбцию;
- 2) стимулирующие костеобразование;

3) препараты многопланового действия.

Первая цель — *блокада резорбции костной ткани* — достигается за счет эстрогенов (Васильев А.Ю. и др., 2001; Боровин О.В., 2001; Болдырева Н.В., 2001) у женщин старше 60 лет. Целесообразно использовать (при отсутствии противопоказаний) монофазные (двухкомпонентные) препараты типа клиогест или ливиал, а у женщин с удаленной маткой — монофазные эстрогенные препараты, в том числе и для наружного применения (пластыри, гели) (Дьяконова А.А. и др., 2001; Сметник В.П., 2002).

В ходе поиска идеального эстрогена селективные модуляторы эстрогенных рецепторов рассматривались как вещества, являющиеся агонистами эстрогенных рецепторов в отношении костной ткани и антагонистами эстрогенных рецепторов по отношению к матке и молочным железам (Рожинская Л.Я., 2002). Такими селективными модуляторами эстрогенных рецепторов 2-го поколения являются ралоксифен, кеоксифен, дролоксифен.

Ралоксифен в дозе 60 мг достоверно повышает минеральную плотность костной ткани в позвоночнике, в проксимальных отделах бедренной кости и снижает частоту возникновения переломов тел позвонков на 30-40% (Delmas P.D. et al., 1997; Eftinger V. et al., 1999; Карелина С.Н., 2001).

2-я группа препаратов, угнетающая активность остеокластов, тем самым вызывающая торможение костной резорбции, — кальцитонины. Эти препараты оказывают и выраженный анальгетический эффект, который связан с повышением уровня р-эндорфинов в крови под влиянием кальцитонина, воздействием на метаболизм серотонина и моноаминов в ЦНС (Рожинская Л.А., 2002).

Кальцитонин используют как в непрерывном режиме по 100 ЕД внутримышечно или подкожно, так и в виде курсового лечения (2 мес. ежедневного применения, 2 мес. перерыв) в течение 2—5 лет с обязательным приемом солей кальция и витамина *D*.

В последнее время получил распространение кальцитонин лосося — миокальцик в интраназальной форме в дозе 200 ЕД (Карелина С.Н. и др., 2001). Лечение проводится в течение 12 мес. — два 3-месячных курса терапии, интервалы между курсами — 3 мес. Миокальцик назначается в дозе 200 МЕ интраназально в виде спрея 1 раз в день ежедневно. Кальцитонин обладает выраженным антирезорбтивным действием, миокальцик стабилизирует минеральную плотность костной ткани в проксимальном отделе бедренной кости, в том числе и в шейке бедра (Карелина С.Н. и др., 2001).

Бисфосфонаты — наиболее мощные ингибиторы костной резорбции. По антирезорбирующей активности среди бисфосфонатов лидирует этидронат (ксидифон, дидронель), который назначают в виде циклической терапии (400 мг в день ежедневно в течение 2 нед., затем 10 нед. перерыв) в комбинации с препаратами кальция и (или) витамином *D*.

В последние годы на первое место в лечении остеопороза выходят олендронат (фосамакс) и пролонгированные лекарственные формы аледроната и ризедроната соответственно по 70 и 35 мг в 1 табл. для приема 1 раз в неделю.

В профилактике и лечении сенильного остеопороза важное место занимают препараты витамина *D*. Суть его биологического действия:

- стимуляция всасывания кальция и фосфора в кишечнике;
- одновременное воздействие на процессы резорбции и формирования посредством блокады, секреции паратгормона;
- увеличение концентрации кальция и фосфора в матриксе и стимулирование созревания его;
- воздействие на факторы роста, что способствует повышению прочности кости.

Подбор дозы витамина *D*₃ проводится в течение первых 2 недель под контролем уровня сывороточного кальция, в последующем необходим контроль содержания кальция 1 раз в 2—3 мес.

Установлено существенное значение добавок витамина *D* (800 ЕД/сут. холекальциферола или эргокальциферола в сочетании с 1200 мг кальция) у женщин старческого возраста для профилактики переломов шейки бедра (Charuу M.C. et al., 1994). Длительная терапия (более 2 лет) активными метаболитами витамина *D* (альфа-кальцитриолом и кальцитриолом) не дает значительного прироста массы кости, тем не менее существенно снижается частота новых переломов костей (Рожинская Л.Я., 2002).

В настоящее время установлено, что соли кальция играют важную роль в профилактике остеопороза и их необходимо включать в комплексное лечение остеопороза. Национальный институт здоровья США опубликовал в 1994 г. данные о том, что оптимальное потребление кальция для женщин в постменопаузе составляет 1500 мг, а для женщин в постменопаузе, получавших ЗГТ, — 1000 мг. При этом следует учитывать, что среднее потребление кальция составляет 600-800 мг/сут. И для достижения профилактического эффекта необходимо добавлять кальций в виде солей. С возрастом наблюдается прогрессивное снижение кишечной абсорбции кальция и витамина *D*, а также образования витамина *D* в коже.

Наиболее приемлемым является назначение комбинированных препаратов кальция и витамина *D*, в одной таблетке которых содержится не менее 500 мг кальция и 200 ед витамина *D*. Примерами подобных лекарственных форм являются каль-С-вита, кальций-Д3 Никомед, кальцинова.

Для лечения остеопороза используется остеогенон — препарат, дающий двойной эффект: анаболический - активация остеобластов и антикатаболический — снижение активности остеокластов. Это производное из костей быков содержит как органические, так и неорганические компоненты. Органические компоненты (оссеин)

представлены коллагеном и неколлагеновыми пептидами (протеинами с фактором роста и костно-специфическими протеинами), неорганическая часть замещает кальций и фосфор в физиологическом соотношении 2:1. Назначают остеогенон по 1—2 табл. 2 раза в сутки. При осложнениях важны наряду с гормонотерапией режим труда и отдыха, диета (прием овощей, фруктов, молока, творога, растительных жиров), физкультура, использование транквилизаторов, **ИРТ**.

При наличии противопоказаний и (или) непереносимости ЗГТ назначают альтернативную терапию: фитогормоны и гомеопатические препараты.

Климактоплан — гомеопатический препарат — назначается по 1—2 табл. 3 раза в день, за 30 мин до еды, курс — от 4 до 12 нед.

Климаксан — по 5 драже 1—2 раза в день.

Маммосан — по 5-7 драже 3 раза в день длительное время, после каждого месяца - недельный перерыв. Препараты регулируют гормональный баланс, оказывают ангиопротективное, противовоспалительное действие.

Климадинон — препарат растительного происхождения, взаимодействует с эстрогенами, избирательно снижает концентрацию в крови ЛГ гипофиза; назначают по 1 табл. 2 раза или 30 капель 2 раза в день непрерывно длительное время.

Ременс — его природные компоненты регулируют взаимодействия в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, повышая эстрогенную насыщенность, снижая показатели ФСГ, нормализуя соотношения ЛГ/ФСГ. Ременс назначают по 15 капель 3 раза в день за 30 мин до еды, курс — не менее 1—3 мес.

Фитовид — натуральный препарат, состоящий из лекарственных трав Индии; оказывая влияние на липидный спектр крови (снижает показатели холестерина), активизирует обменные процессы головного мозга, улучшает память, а также оказывает противострессовое и иммуномодулирующее действие. Рекомендуются по 1 капсуле в день в течение 1—3 мес.

Туриплекс используется при нарушении функции мочевого пузыря (недержание мочи) в перименопаузальный период по 1 капсуле 3 раза в день. Одна капсула содержит 122,5 мг сухого экстракта семян тыквы обыкновенной.

Туринейрин — седативное средство растительного происхождения, одна капсула которого содержит 225—237,5 мг сухого экстракта травы зверобоя продырявленного. Принимать по 1 капсуле 3 раза в день во время еды.

Калькохель — гомеопатическое средство. Рекомендуются назначать при остеопорозе периода постменопаузы. Обладает метаболическим и спазмолитическим действием. Назначают по 1 табл. под язык.

Остеокея и *кальцитриол*. Эти препараты стимулируют активность остеобластов, применяются с целью профилактики остеопороза.

Хофитол обладает антиоксидантным эффектом, нормализует обмен холестерина липидного профиля крови. Используется в схеме комплексного лечения по 2 табл. 3 раза в день в течение 6 мес.

В последние годы используется метод экстракорпоральной гемокоррекции, в частности плазмаферез. Суть метода заключается в удалении определенного объема плазмы. Плазмозамещение проводится коллоидными и кристаллоидными растворами в соотношении 1,0:1,1 или 1,0:1,2 — в зависимости от исходных гемодинамических показателей.

Для лечения климактерического синдрома применяют реополиглюкин и реоглюкан. Выбор кристаллоидов для плазмозамещения определяется показателями электролитного состава крови.

Курс лечения плазмаферезом состоит из 2—4 сеансов с интервалами в 1—2 дня. Во время проведения курса терапии больные соблюдают бессолевую белковую диету, принимают витамины. Длительность ремиссии колеблется от 3 до 18 мес. после прекращения плазмафереза.

2.22. Посткастрационный синдром

Посткастрационный синдром (ПКС) — комплекс вегетативно-сосудистых, нейроэндокринных и нейропсихических симптомов, возникающих после тотальной или субтотальной овариэктомии (кастрации) в сочетании с удалением матки или без удаления. ПКС развивается у 60—80% оперированных женщин. Он встречается крайне редко у женщин репродуктивного возраста, оперированных по поводу tuboовариальных опухолей и доброкачественных опухолей яичников.

Оставление матки без придатков оправдано у нерожавших женщин. Восстановление фертильности у таких женщин в настоящее время возможно с помощью методов вспомогательной репродукции. Самая частая операция, после которой возникает ПКС, — это гистерэктомия с овариэктомией по поводу миомы матки и (или) аденомиоза. Удаление яичников у женщин старше 45-50 лет при проведении таких операций чаще производится в связи с онкологической настороженностью. Кроме того, отмечена большая частота повторных лапаротомий по поводу придатковых образований у женщин, перенесших в прошлом гистерэктомию без удаления придатков.

Термин «хирургическая менопауза» является новым для отечественной литературы, но широко используется в зарубежной по отношению к женщинам, менструальная функция которых была прекращена в результате удаления яичников, яичников и матки или только матки. Этот термин более широкий, чем применяемые ранее в нашей литературе «посткастрационный синдром» или «синдром постовариэктомии», обязательным условием возникновения которых являлось полное или почти полное (субтотальная кастрация) удаление яичников. Таким образом, если посткастрационный, или постовариэктомический, синдром характеризовался кроме выключения

менструальной функции еще и обязательным хирургическим выключением функции яичников, то «хирургическая менопауза» — это именно «последняя менструация» как следствие удаления матки с или без яичников.

Патогенез. В развитии ПКС принимает участие вся нейроэндокринная система, ответственная за механизмы адаптации в ответ на стресс (в частности, кастрацию). Происходит активация синтеза глюкокортикоидов и андрогенов с проявлением определенной клиники. ПКС развивается у женщин с отягощенным преморбидным фоном, функциональной лабильностью гипоталамо-гипофизарной системы. Частота ПКС возрастает у женщин перименопаузального возраста, поскольку овариэктомия в период естественной возрастной инволюции усугубляет биологическую адаптацию организма и приводит к срыву защитно-приспособительных механизмов.

Таким образом, в отличие от естественной менопаузы, при которой угасание функции яичников происходит в течение нескольких лет, при ПКС происходит одномоментное резкое выключение стероидогенной функции яичников.

Клиническая картина. Симптомы ПКС возникают через 1—3 нед. после операции и достигают полного развития через 2—3 мес.

В клинической картине преобладают вегетососудистые нарушения (73%) — «приливы», потливость, тахикардия, аритмия, боли в сердце, гипертонические кризы; обменно-эндокринные нарушения (15%) — ожирение, гиперлипидемия, гипергликемия; психоэмоциональные (12%) — раздражительность, плаксивость, плохой сон, нарушение концентрации внимания, агрессивно-депрессивные состояния.

По данным В.И.Краснопольского, Т.И.Рубченко (1998), у большинства женщин «приливы» появляются в первые 2—7 дней после операции, очень частые — до 20—40 раз в сутки, интенсивные. У меньшей части женщин отмечается более позднее появление приливов — через 3—4 нед., иногда еще позднее, «приливы» у них более редкие, 5—10 раз в сутки, и менее интенсивные. У 20—25% женщин приливов может не быть. 50—60% женщин страдают от выраженной потливости, особенно по ночам, иногда настолько интенсивной, что требуется смена белья. И «приливы», и потливость нарушают сон, приводят к усталости, раздражительности. Потеря пула яичниковых андрогенов может привести к снижению или полной потере либидо, что для молодых женщин является очень существенным осложнением. Появляются плаксивость, депрессия, головные боли, сердцебиение. Эти симптомы, в отличие от приливов и потливости, относятся к неспецифическим и могут быть последствиями операции и связанных с ней моральных и физических страданий. Вазомоторные, или специфические, симптомы у части женщин с течением времени (месяцы, а чаще годы) ослабевают, а затем и прекращаются совсем, но могут продолжаться очень долго — десятилетия.

Через 1,5—2 года, иногда раньше, у 50—60% женщин развиваются признаки урогенитальной атрофии: появляется сухость во влагалище, затрудняющая половую жизнь, иногда зуд во влагалище и в области наружных половых органов, позже может развиваться недержание мочи. Сухость влагалища усугубляется отсутствием яичников, матки и, следовательно, снижением количества эстрогенов, продукции слизи цилиндрическим эпителием шейки матки и эндометрия. Некоторые женщины страдают от частых рецидивирующих кольпитов. Несмотря на имеющуюся явную причину этого страдания — дефицит эстрогенов, обязательно надо исключить заболевания, передаваемые половым путем, которые необязательно являются вновь приобретенными. При дефиците эстрогенов могут стать манифестными ранее асимптомные хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, генитальный герпес. Без одновременного лечения этих заболеваний заместительная гормональная терапия окажется недостаточно эффективной. Следует отметить, что даже при отсутствии шейки матки такие тропные к цилиндрическому эпителию микроорганизмы, как хламидии, мико- и уреаплазмы, могут в условиях дефицита эстрогенов персистировать в атрофическом эпителии влагалища.

Насколько ЗГТ является необходимой у больных с хирургической менопаузой, настолько же она имеет и лучшие условия для ее проведения. Известно, что необходимым компонентом ЗГТ, обеспечивающим все ее положительные эффекты, являются эстрогены. Гестагены же, в той или иной степени нивелирующие положительные эффекты эстрогенов, — в частности и в отношении влияния на сосуды, и имеющие целый ряд побочных эффектов, — являются вынужденной мерой у больных с интактной маткой, так как применение одних только эстрогенов в этой ситуации приводит к увеличению частоты гиперпластических процессов в эндометрии.

Известно, что эстрогены оказывают протективное действие при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, о чем свидетельствуют следующие факты:

- 1) женщины до наступления менопаузы гораздо реже страдают заболеваниями коронарных артерий, чем мужчины того же возраста, через несколько лет после ее наступления дефицит эстрогенов стирает эти различия;
- 2) эпидемиологические исследования состояния здоровья женщин, принимающих эстрогены в постменопаузе и не применявших их, показали снижение частоты болезней коронарных сосудов, инфарктов миокарда, инсультов на 30—40% среди использующих ЗГТ. Это в полной мере относится и к женщинам с хирургической менопаузой, которым эти заболевания без применения ЗГТ грозят в более молодом возрасте.

Защитный механизм эстрогенов реализуется путем благоприятного влияния их на липидный профиль крови, который у женщин с естественной менопаузой по сравнению с женщинами того же

возраста с продолжающимися менструациями характеризуется повышением атерогенных фракций крови (общего холестерина, липопротеинов низкой плотности) и снижением антиатерогенных фракций, в частности липопротеинов высокой плотности. Такие же изменения липидного профиля отмечены уже в первые 2—3 месяца после удаления яичников. Наши собственные данные подтверждают, что при применении эстрогенов уже в ближайшие месяцы снижается содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и повышается уровень липопротеинов высокой плотности, т.е. снижаются атерогенные качества крови.

Благоприятный эффект эстрогенов в отношении сердечно-сосудистых заболеваний осуществляется также путем влияния на систему гемостаза. Наши исследования показали значительное снижение уровней фибриногена и повышение фибринолитической активности крови у женщин с хирургической менопаузой уже после 2—3 мес. применения ЗГТ. Кроме того, протективный эффект эстрогенов осуществляется путем непосредственного влияния на стенки сосудов.

И, наконец, одно из тяжелых последствий хирургической менопаузы — остеопороз и связанные с ним атравматические или малотравматические переломы. Остеопороз в настоящее время определяется как «системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к увеличению хрупкости кости и риска переломов» (определение ВОЗ, 1994). Остеопороз делится на первичный — постменопаузальный и сенильный, и вторичный, развивающийся в результате некоторых заболеваний, приема медикаментов. Развивающийся после овариэктомии остеопороз имеет ту же причину, что и постменопаузальный.

Известно, что костная ткань после прекращения роста организма продолжает постоянно обновляться, в ней с определенной периодичностью в разных участках скелета происходит ремоделирование — резорбция «старой» кости остеокластами и формирование новой костной ткани клетками-остеобластами. У женщин в среднем до 35 лет, т.е. до возраста наиболее активной функции яичников, эти процессы осуществляются с заметным преимуществом формирования над резорбцией, что приводит к достижению так называемой пиковой костной массы. Затем начинает преобладать процесс резорбции, и с этого времени женщины начинают терять около 0,5% костной ткани в год. Известно, что кости становятся хрупкими при потере 20—30% костной ткани; и если бы потеря костной ткани происходила с такой же скоростью, то запаса костной прочности хватило бы практически на всю жизнь, но после наступления менопаузы — а по новым данным, уже в пре- и перименопаузе — скорость потери костной массы увеличивается до 1—3% в год, и за 5—10 лет такой ускоренной потери может быть достигнута критически низкая плотность костной ткани, что приводит к переломам. Наиболее типичные места

переломов, связанных с остеопорозом, — компрессионные переломы позвонков, переломы лучевой кости в «типичном» месте, а в более позднем возрасте — переломы шейки бедра, приводящие к тяжелой инвалидности, а у 20% больных — к смерти в ближайшие после перелома месяцы.

Наиболее частыми, но, к сожалению, диагностируемыми практически случайно, являются компрессионные переломы позвонков, чаще всего нижних грудных и поясничных, которые обычно проходят под маской радикулита или остеохондроза. Проявляются они внезапной резкой болью в позвоночнике при подъеме небольших тяжестей, иногда при вставании или перемене положения тела. Постепенно боли становятся слабее, но никогда не прекращаются полностью.

Перелом одного позвонка сопровождается уменьшением роста на 0,5—1,0 см. Множественные переломы приводят к деформации позвоночника и формированию «горба вдовы». Эти переломы не диагностируются, поскольку женщины обращаются не к травматологу, а к невропатологу. Если бы при каждом эпизоде боли в позвоночнике у женщины с риском остеопороза производили рентгеновское исследование позвоночника, была бы возможность предотвратить последующие переломы.

Все вышесказанное относится и к женщинам с хирургической менопаузой, более того, скорость потери костной ткани после одномоментного выключения функции яичников и устранения положительного влияния на костную ткань не только эстрогенов, но и прогестерона, и яичниковых андрогенов у них, как правило, превышает таковую у женщин с естественной менопаузой и может достигать 3—5% в год. При овариэктомии в молодом возрасте женщина иногда не успевает достичь своей пиковой массы и начинает терять костную ткань с более низкого исходного уровня.

Благодаря развитию денситометрической техники диагностика остеопороза значительно облегчилась. Наиболее распространенным в настоящее время способом определения минеральной плотности костной ткани (МПК) является метод биэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, позволяющий достаточно точно определить МПК в граммах на квадратный сантиметр (г/см^2), как минимум, в трех местах скелета — в поясничных позвонках, шейке бедра и дистальном отделе лучевой кости. Компьютерное обеспечение денситометра кроме абсолютных значений, трудно поддающихся оценке не специалистом-радиологом, а, например, гинекологом, предлагает разработанные рабочей группой ВОЗ критерии для качественной оценки МПК. Предлагается Т-критерий, представляющий собой количество стандартных отклонений, на которое МПК данной пациентки меньше пиковой МПК, определяемой как средняя МПК у здоровых женщин 30—35 лет. Т-критерий больше, чем 1, свидетельствует о нормальной МПК; больше, чем 1, но меньше, чем 2,5, расценивается как остеопения (сниженная МПК, но без увеличения риска пере-

ломов); больше, чем 2,5, — как остеопороз, при котором высок риск переломов (именно в месте выявления). Такой же Т-критерий и уже имеющиеся переломы по классификации ВОЗ расцениваются как тяжелый остеопороз. Мы выявили снижение МПК больше чем у половины женщин с хирургической менопаузой, не достигших еще возраста естественной: у 35—40% — остеопению, у 15—20% — остеопороз.

После удаления матки рекомендуют сочетанную эстроген-гестагенную терапию в следующих случаях:

- если хирургическое лечение предпринималось по поводу генитального эндометриоза, так как длительная терапия эстрогенами может стимулировать неудаленные и «дремлющие» после удаления яичников эндометриодные гетеротопии;
- после операций по поводу ранних стадий высокодифференцированного рака эндометрия, причем не ранее чем через 2 года после операции в случае невозможности обойтись без ЗГТ;
- при выраженной триглицеридемии, так как, оказывая благоприятное влияние на остальные компоненты липидного спектра, эстрогены могут повышать уровень триглицеридов;
- при выраженном остеопорозе, так как установлено положительное влияние гестагенов, а именно норэтистерона, входящего в состав препаратов трисеквенс и клиогест (фирмы «Ново-Нордиск»), на минеральную плотность костной ткани. В отношении других гестагенов такой эффект не подтвержден.

Высокая частота, тяжелое клиническое течение ПКС и обменно-эндокринные нарушения вследствие дефицита эстрогена (урогенитальные атрофические процессы, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз и остеопороз) свидетельствуют о важной биологической роли яичников в любом возрасте женщины. Потому не утихают дискуссии по вопросу сохранения яичников у женщин после 45—50 лет при гистерэктомии. Некоторые клиницисты считают, что неизмененные яичники надо оставлять в любом возрасте. По мнению Я.В.Бохмана и соавт. (1980), Н.Д.Селезневой (1982), оставлять яичники или часть их следует в возрасте до 50 лет. Мы также считаем оправданным полное удаление яичников только после 50 лет.

Диагноз трудности не представляет: устанавливается на основании данных анамнеза (характера операции) и клинической картины.

При осмотре отмечаются атрофические явления вульвы и слизистой влагалища.

Показатели гормонов крови характеризуются повышенным уровнем гонадотропинов, особенно ФСГ, и сниженным Э₂. Изменяются липидный обмен, денситометрия.

Лечение. Рекомендуется комплексная терапия, включающая немедикаментозное, медикаментозное и гормональное лечение. Немедикаментозная терапия должна начинаться рано, включая в себя утреннюю, лечебную гимнастику, общий массаж, прогулки перед сном. В рационе питания должны преобладать фрукты и овощи,

жиры растительного происхождения, ограничено содержание углеводов. Показаны гидротерапия в домашних условиях, обливание холодной водой, ванны хвойные, шалфейные, горячие ножные.

Бальнеотерапия включает использование минеральных и радоновых вод. Санаторно-курортное лечение предпочтительно проводить в привычной климатической зоне или на Южном берегу Крыма.

Довольно эффективна гальванизация головного мозга, шейно-лицевой области или электрофорез новокаина на область верхних шейных симпатических ганглиев в сочетании с классическим ручным массажем воротниковой зоны. Эффективным методом терапии является центральная аналгезия с использованием фронтотомтоидального наложения электродов.

Заместительную гормональную терапию женщин после гистерэктомии с придатками можно начинать с препаратов натуральных эстрогенов (эстрофем, прогинова) или препаратов типа дивитрен (более длительный прием эстрогенов — 70 дней, затем гестагенов). При плохой переносимости препаратов перорально можно рекомендовать их в виде геля для чрескожного введения (дивигель). Учитывая, что пациентки данной категории должны получать ЗГТ длительное время, после возраста естественной менопаузы предпочтительнее назначение эстрогенов с гестагенами (фемостон, дивина, климен и др.) Длительность ЗГТ определяется состоянием и самочувствием пациентки.

Помимо гормонального лечения проводится терапия *симптоматическими средствами*: седативные, транквилизаторы, регуляторы нейромедиаторного обмена в ЦНС, витамины, гепатопротекторы, дезагрегантная и антикоагулянтная терапия (аспирин, курантил, трентал) с учетом данных коагулограммы.

Женщины подлежат постоянному диспансерному наблюдению. Обязательно проводится контроль за состоянием молочных желез (УЗИ, маммография), гепатобилиарного тракта и свертывающей системы крови.

Синтетические эстрогены, применяющиеся для гормональной контрацепции и с терапевтической целью в гинекологической практике, не пригодны для заместительной гормональной терапии. Это обусловлено широким спектром их побочных реакций, крайне нежелательных, особенно в пожилом возрасте.

ЗГТ назначается для устранения осложнений, связанных с выпадением функции яичников в репродуктивном (ПКС) или климактерическом периоде.

Препараты ЗГТ должны содержать натуральные эстрогены в свободной форме или их конъюгаты (конъюгированные или микронизированные формы натуральных эстрогенов).

Классификация современных натуральных эстрогенов

1. Аналоги натуральной молекулы:

- эстрадиола — 17-в-эстрадиол (входит в состав препаратов *фемостон, эстрофем, клиогест, трисеквенс, климакс*).

- эстриола (препарат *овестин*).

2. Эфиры эстрогенов (в виде легкой модификации натуральной молекулы):

- эстрадиола валерат (входит в состав препаратов *климонорм климен, прогинова, цикло-прогинова, дивина, дивитрен, гинодиан-депо*).

3. Конъюгированные эстрогены, получаемые из мочи беременных кобыл; содержат смесь эстрогенов и их эфиров (входят в состав препаратов *премарин, премпак-С, гормоплекс*).

Наибольшей биологической активностью в организме женщины обладает 17- β -эстрадиол (E_2), способный оказывать в органах-мишенях (эндометрий, молочные железы, слизистая влагалища и вульвы) пролиферативное действие.

Однако симптомы эстрогенной недостаточности после угнетения функции яичников или удаления яичников и прекращения продукции 17- β -эстрадиола (вазомоторная лабильность и атрофия слизистой влагалища) появляются у большинства, но не у всех женщин. Это можно объяснить экстрагонадным синтезом эстрогена, в частности эстрона (E_1), который является основным эстрогенным гормоном, циркулирующим в периферическом кровотоке при ситуациях, когда концентрация эстрона выше концентрации эстрадиола. Эстрон образуется вследствие периферической ароматизации андрогенов — андростендиона коры надпочечников. Ароматизация андрогенов и синтез эстрона происходят в жировой ткани, печени, почках, определенных ядрах гипоталамуса. На интенсивность эстрогеновой ароматизации влияют возраст и масса тела. У полных женщин скорость превращения андрогенов в эстрогены (эстрон) и концентрация их в крови выше, чем у женщин пониженного питания. Средний процесс конверсии в 2 раза превышает таковой до менопаузы. У некоторых женщин экстрагонадная ароматизация обеспечивается APUD-системой.

В отношении эстрона высказывается предположение о возможном канцерогенном его эффекте. Количество эстрона возрастает у женщин с постменопаузальными кровотечениями, включая многих больных раком эндометрия, эту возможность нельзя исключить и при ПКС.

Эстриолу (E_3) присуще антиэстрогенное действие на гормонозависимые структуры эндометрия и молочных желез. В результате длительного его применения не только не происходит стимуляции пролиферативных изменений в эндометрии, но наблюдается даже угнетающее влияние на гиперпластические процессы, что обусловлено конкурентными отношениями эстрадиола и эстриола за внутриклеточные рецепторы. Эстриол оказывает выраженный кольпотропный эффект, поэтому применяется для профилактики и лечения урогенитальных нарушений (сенильный кольпит, диспареуния, учащенные мочеиспускания и др.).

Вторым компонентом ЗГТ являются прогестагены (син.: гестагены, прогестины). Гестагены не рассматривают в качестве самостоятельных лечебных средств, поскольку они обладают антиэстрогенным действием. Применение гестагенов способно уменьшить гиперпластические изменения эндометрия.

Кроме того, одним из механизмов лечебного эффекта гормональных препаратов, обладающих гестагенными свойствами, является способность вызывать снижение содержания рецепторов эстрогенов в гормонозависимых структурах, в результате чего последние становятся менее чувствительными к действию эстрогенов.

Для ЗГТ в сочетании с натуральными эстрогенами используют гестагены — производные 19-нортестостерона — *левоноргестрел*, *норэтистерона ацетат*, *норгестрел*, 17-гидроксипрогестерона - медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат и ретропрогестерона — *дюфастон*.

Показания для ЗГТ:

1. Выраженный менопаузальный синдром (син.: климактерический) при отсутствии эффекта от немедикаментозной (I этап лечения больных) или медикаментозной, негормональной (II этап лечения) терапии.

2. Посткастрационный синдром (фармакологическая кастрация агонистами РГ ЛГ — золадексом, декапептилом или др.; лучевая кастрация по поводу незлокачественных заболеваний) и как разновидность посткастрационного синдрома — постовариэктомический синдром (после удаления придатков по поводу незлокачественных заболеваний).

3. Синдром истощения яичников.

4. Тяжелые атрофические процессы урогенитального тракта, сопровождающиеся соответственной клинической картиной.

5. Высокий риск (группа риска) развития остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, старческого слабоумия (болезни Альцгеймера).

Обследования при назначении ЗГТ:

1. Изучение анамнеза с учетом противопоказаний.

2. Влагалищное исследование, УЗИ органов малого таза.

3. Осмотр, пальпация молочных желез, маммография.

4. Мазок на онкоцитологию.

5. Измерение АД, роста, массы тела.

6. Коагулограмма, уровень холестерина, печеночные пробы.

7. Определение уровня эстрогенов либо в сыворотке крови, либо путем кольпоцитологии.

8. ФСГ плазмы: уровень $>15\text{МЕ/л}$ подтверждает, что жалобы и симптомы связаны с недостаточностью функции яичников.

Противопоказания для ЗГТ

Лечение эстрогенами *абсолютно противопоказано* при тяжелых поражениях печени, порфирии, тромбоэмболических заболеваниях, эстрогензависимых опухолях молочных желез, матки или почек,

злокачественной меланоме, указании на рак молочной железы или матки у матери или родной сестры.

Относительные противопоказания требуют глубокого обследования и принятия решения в каждом конкретном случае: гипертензия, холецистит, холелитиаз, панкреатит, выраженные отеки, энзимопатия, патология сосудов мозга, аллергические реакции на эстрогены, фиброзно-кистозная мастопатия, миома матки, эндометриоз.

Два варианта ЗГТ:

1. Кратковременная (короткие, по 2—3 мес, но повторные курсы). Для лечения при ранних симптомах недостаточности яичников, урогенитальных инфекций. Некоторые авторы рекомендуют применять эстрогены у больных менопаузальным синдромом прерывистыми курсами, начиная с 1-го года постменопаузы. Мы применяем 4-дневный режим назначения препарата на неделю (с понедельника по четверг) с 3-дневным перерывом.

2. Длительная (защитная), в течение 10 лет и более. Направлена на профилактику изменений кожи, скелета, сердечно-сосудистых заболеваний.

В отношении продолжительности эстрогенной терапии имеются некоторые разногласия. Однако в настоящее время признана целесообразность длительной терапии, которую следует продолжать столько, сколько требуется в каждом отдельном случае, даже до старости. Непрерывная комбинированная терапия эстроген-гестагенными препаратами должна проводиться только после 1-2 лет постменопаузы (через 1—2 года после последней менструации).

ЗГТ обычно приводит к прекращению приливов и ночного потоотделения, оказывает хорошее лечебное и профилактическое действие при атрофии слизистой влагалища, диспареунии, атрофических процессах в уретре и молочных железах, способствует сохранению тургора кожи. Обычно проходят эмоциональные симптомы — депрессия, бессонница, раздражительность. У больных исчезает плохое самочувствие, улучшается состояние психики, качество сексуальной жизни.

Пути введения препаратов ЗГТ:

1. *Пероральный* или *энтеральный* (таблетки, драже). Препараты: фемостон, эстрофем, трисеквенс, клиогест, прогинова, циклопрогинова, климен, климонорм, дивина, гормолекс, премарин, ливинал, овестин.

2. *Парентеральный:*

- трансдермальный (пластырь, гель) — климара, дивигель;
- интравагинальный (свечи, крем) — овестин;
- внутримышечный (ампулы) — гинодиан-депо, содержащий в своем составе эстрадиол и прастерон (андроген). Применяется по 1 мл 1 раз в 4—6 нед. *Противопоказан* при артериальной гипертензии и наличии симптомов гиперандрогении.

Каждый из путей введения имеет свои преимущества и недостатки. Любой путь введения обеспечивает системный эффект, т.е. ответ

всех органов и систем, имеющих рецепторы к эстрогенам и гестагенам. Пероральный путь — единственный, когда кроме системного наблюдается еще и печеночный ответ, т.е. ответ, связанный с первичным прохождением препарата через печень, метаболизмом и конъюгацией эстрогенов.

Независимо от путей введения приняты следующие *основные режимы лечения препаратами ЗГТ*:

- *Монотерапия чистыми эстрогенами без добавления прогестагенов.* Показана у пациенток с удаленной маткой (гистерэктомия в анамнезе). Для этого режима пригодны препараты: эстрофем, прогинова, премарин, овестин, накожные пластыри и гели. При наличии матки монотерапия эстрогенами *противопоказана*. Монотерапия эстрогенами проводится прерывистыми курсами, по 3 нед., с перерывом в 1 нед.

У женщин с сохраненной маткой возможна комбинация чисто эстрогенных препаратов ЗГТ с прогестагенами, наиболее целесообразна с дидрогестероном — дюфастоном. *Схема применения:* эстрогены + дюфастон 10—20 мг в день в течение последних 12—14-го дней цикла. Продолжительность лечения может быть 21 день с последующим 7-дневным интервалом для кровотечения отмены, а может сохраняться в непрерывном режиме, когда в дни, отведенные для кровотечения отмены, пациентка продолжает получать сниженную дозу эстрогенов.

- *Циклическая комбинированная эстроген-гестагенная терапия* в режиме 28-дневного менструального цикла: эстрогены пациентка получает в постоянном режиме, гестагены лишь 10—14 дней. Циклические двухфазные препараты — фемостон, климонорм, климен, цикло-прогинова, дивина, премпак-С. Циклические трехфазные препараты — трисеквенс (трижды за 28-дневный цикл меняется гормональный профиль таблеток).

Эти препараты показаны пациенткам с наличием менструаций, находящимся в периоде пременопаузы.

Фемостон — препарат нового поколения, единственный препарат для ЗГТ, содержащий в качестве прогестагенного компонента дидрогестерон (дюфастон).

Преимущества дюфастона:

- дюфастон — аналог натурального женского прогестерона;
- полностью лишен андрогенных эффектов;
- надежно защищает эндометрий от развития пролиферативных эффектов;
- не ограничивает защитное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и костную ткань;
- не влияет на метаболизм глюкозы и параметры функций печени.
- не вызывает увеличения массы тела;
- выраженное влияние дидрогестерона на эндометрий каждые 14 дней способствует постепенному развитию аменореи.

Фемостон удобен в применении: прием по 1 табл. в день без перерыва; по истечении 28-дневного цикла следует начинать следующий цикл лечения. Обеспечивает отсутствие обострения климактерического синдрома в период менструальноподобной реакции.

Мы располагаем опытом применения этого препарата. Был изучен клинический и метаболический эффект препарата при лечении тяжелых проявлений климактерического синдрома у 18 женщин переходного возраста после операции. Средний возраст больных к началу лечения составил (49,1±0,7) года. Длительность заболевания колебалась от 6 мес. до 4 лет. Женщины перед назначением ЗГТ были обследованы по общепринятой методике. В процессе лечения отмечен положительный эффект у всех больных. Нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения в течение первого цикла приема купировались у 77,7%, а к концу приема третьего цикла эффективность была 100%. Побочные эффекты в виде нагрубания молочных желез наблюдались у 22,2% женщин, тошнота — у 11%, которые купировались самостоятельно к концу третьего цикла приема. Других побочных эффектов мы не наблюдали.

- *Монофазная комбинированная эстроген-гестагенная терапия* в непрерывном режиме.

Препаратом, отвечающим условиям названного режима, является клиогест. К этой группе также можно отнести ливиал (таблетки по 2,5 мг), непрерывный прием которого, в течение 28 дней, как правило, не сопровождается кровотечением благодаря характерному для препарата прогестагеновому влиянию на эндометрий. Это позволяет назначать ливиал пациенткам, находящимся в длительном периоде постменопаузы. Назначается также сразу после хирургической менопаузы либо не ранее чем через год после естественной менопаузы. Положительный эффект ливиала при климактерическом синдроме отмечается с первых недель приема, полный эффект достигается к 3-му месяцу.

- *Режим пролонгированного назначения эстрогенов.* Примером является препарат дивитрен. Цикл приема дивитрена составляет 91 день: 70 дней только эстрадиола валерат 2 мг/сут., следующие 14 дней — эстрадиола валерат 2 мг/сут. и медроксипрогестерона ацетат 20 мг/сут., последние 7 табл. не содержат гормонов (плацебо).

Надо ли назначать ЗГТ профилактически? Да, в случаях существования риска остеопороза.

Группа риска по развитию остеопороза:

- женщины, рано перенесшие овариэктомию;
- больные с преждевременной недостаточностью яичников (синдром истощения яичников);
- фенотипические признаки (изящные, небольшого роста женщины со светлой кожей, хрупким телосложением);
- переломы у матери;
- менархе после 15 лет и (или) менопауза до 50 лет;
- олиго- или аменорея;

- ановуляция и бесплодие;
- более трех беременностей и родов;
- отсутствие лактации или лактация более 6 мес;
- пожилой возраст.

Предупредить остеопороз легче, чем лечить. ЗГТ способна лишь замедлить скорость потери кости, но малоэффективна для восстановления костной массы. Остеопороз можно предупредить ранней ЗГТ. Если лечение начато в течение 3 лет с момента последней менструации, то разрушения костей не происходит, а даже происходит образование новой костной ткани. При более поздней ЗГТ разрушения костей не происходит, но не происходит и образования новой костной ткани.

Таким образом, несмотря на всю неопределенность (риск развития рака эндометрия, молочной железы, тромбоэмболии и др.), существует общее мнение, что для лечения некоторых больных эстрогены применять нужно. Учитывая, что эндогенных эстрогенов у некоторых женщин (экстрагонадный путь) достаточно для того, чтобы не возникали симптомы вазомоторной лабильности и сухости во влагалище, многие современные клиницисты убеждены в необходимости строгих показаний для ЗГТ.

Диспансеризация в процессе ЗГТ:

- 1) осмотр гинеколога через 4—6 нед., далее через 3 мес. в течение 1-го года, через каждые 6 месяцев в дальнейшем;
- 2) измерение массы тела и АД;
- 3) осмотр терапевта, кардиолога (по показаниям);
- 4) осмотр молочных желез;
- 5) маммография (ежегодно);
- 6) УЗИ малого таза с оценкой толщины эндометрия (1 раз в год, при сохранении кровотечения отмены в постменопаузе — по показаниям);
- 7) гистероскопия, биопсия эндометрия (по показаниям);
- 8) глюкоза крови (с индивидуальной периодичностью);
- 9) липопротеины крови (по показаниям);
- 10) АЛТ, АСТ (по показаниям);
- 11) тесты системы гемостаза (по показаниям);
- 12) денситометрия (по показаниям).

В ответ на отмену эстроген-гестагенных препаратов возможно кровотечение, о чем следует предупредить пациентку.

В тщательном наблюдении и соблюдении большой осторожности при выборе метода ЗГТ нуждаются больные диабетом, гипертонической болезнью, страдающие гиперлипидемией.

Побочные эффекты ЗГТ. При выборе гормональных препаратов для лечения климактерического синдрома следует учитывать возможность появления нежелательных побочных влияний: нагрубание молочных желез, гиперсекреция шейечной слизи, прибавка в весе, тяжесть и судороги в ногах, нарушения со стороны

желудочно-кишечного тракта. Имеется риск появления аллергических реакций, маточного кровотечения.

К побочным эффектам ЗГТ относят возникновение нерегулярных или регулярных менструальноподобных кровотечений, что зависит от ответа эндометрия на ЗГТ в виде пролиферативного и секреторного превращения. Являясь неопасными и даже защищающими эндометрий, они пугают женщин, иногда являются главной причиной отказа от ЗГТ. У части женщин в постменопаузе кровотечений не бывает даже при приеме эстрадиола, что является благоприятным фактором, свидетельствующим о неспособности атрофированного эндометрия воспринимать эстрогены. Эстриол мало влияет на эндометрий и при лечении овестином, ливиалом, реже наблюдаются циклические или ациклические кровотечения.

Молочные железы являются органами-мишенями для эстрогенов. Частой жалобой пациенток, принимающих ЗГТ, является чувство дискомфорта, тяжести, напряжения в молочных железах, что свидетельствует о передозировке эстрогенов и необходимости снижения их дозы. Некоторые исследователи указывают на связь между ЗГТ и риском развития рака молочных желез. Факторы риска: поздняя менопауза, бесплодие, доброкачественные заболевания молочных желез, отягощенная наследственность, монотерапия эстрогенами.

Другим побочным действием ЗГТ является возможность повышения АД, что наблюдается только при энтеральном пути введения эстрогенов и связано с усилением синтеза в печени ангиотензиногена. Тем не менее полагают, что хорошо контролируемая артериальная гипертензия не является противопоказанием для энтерального назначения ЗГТ. Тем более нет противопоказания для нее у женщин с нормотензией. У пациенток с гипертонической болезнью может быть также использован чрескожный путь введения эстрогенов, при котором гипертензивный эффект не только отсутствует, но и АД значительно снижается.

Таким образом, можно сгруппировать *возможные побочные эффекты* следующим образом:

- повышение АД (при энтеральном пути введения);
- маточное кровотечение;
- нагрубание молочных желез;
- гиперсекреция шейной слизи;
- прибавка в весе;
- тяжесть и судороги в ногах;
- нарушения со стороны ЖКТ;
- аллергические реакции;
- риск рака молочных желез (*факторы риска* — поздняя менопауза, бесплодие, доброкачественные заболевания молочных желез, отягощенная наследственность, монотерапия эстрогенами).

Знакомство с обширным материалом литературы дает основание заключить, что ЗГТ в климактерическом периоде должна проводиться

по показаниям и при систематическом врачебном контроле. Лечение препаратами эстрогенов всегда должны сопутствовать необходимая онкологическая настороженность и учет факторов риска возможных системных нарушений.

Прогноз зависит от возраста, преморбидного фона, объема операции и течения послеоперационного периода, своевременности начала терапии и профилактики метаболических нарушений. Больные должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением.

Профилактика ПКС предусматривает предупреждение и раннюю диагностику заболеваний внутренних половых органов, которые являются показанием для тотальной или субтотальной овариэктомии.

Глава 3

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ СИНДРОМАМИ

3.1. Акупунктура при некоторых нейроэндокринных синдромах

Краткая историческая справка о лечении больных акупунктурой (А) при нарушениях менструальной и репродуктивной функций. С. Sciarretta (1982) сообщает о возможности применения акупунктуры для лечения больных аменореей на основе древневосточных концепций. Имеются данные об использовании этой терапии при вторичной нормопрولاктиновой дисфункции яичников (Тыкачинская Э.Д., 1979; Лакуста В.Н., Гриссу Г.С., 1980; Lipari A., Cameri E., 1982).

Л.В.Ткаченко (1986) рекомендует применять иглотерапию соответственно менструальному циклу: в 1-й половине цикла — для стимуляции тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, а во 2-м (со дня предполагаемой овуляции) — для повышения тонуса симпатического отдела. У 63,6% больных автору удалось добиться овуляции (при этом беременность наступила у 35,3% женщин с поликистозом яичников), у 34,2% — устранения вегетоневротических расстройств, обменных нарушений и восстановления менструальной функции.

Н.П.Паршутин (1989) рекомендует применять иглотерапию при всех формах эндокринного бесплодия и нарушения менструальной функции центрального генеза. По данным автора, у больных олигоменореей под влиянием иглотерапии сокращалась продолжительность межменструальных периодов, появлялась или удлинялась гипертермическая фаза цикла, нормализовались показатели гипофизарных и яичниковых гормонов в плазме крови, и у большинства больных наступила беременность. Он предлагает включить этот метод в комплекс лечебных мероприятий при олигоменорее и бесплодии эндокринного генеза.

Сотрудники 2-й кафедры акушерства и гинекологии КГМА (З.Ш.Гилязутдинова, Б.Г.Сутношев, Л.С.Ситникова, Л.Д.Эгамбердиева) в содружестве с коллективом кафедры иглорефлексотерапии (Д.М.Табеева, Р.Ш.Шакуров, ГАИваничев) с 1984 г. занимаются акупунктурной терапией некоторых нейроэндокринных синдромов.

Внедрение акупунктурной терапии обусловлено сложностью лечения нейроэндокринных синдромов, что объясняется многофакторностью их патогенеза и разнообразием клинических проявлений. Необходимость более широкого внедрения немедикаментозных методов лечения, в частности акупунктурной терапии, вызвана тем, что длительное применение гормональных препаратов имеет побочное действие — вызывает аллергию, гиперстимуляцию яичников (кломифен, хориогонин и др.), аутоенсибилизацию

организма с выработкой антител к эндогенным гонадотропным гормонам, аномалию развития внутриутробного плода и др.

Д.М.Табеева, Б.Г.Сутюшев, З.Ш.Гилязутдинова (1984) достигли положительных результатов при лечении данным методом различных нейроэндокринных нарушений, в частности поликистоза яичников, аменореи-галактореи функционального генеза. Эффективность лечения подтверждена исследованиями функционального состояния симпатoadреналовой системы, вегетативными пробами, тестами функциональной диагностики и др.

На основании благоприятных результатов акупунктурной терапии больных *поликистозом яичников* при неполной эффективности хирургического лечения рекомендуется проводить ее в послеоперационном периоде в комплексе с гормональной терапией. Подбор точек для каждой больной индивидуален, с учетом биофизических параметров точки акупунктуры (ТА).

Рецептура

Опытным путем отбирались точки, наиболее часто встречающиеся в индивидуальных рецептурах: *корпоральные точки* — 71, 211, 1Ш, 3ОН1, 36Ш, 41V, 51V, 61V, 91V, 101V, 151V, 7V, 31V, 11V, 311VШ, 32VШ, 33VШ, 34VШ, 54VШ, 62VШ, 3VШ, 6VШ, 7VШ, 10VШ, 11VШ, 12VШ, 15VШ, 61X, 5X, 20X1, 34X1, 39X1, 1XП, 2XП, 3XН, 14XШ, 20XШ, 2XIV, 3XIV, 4X1V, 5XIV, 6XIV, 7XIV, 12XIV; *аурикулярные точки*: 58 (точка матки), 22 (точка желез внутренней секреции), 51 (симпатическая точка), 32 (точка яичника), 13 (точка надпочечника), 28 (точка подкорки), 55 (шень-мень), 95 (почки), 97 (точка печени), 34 (точка мозга), 93 (точка таза), 109 (точка живота), 100 (точка сердца), 79 (точка наружных половых органов).

С учетом того, что у больных нейроэндокринные нарушения часто сопровождались психоэмоциональными и вегетативно-сосудистыми расстройствами различной выраженности и в патологический процесс, как правило, вовлекались центральные регуляторные звенья гонадной системы (кора головного мозга, гипоталамус, гипофиз и др.), при составлении индивидуального рецепта на первые 3—4 дня лечения мы отбирали 4—6 корпоральных и аурикулярных точек, воздействием на которые достигались адаптивный, общеукрепляющий, антистрессовый, седативный эффекты. Это позволило нормализовать функциональное состояние психоэмоциональной сферы, восстановить равновесие процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга, способствовало уменьшению или исчезновению симптомов дисфункции вегетативной нервной системы.

При положительной динамике общего состояния больных и регрессе вышеперечисленных симптомов индивидуальный рецепт изменяли (через каждые 3—4 дня, всего 2—3 раза в течение одного курса лечения), включая в него точки направленного действия на эндокринную систему в целом и точки специфического воздействия на гонадную систему. При этом в рецептуру включали следующие точки:

1. *Аурикулярные* — точки аденогипофиза и половых желез, точка коры надпочечников, основная сексуальная точка - гонадотропная, гипоталамическая точка, точка нейрогипофиза, антистрессовая точка, точка зоны яичников, труб, матки и зоны сенсорного воздействия на сексуальные функции. При этом учитывался тот факт, что рефлекторные реакции, направленные с ушной раковины, способны вызывать изменения химизма центральных нейронов, повышать эффективность эндогенных нейромедиаторов, участвующих в антистрессовых механизмах, вызывать рефлекторные изменения мышечного тонуса, особенно гладких мышц, регионарного кровообращения, секреции гормонов.

2. *Сегментарные*, находящиеся в дерматомах. Из этих сегментов иннервируются тело матки, придатки и шейка матки.

3. *Дистальные* точки нижних конечностей, которые имеют общие сегменты с гениталиями.

Выбор метода воздействия (сила раздражения, длительность воздействия и т.д.) определялся индивидуально в каждом конкретном случае. Однако, следуя известным данным (Вогралик В.Г., Вогралик М.В., 1978; Тыкачинская Э.Д., 1979, и др.), что длительное оставление иглы в тканях способствует синхронизации фонового альфа-ритма, повышает лабильность центров коры головного мозга и гипоталамуса, адаптивные и гомеостатические возможности, мы в повседневной своей работе время воздействия варьировали от 15-20 до 40-60 мин.

Через каждые 3—4 дня на основе данных акупунктурной диагностики изменяли рецептуру точек акупунктуры в соответствии с изложенной выше методикой.

Во время каждого сеанса 2—3 раза изменяли точки вкола. Каждые 10-15 минут повторно раздражали точки путем подкручивания игл до получения предусмотренных ощущений.

Электровоздействие на точки акупунктуры (*электроакупунктура*) осуществлялось с помощью прибора ПЭП-1, так называемое комбинированное воздействие на точки аппаратом ПЭП-1 — через акупунктурные иглы из нержавеющей стали с помощью специальных зажимов для игл, входящих в комплект прибора. Провода от зажимов для игл, входящих в комплект прибора, прижимали к коже лейкопластырем во избежание натяжения и изгиба игл. Применялись знакопеременные импульсы. Время автоматического переключения полярности воздействующего тока — 1; 5; 15; 45; 60 с. Используемые величины тока: на конечностях и над большими мышечными группами — до 200 мкА, на туловище - 100—120 мкА. Величина тока при электроакупунктуре увеличивалась до появления в точках вкола ощущения тепла и легкого покалывания. Если возникала боль, величину тока уменьшали до порога указанных ощущений. Время воздействия выбиралось строго индивидуально, в зависимости от вида патологии, переносимости процедуры и колебалось

в пределах 2—30 мин. Перерывы между курсами лечения - различной продолжительности, от 2—3 нед. до 1—2 мес. в зависимости от вида патологии, тяжести течения заболевания, эффективности предыдущих курсов акупунктуры и т.д.

Количество сеансов было различным — от 6—8 до 12—16, в зависимости от результатов инструментальной акупунктурной диагностики и эффективности предыдущих процедур. В среднем продолжительность одного курса составляла 10—14 сеансов, длительность сеанса колебалась от 2—4 до 60 мин.

Таким образом, выбор конкретно для каждой больной корпоральных и аурикулярных точек для воздействия и при необходимости сочетания их между собой определялся данными акупунктурной диагностики. Это позволило исключить использование шаблонного, заранее определенного рецепта точек и способствовало индивидуализации лечения в зависимости от характера заболевания и в итоге — повышению эффективности терапии.

В группе больных с нарушением менструальной и репродуктивной функций центрального генеза и с синдромом галактореи-аменореи функционального генеза результаты лечения оказались следующими: менструальная функция нормализовалась у 82,1% женщин, репродуктивная — соответственно у 68,7% и 31,3%. В этой группе больных лакторея полностью исчезла у 18,7% женщин, значительно уменьшилась у 50,0%. Больные дополнительно получали парлодел в половинной дозе.

В группе больных поликистозом яичников данное лечение привело к устойчивой нормализации менструального цикла у 88,2% пациенток (у большинства из них был восстановлен двухфазный цикл), к восстановлению репродуктивной функции у 58,8%.

Необходимо отметить, что у части этих больных хирургическое лечение оказалось неэффективным. Кроме этого, анализ эффективности иглотерапии в зависимости от генеза указанного синдрома показал, что при яичниковом генезе она может быть использована для профилактики ранних послеоперационных осложнений, а в последующем — в комплексной реабилитации этой подгруппы больных в случаях неэффективности хирургической коррекции.

Таким образом, результаты акупунктурной терапии, особенно у больных с нарушениями менструальной и репродуктивной функции центрального генеза, позволяют рекомендовать этот метод лечения, особенно в случае неэффективности гормональной или хирургической терапии.

В последующем Г.А.Иванов и соавт. (1991) испытали метод акупунктуры при *синдроме недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) и олигоменорее*. Для выявления механизма воздействия акупунктуры на определенные звенья гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы предварительно были проведены исследования

гормонального статуса с изучением содержания биологически активных

веществ (биогенные амины, гистамин, простагландин E₂) и гормонального статуса (фоллитропин, лютропин, пролактин, эстрадиол, прогестерон). Индивидуальный подбор акупунктурных точек проводился в зависимости от характера проявления синдрома.

При синдроме недостаточности лютеиновой фазы и олигоменореи из всех известных тестов акупунктурной диагностики и лечения был выбран тест К.Акабана (1962), основанный на принципе соматовисцеральной афферентации (Табеева Д.М., 1980; Дуринян Р.А., 1981, и др.).

По нашему мнению, этот метод, будучи «корковым», т.е. интегрированным с корой головного мозга в виде болевого ощущения, может быть информативен при любой сложности нарушения репродуктивной функции.

В литературе мы не нашли сведений о применении этой методики при диагностике и лечении нейроэндокринного бесплодия.

В основе метода лежит идея билатеральной симметрии порога болевой чувствительности в точках акупунктуры. Опытным путем на большом статистическом материале К.Акабана установил, что наибольшую ценность для диагностики и лечения представляет разница ответов на тепловой раздражитель с симметричных точек измерения, которая превышает 200%. Повышение порога болевой чувствительности им представлено как гипофункция («пустота») исследуемого меридиана соответствующего кожно-висцерального комплекса. Изучение результатов акупунктурного теста и подбор вариантов рецепторов ГА основан на использовании феномена билатеральной структурно-функциональной симметричности организма в трехмерно-пространственном функциональном отношении: «левая—правая», «вверх—вниз», «переднее—заднее». В.Б.Любовцев (1987) считает, что такое соотношение исходит из трехмерно-пространственной функциональной организации ЦНС, приспособившейся в процессе фило- и онтогенеза к адаптационно-приспособительным реакциям в трехмерном объемном мире.

В результате акупунктурной диагностики по Акабану нами был выявлен функциональный круг меридианов *селезенка — поджелудочная железа (IV) — печень (XII) — почки (VIII)* в аспекте как китайской, так и западноевропейской медицины, что оказалось очень важным для лечения больных с нарушением репродуктивной функции и восстановления эндокринного и гуморального гомеостазов в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе. Эта функциональная связь меридианов, описанная врачами Древнего Востока, подтверждена исследованиями В.Аутороше, С.Навоилн (1987) и нами.

Следовательно, очевидны объективные изменения в вовлеченных в патологический процесс меридианах IV, XII, VIII у больных с бесплодием при синдроме НЛФ и олигоменореи. Эти меридианы, или иначе кожно-сомато-висцеральные комплексы, связаны с функциональной диагностикой ГГГ-системы.

Ниже представляем методику оптимального подбора сочетания АТ (аурикулярных точек) в зависимости от преобладания уровня нарушения репродуктивной функции. В качестве примера индивидуального подбора ТА приводим результаты тестирования восприятия боли на температурный раздражитель в ТА у больной Г. с *синдромом НЛФ* (табл. 20).

После проведенного тестирования определяли пораженные меридианные кожно-соматические комплексы, степень и направленность асимметрии в трехмерно-пространственных соотношениях, т.е. выявляли пару меридианов, где асимметрия выражена более чем на 200%:

- 1) «правая — левая сторона»;
- 2) «наружная — внутренняя сторона»;
- 3) «верхняя — нижняя сторона».

Возможные сочетания ТА при этих синдромах оказались следующими.

Вариант 1

Если результаты исследования свидетельствовали о максимальной асимметрии восприятия боли в одной паре меридианов, связанных по принципу «правая — левая», в данном случае в IV меридиане (селезенка — поджелудочная железа) мы применяли тонизирующий

Таблица 20

Результаты тестирования восприятия боли на температурный раздражитель

Начальная и конечная точка меридиана	Показатели восприятия боли, с	
	справа	слева
I II (толстый кишечник)	9	7
II I (легкие)	7	8
9 II (перикард)	11	10
1 X (тройной обогреватель)	12	10
9 V (сердце)	7	9
VI (тонкий кишечник)	7	5
1 IV (селезенка - поджелудочная железа)	22	7
¹ XII (печень)	9	10
⁴⁵ III (желудок)	11	9
⁴⁴ XI (желчный пузырь)	10	7
¹ VIII (почки)	7	8
67 VII (мочевой пузырь)	13	14

метод по классическому правилу воздействия на ТА — «возбуждающую» 2IV «Да-ду»; ТА «пособник» — 3IV «Тай-бай» справа, «сочувственную» 20VTI «Пи-шу».

Данный рецепт дополнялся специфической точкой 6IV (Сань-инь-цзяо) на этом же меридиане для усиления воздействия на ГГГ-систему

Вариант 2

При определении максимальной асимметрии восприятия боли в спаренных меридианах («наружный — внутренний») с применением правила отведения избыточной энергии в спаренный меридиан тонизировали точку «пособник» меридиана, при недостаточности восприятия боли седатировали точку «Ло» — пункт спаренного меридиана. Возникает необходимость тонизировать у больных ТА «пособник» — 3IV (Тай-бай) и седатировать ТА «Ло» — пункт 40Ш (Фен-лун). Рецепт рекомендуется дополнять специфической точкой на ГУ меридиане (селезенка — поджелудочная железа), 6IV, ЮГУ.

Таким образом, и в первом, и во втором варианте в основе рецепта лежат ТА IV меридиана селезенки - поджелудочной железы.

Вариант 3

При этом варианте использовалось отношение «верхний — нижний» с учетом ритмической почасовой взаимосвязи меридианов. Поэтому в данном случае при недостаточности IV необходимо тонизировать «Ло» — пункт 5X (Вай-гуань) меридиана, связанного с IV меридианом отношением «верхний - нижний».

При любом варианте рецепта ТА рекомендуем дополнение сегментарными точками в проекционных зонах Захарьина—Геда, на меридианах, проходящих через эти зоны.

Унифицированные ТА, оказывающие органоспецифическое действие на активность ГГГ-системы, для всех больных были следующими:

4XTV— Гуань-цзоань, 6XIV— Ци-хай, 6IV- Сань-инь-цзяо, 9VIII - Чжау-бинь, 8XII — Цюй-цзоань, 46 8M - Ци-мэнь, 13VHI - Ци-сюе, 7VIII — Фу-лю, 67 — Кунь-лунь. Выбиралась ТА того меридиана, где была максимальная асимметрия. Метод тонизирующий. Время воздействия — 10 мин.

Для повышения парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, преобладание которого имеет место в 1-й фазе менструального цикла, рекомендуем стимуляцию точки 104 — «парасимпатическая», а также точек 26а — «гипоталамус» и 28 — «гипофиз», 13 — «надпочечник», 95 — «почка», 23 — «яичник». В лютеиновой фазе цикла для создания повышенного тонуса симпатического отдела нервной системы использовать аурикулярные точки: 51 — «симпатическая» и 22 — «железы внутренней секреции».

В каждом сеансе акупунктуры проводилась стимуляция аурикулярных точек молибденовыми иглами. Для акупунктурных игл мы рекомендуем молибден, так как он по своим физико-химическим свойствам приближается к золоту и создает положительный потенциал и возбуждающий эффект.

Кроме вышеуказанных воздействий, для пролонгированного действия иглотерапии использовалась цзю-терапия (*метод прижигания*) органоспецифических точек после каждого сеанса с применением чесночных аппликаций в течение 20 мин до появления стойкой эритемы диаметром 1 см. Эту процедуру цзю-терапии ТА больная может проводить самостоятельно.

Реакция организма на цзю-терапию заключается в улучшении трофики тканей, капиллярного кровотока, обмена между кровью и тканями, в устранении болевых ощущений. Реакция на прижигание проявляется по механизму аксон-рефлекса, что способствует нормализации функции гипофиза, гипоталамуса, коркового вещества надпочечников и симпатoadреналовой системы (Лувсан Г., 1986).

При *синдроме недостаточности лютеиновой фазы* метод акупунктуры и цзю-терапии включал 2 курса лечения по 10 сеансов. Лечение начинали с 5—7-го дня цикла под контролем тестов функциональной диагностики и УЗ-наблюдения за ростом и развитием фолликула.

При *синдроме олигоменореи с нормопролактинемией* лечение больных начинали с 7-го дня цикла при наличии менструации, при отсутствии ее — в любой день. Этим больным назначали 15 ежедневных сеансов (2 курса). Причем считали необходимым через день стимулировать «сочувственные» точки по меридиану «мочевой пузырь» в сегментарной зоне. Лечение проводилось под контролем тестов функциональной (базальная температура, подсчет цервикального индекса) и ультразвуковой диагностики и др. При наличии у больных гиперпролактинемии функционального генеза дополнительно назначался парлодел по 5 мг/сут. (2 табл.) в течение 2-3 мес.

Лечебное воздействие акупунктуры подтверждалось и клиническим течением процесса. У больных с недостаточностью лютеиновой фазы репродуктивная функция восстановилась в 36% случаев, в основном у женщин с незначительными остаточными поствоспалительными процессами. При этом у 64% больных нормализовался овуляторный менструальный цикл, но беременность у них не наступила. Однако у 20,6% из них она наступила при повторных курсах через 6 мес. Во избежание прерывания гестационного процесса этим больным была назначена комплексная сохраняющая терапия в критические периоды беременности (витамин E, акупунктура, спазмолитические средства и т.п.). Беременность была сохранена у всех больных.

Из 50 больных с синдромом олигоменореи у 17 при наличии нормопролактинемии продолжительность межменструального промежутка сократилась до $(38,7 \pm 4,21)$ дня; у 13 пациенток с гиперпролактинемией - до $(44,7 \pm 6,03)$ дня. У больных с нормопролактинемией базальная температура во 2-й фазе цикла повысилась на $(5,8 \pm 0,8)^\circ\text{C}$ с колебанием в пределах от 2 до 11 дней; при гиперпролактинемии - на $(5,4 \pm 1,3)^\circ\text{C}$ с колебанием в пределах от 4 до 10 дней.

Возросла величина прогестеронового индекса до $18,883+4,059$ с колебанием от 4,5 до 108 при нормопролактинемии и до $11,14+3,59$ с колебанием от 2,8 до 97,2 при гиперпролактинемии.

Следовательно, несмотря на неадекватный гормональный статус у больных с синдромом олигоменореи как по тестам функциональной диагностики, так и по показателям гормонов (гипофизарных и яичниковых), достигнута эффективность акупунктуры в двух аспектах. В частности, у большинства больных (60%) упорядочился менструальный цикл с укорочением межменструального периода — у 42% пациенток удлинилась лютеиновая фаза цикла с восстановлением репродуктивной функции, несмотря на неадекватное восстановление гормональных показателей. Вероятно, все это связано с индивидуальными особенностями эндокринного и гуморального статуса у больных данной группы и повышением резервных возможностей ГГТ-системы под влиянием акупунктуры при этих сложных нейроэндокринных синдромах.

Таким образом, испытанные нами акупунктурные рецепты при этих синдромах позволяли воздействовать на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему с учетом нарушения определенного звена этой системы.

В 1998 г. Г.А.Иваничев, Л.Д.Эгамбердиева и З.Ш.Гилязутдинова провели акупунктурную терапию больных с *нейрообменно-эндокринным синдромом (НОЭС), дисменореей и недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ)*. Подбор акупунктурных точек проведен индивидуально, в зависимости от характера синдрома. Сначала акупунктурная терапия была направлена на снижение массы тела, в последующем — на стимуляцию яичников (созревание фолликулов).

- *Акупунктура, направленная на редукцию массы тела*, проводилась по методике В.Г.Вогралика и соавт. (1988), основанной на изучении роли нейрогормональных, метаболических, микроциркуляторных механизмов патогенеза ожирения. В данной рецептуре использовались следующие точки:
 - повышенный аппетит и жажда устранялась седативным воздействием на 41V, 45III, в аурикулярные точки вводились иглы-кнопки на 5—7 дней;
 - при булимии в аурикулярные точки вводились иглы-кнопки на 5—7 дней, для снижения содержания в крови общих липидов вводились иглы в 36III, 6IX и аурикулярные 19, 26a;
 - для нормализации углеводного обмена у больных с тенденцией к гипергликемии использовали точки 41V, 61X, 20—22 VII, 7VIII и аурикулярные точки 22, 26a, 96;
 - для стимуляции сниженной функции щитовидной железы воздействовали на точки 17XIV 4IV, 5X, 6IX, 14XIII и аурикулярные точки 22, 16a, 45, 51.

Основанием для выбора метода воздействия (седативный, возбуждающий) служили данные акупунктурной диагностики.

При проведении акупунктуры с целью стимуляции роста фолликулов у больных с НОЭС и НЛФ мы пользовались основными положениями, разработанными для гинекологических больных А.Ф.Жаркиным (1988), Л.С.Ситновой (1991), А.Т.Терешинным (1996). Но при составлении собственной акупунктурной рецептуры мы учитывали

наличие поствоспалительных процессов в половом аппарате у больных с НОЭС и

НЛФ.

- *Примерная акупунктурная рецептура при НОЭС, направленная на восстановление овуляции:*

1-й сеанс: 36111(2), 411(2), 6IV(2), вариант 1 ТМ. Ухо: вегетативная нервная система. *2-й сеанс:* 11X11(2), 1011(2), 5X(2), вариант 1 ТМ. Ухо: гипоталамус (2). *3-й сеанс:* 11Щ(2), 10IV(2), 20X, вариант 1 ТМ. 1411(2) - вариант

2 ТМ. Ухо: надпочечник. *4-й сеанс:* 7V(2), 60VII, 24X - вариант 1 ТМ. 14111(2), 25111(2) - вариант 2 ВМ. Ухо: полость таза (2). *5-й сеанс:* 8V, 2VIII, 20X - вариант 1 ТМ. 1511 - вариант 2 ВМ.

Ухо: яичники (2). *6-й сеанс:* 9IV, 5V, 4X1 - вариант 1 ТМ. 28X1 - вариант 2 ВМ.

Ухо: гипофиз. *7-й сеанс:* 5IX, 5XII, 6XIV - вариант 1 ТМ. 29XIV - вариант 2

ВМ. Ухо: железы внутренней секреции. *8-й сеанс:* 28III - вариант 2 ВМ. 4V, 39XIV, 8III - вариант 1 ТМ.

Ухо: подкорковая зона (2). *9-й сеанс:* 4XIII, 5XIII, 12VIII - вариант 2 ВМ. 4V, 39XIV 8III -

вариант 1 ТМ. Ухо: матка (2). *10-й сеанс:* 29III, 13VIII - вариант 2 ВМ. 3V, 12VI - вариант 1 ТМ.

Ухо: кора головного мозга. После снятия игл с 5-го сеанса акупунктуры проводили дополнительное раздражение пучком игл до умеренного стойкого дермографизма области, соответствующей уровню акупунктуры; на 6-м сеансе - шейно-воротниковой зоны; на 7-м — области остистых отростков позвоночника; на 8-м — нижнего отдела живота; на 9-м — паравертебральных точек позвоночника; на 10-м — внутренней поверхности бедер.

- *Акупунктурная рецептура при недостаточности лютеиновой фазы:*

Первый курс:

1-й сеанс: 6IX(2), 5VIII(2) - вариант 1 ТМ.

2-й сеанс: 7V(2), 7VIII(2) - вариант 1 ТМ.

3-й сеанс: 5IX(2), 8IV(2) - вариант 1 ТМ.

4-й сеанс: 8V(2), 2XII(2) - вариант 1 ТМ, 10IV(2) - вариант 2 ВМ.

5-й сеанс: 4II(2), 36III(2) - вариант 1 ТМ, 6IV(2), 7VIII(2) - вариант 2 ВМ.

6-й сеанс: 8V(2), 4IV(2) - вариант 1 ТМ, 26X1(2), 11П(2) - вариант 2 ВМ.

7-й сеанс: 6X1(2), 11П(2) - вариант 1 ТМ, 28VII(2) - вариант 2 ВМ

8-й сеанс: 5X(2), 5VIII(2) - вариант 1 ТМ, 29III(2) - вариант 2 ВМ

9-й сеанс: 10II(2), 4IV(2) - вариант 1 ТМ, 4IV(2) - вариант 2 ВМ

10-й сеанс: 7VIII(2) - вариант 1 ТМ, 11XII(2), 3VI(2) - вариант 2 ВМ.

Второй курс:

1-й сеанс: 4II, 36III, 7VIII — вариант 1 ТМ.

2-й сеанс: 3X, 2VIII, 3VIII - вариант 1 ТМ.

3-й сеанс: 4IV, 7V, 3X — вариант 1 ТМ.

4-й сеанс: 10VIII, 6IV, 28XI — вариант 1 ТМ. Ухо: вегетативная нервная система.

5-й сеанс: 8VIII(2), 27XIII, 6VI(d) - вариант 1 ТМ. Ухо: железы внутренней секреции.

6-й сеанс: 8XII, 6ГХ, 23X — вариант 1 ТМ. Ухо: надпочечники (2).

7-й сеанс: 29III(2), 8IV, 6IX, 22X - вариант 1 ТМ. Ухо: надпочечники (2).

8-й сеанс: 25III, 10IV, 20X, 5V - вариант 1 ТМ. Ухо: гипофиз (2).

9-й сеанс: 14IV, 30III - вариант 2 ВМ. Ухо: матка (2).

10-й сеанс: 60VI(2), 9XII — вариант 2 ВМ. Ухо: кора головного мозга (2).

После снятия игл — раздражение пучком игл до стойкого красного дермографизма: на 6-м сеансе — области остистых отростков позвонков; на 7-м — шейно-воротниковой зоны; на 8-м — внутренней поверхности бедер; на 9-м — гипогастрия; на 10-м — паравертебральной и пояснично-крестцовой.

Оценка эффективности акупунктурной терапии с фонофорезом витамина *E*: при НОЭС — восстановление менструальной функции в 70% случаев, репродуктивной — в 46,6%; при синдроме НЛФ - менструальная функция восстановлена в 76% случаев, репродуктивная — в 40%. Данную эффективность мы объясняем значительными хроническими поствоспалительными процессами в половом аппарате. Больным было рекомендовано санаторно-курортное лечение.

• *Акупунктурная рецептура при дисменорее:*

1-й сеанс: Gi-4, E-36, RP-6, VC-2, VC-4.

2-й сеанс: VG-14, V-II, Gi-15.

3-й сеанс: VC-3, F-12, RP-6.

4-й сеанс: R6, P-7.

5-й сеанс: VB-30, V-60, V-43.

Аурикулярные точки 51, 58, 56, 22, 34 использовались на каждом сеансе в зависимости от симптомов дисменореи.

Полный терапевтический эффект при акупунктуре и мануальной терапии с интравагинальным фонофорезом витамина *E* наблюдался в 63,6% случаев, частичный — в 16,7%, эффекта не было в 20% случаев.

л 2. Мануальная терапия при дисменорее

" При проведении мануальной терапии мы использовали следующие методы обследования:

. *Пальпаторное исследование мышечного тонуса.* Различают три степени повышения мышечного тонуса: первая — слабо выраженное повышение тонуса, при пальпации пальцы относительно легко проникают в толщу мышцы, и можно пропальпировать отдельные ее пучки; вторая - выраженное повышение тонуса, мышца плотная при пальпации, и проникнуть в ее толщу можно с трудом; третья — резко выраженное повышение тонуса, мышца «каменистой» плотности, и ее практически невозможно деформировать при пальпации. При обследовании больных с дисменореей рекомендуется проведение нейроортопедических исследований, исследование состояния суставов таза, связочного аппарата и мышц ягодиц, промежности. • *Инструментальный метод.* Измеряется мышечный тонус с помощью миотометров различных конструкций. Существует еще целый ряд специфических приемов и методов исследования в зависимости от патологии. Мы использовали нейроортопедический метод, а у части больных - рентгенологический (рентгенография пояснично-крестцово-го отдела позвоночника).

Гипертонусы грушевидной мышцы проявляются в виде тупых ноющих болей в крестце, ягодичной области, задней группе мышц бедра, они усиливаются при приседаниях на корточки и приведении бедра. Причем напряжение мышцы можно обнаружить путем пальпации при гипотрофии или гипотонии большой ягодичной мышцы, а у женщин можно определить при вагинальном исследовании состояния ее проксимальной части: при этом болезненная контрактура мышцы («подушка» Вастена) особенно выражена при ее сокращении.

Рекомендуется проведение проб на растяжение:

1. Симптом Бонне — пассивное приведение бедра и заведение за среднюю линию с одновременной ротацией внутрь ведет к появлению боли в глубине ягодицы.

2. Симптом Бонне-Бобровниковой - пассивное сгибание в тазобедренном и коленном суставах и ротация внутрь с приведением бедра ведет к усилению боли в обеих ягодицах и большом вертеле. При длительном напряжении мышцы боли поддерживаются за счет развития так называемого туннельного синдрома при компрессии нервов, выходящих из полости таза (и. *pudendus u n. ishiadicus*). При этом возникают боли по задней поверхности бедра, голени, а также хронические тазовые боли, возможно появление рефлекторной задержки функции тазовых органов. Сдавливание *n. pudendus* может происходить и в месте входа его в малый таз за счет укорочения связок *lig. sacrotuberalis u lig. sacrospinalis*.

Гипертонусы *m. levatoris ani* выявляли также при исследовании *per vaginam*: давление на копчиковую часть мышцы вызывает сильную боль в промежности, при этом одновременно определяется болезненная верхушка копчика в месте прикрепления медиальных пучков мышцы

Пальпация мышц тазового дна нами проводилась и *per rectum*. Пальпаторно пораженная мышца определялась как протяженное уплотнение, идущее радиально по направлению от ануса к крестцу. Первое подтверждение повышения тонуса *m. levatoris ani* мы получили при наружной пальпации медиальной порции большой ягодичной и грушевидной мышц. Повышение тонуса последних является частым спутником кокцигодинии. Укорочение тазовых связок (крестцово-остистой и крестцово-бугровой) нам удавалось определить всегда на стороне повышения тонуса мышц тазового дна.

Методика мануальной терапии больных дисменореей. Мануальная терапия включала ритмическую мобилизацию крестцово-копчикового сочленения, релаксацию мышц промежности, грушевидной мышцы и тазовых связок. Иногда применялась толчковая мобилизация таза по Kubis.

При кокцигодинии проводились релаксация мышц тазового дна *per rectum*, тазовых связок, мобилизация крестцово-повздошного сустава. Процедура растяжения проводилась с использованием дыхательных синергии.

При рефлекторном гипертонусе грушевидной мышцы применяли релаксацию одноименной мышцы.

При клинических признаках нейропатии срамного нерва проводилось очень медленное растяжение крестцово-остистой связки с постепенным усилением интенсивности растяжения.

При выявлении нейропатии запирающего нерва проводились мобилизация тазобедренного сустава, релаксация запирающих мышц и мышцы, поднимающей задний проход.

3.3. Интравагинальный ультрафонофорез витамина E

Известно, что витамины группы E, в частности токоферол, обладают ярко выраженным антиоксидантным действием и относятся наряду со стероидами к жирорастворимым антиоксидантам.

Первые указания об участии витамина E в процессах ПОЛ были получены БАКудряшовым в 1973 г. В дальнейшем выяснилось, что в случае недостатка витамина E в организме происходит накопление липидных перекисей в тканях со всеми вытекающими отсюда последствиями. По данным литературы, в эксперименте при исключении витамина E из диеты животных удалось вызвать самые различные патологические состояния: прогрессирующую мышечную дистрофию, энцефаломалицию, некроз печени, гемолиз эритроцитов.

Необходимо отметить благотворное влияние самого ультразвука на патологический процесс. В результате УЗ-воздействия происходит

еобразный микромассаж клеток и тканей, сопровождающийся появлением тепла, обеспечиваются анальгезирующий, десенсибилизирующий и фибролитический эффект, усиление обменных процессов и трофики тканей, образование артериальных и венозных коллатералей в зоне озвучивания (Стругацкий В.М., 1981).

По данным С.Г.Папазян и соавт. (1989), «озвученный» витамин E по сравнению с нативным не только сохраняет свою биологическую активность, но и существенно активизируется. Антиоксидантный эффект отмечен при интенсивности 0,4 Вт/см², при этом автор отметил снижение ПОЛ на 36% от исходного уровня. Однако при воздействии тока 0,8 Вт/см² снижается биологическая активность витамина E.

Методика интравагинального ультрафонофореза витамина E. Методика интравагинального ультрафонофореза витамина E нами выбрана исходя из того, что больные имели поствоспалительные изменения в половых органах. Непосредственное «озвучивание» и подачу витамина E через своды влагалища считаем более эффективным по сравнению с брюшностеночным методом, в данном случае тем более, потому что больные с нейрообменно-эндокринным синдромом имели избыточную массу тела. Необходимо отметить, что в литературе мы не встретили работ, посвященных интравагинальному ультрафонофорезу витамина E в гинекологической практике.

Нами для сохранения целостности и антиоксидантного свойства витамина E применялась интенсивность УЗ-колебаний 0,2-0,6 Вт/см². Витамин E в количестве 3000 мг вводился в задний свод влагалища по одноразовому катетеру. Для проведения процедуры ультрафонофореза мы пользовались влагалищным излучателем, покрытым презервативом, из комплекта к аппарату УЗТ-31. Продолжительность воздействия при 1—3 процедурах 6 мин, при 4-10-8 мин; курс 8—10 процедур. Методика процедур предложена М.А.Подольской (1997).

Ультрафонофорез витамина E проводился больным с НОЭС и НЛФ во 2-й фазе цикла, больным дисменореей - за 8-10 дней до менструации. Между процедурами фонофореза и акупунктурой был перерыв в течение 2-3 ч.

3.4. Методы лечения больных гирсутизмом и вирилизмом

Для лечения больных гирсутизмом и вирилизмом рекомендуются *антиандрогенные препараты*, способные ограничивать синтез активных андрогенов и уменьшать их эффекты в органах-мишенях.

1- *Ацетилмепрегенол* — при гирсутизме и нарушении менструации по 1-2 табл. в течение 7—10 дней во 2-й фазе цикла.

2. *Кетокензол* — по 200 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед. Препарат блокирует стероидогенез в надпочечниках, ингибируя цитохром P450-зависимый фермент. Препарат нормализует уровень тестостерона,

андростендиола, ДЭА, кортизола, повышает уровень прогестерона. Кетокензол показан при выявлении у этих больных синдром ПКЯ, при выраженном гирсутизме и гиперкортицизме.

3. *Андрокур* — эффективный антиандрогенный гормональный препарат. Он противодействует влиянию мужских половых гормонов (андрогенов), вырабатываемых в небольшом объеме также женским организмом, и, кроме того, оказывает гестагенное и антигонадотропное действие.

У женщин благодаря андрокуру уменьшается патологическое оволосение тела, снижается вызванное андрогенами интенсивное выпадение волос на голове, а также ослабевает усиленная деятельность сальных желез. В ходе лечения происходит торможение функции яичников.

Показания для применения андрокура и его дозировка для женщин. Явно выраженные явления андрогенезации, такие как чрезмерное оволосение лица и тела (резко выраженный гирсутизм), усиленное выпадение волос на голове под воздействием андрогена, вплоть до появления лысины (тяжелая форма андрогенетической алопеции), часто сопровождаемые тяжелыми формами акне и (или) себорей.

Для женщин, достигших возраста половой зрелости, лечение начинается в 1-й день цикла (1-й день менструации). При отсутствии менструации 1-й день приема лекарства приравнивается к 1-му дню условного менструального цикла, а затем терапия продолжается согласно инструкции.

В период лечения необходимо/наблюдать за функциями печени и коры надпочечников, за картиной крови, за сахарной кривой. Больные диабетом требуют серьезного наблюдения. Если в течение 3 нед. приема лекарства при комбинированном лечении у женщины появляется внеочередное кровянистое выделение, прекращать прием лекарства не следует. При сильном кровотечении необходим осмотр врача.

При проведении такого циклического комбинированного лечения важно, чтобы прием лекарства происходил в одно и то же время дня. Если время приема лекарства будет просрочено более чем на 12 ч, то надежность противозачаточного действия для данного цикла не гарантируется.

Через 21 день после начала терапии — перерыв на 7 дней, во время которого наступает кровотечение (менструация). Ровно через 4 нед. после начала курса лечения, т.е. в тот же день недели, начинают следующий курс комбинированной терапии, независимо от того, прекратилась или еще продолжается менструация. Если во время 7-дневного перерыва менструация не начинается, необходимо обследовать больную.

При улучшении клинической картины можно снизить дневную дозу андрокура для первых 10 дней комбинированного лечения до 1 или 0,5 табл. Иногда достаточно принимать только диане-35.

Побочные явления. Подавление овуляции может вызвать ощущение напряжения в груди. В отдельных случаях при лечении большими дозами андроккура отмечались тяжелые формы нарушения функции печени. Может наступить снижение активности и появиться усталость, иногда возникает внутреннее беспокойство или депрессивное состояние. Возможно изменение массы тела.

Противопоказания. Беременность, кормление грудью, заболевания печени, желтуха или постоянный зуд во время беременности в прошлом, герпес в период беременности (*Herpesgestationis*) в анамнезе, синдром Дубина—Джонсона, синдром Ротора, имеющаяся или ранее перенесенная опухоль печени, тяжелые хронические депрессии, предшествовавшие или протекающие тромбоэмболические процессы, тяжелая форма диабета с изменением сосудов, серповидно-клеточная анемия.

Особые указания. Пациентки, деятельность которых требует повышенной концентрации внимания (например, участие в уличном движении, обслуживание машин и оборудования и т.п.), должны учесть, что андроккур может явиться причиной повышения утомляемости и вялости и снижать внимание.

До завершения полового созревания (за исключением случаев *Pubertas praecox idiopathien*) андроккур назначать не следует, так как нельзя исключить неблагоприятного влияния препарата на рост подростка и его еще не стабилизировавшуюся эндокринную систему.

4. *Тамоксифен* вызывает повышение уровня ТЭСГ у больных данной группы с последующим уменьшением андрогенизации (Szanel J. et al., 1986).

5. *Диане-35*. В 1 драже содержится 2 мг ципротеронацетата и 0,035 мг этинилэстрадиола. Рекомендуется для лечения легких форм гирсутизма. Назначается с 1-го по 21-й день цикла по 1 драже. В последующем для предупреждения рецидива рекомендуется прием эстроген-гестагенных препаратов. Диане-35 увеличивает синтез в печени глобулина, связывающего половые стероиды, тормозит секрецию ЛГ гипофиза, снижает выработку тестостерона в надпочечниках, в результате этого снижается свободная фракция андрогенов в сыворотке крови. Кроме того, входящий в состав диане-35 ципротеронацетат конкурентно ингибирует тканевые рецепторы андрогенов, уменьшая тем самым кожные проявления андрогенизации: акне, себорею, гирсутизм. При легких степенях гиперандрогении эффект наступает через 3 мес.

Диане-35, кроме антиандрогенного действия, обладает выраженным гестагенным эффектом, понижает повышенную активность секреции сальных желез, уменьшает выпадение волос. Во время лечения наступает ановуляция, тем самым обеспечивается контрацепция.

Побочные явления. Чувство напряжения в молочных железах, головная боль. При применении больших доз — тяжелые формы нарушения функции печени, появление усталости, беспокойства, депрессивные состояния и изменение массы тела.

Противопоказания. Беременность, лактация, заболевания печени, желтуха, зуд, заболевания, вызывающие истощение, хронические депрессии, тяжелые формы диабета, серповидно-клеточная анемия, рак молочных желез, ожирение, отосклероз.

6. *Жанин* - новый монофазный контрацептив, обладает антиандрогенным воздействием. В его составе содержится в качестве гестагенного компонента диеногестрел, уникальный гестаген нового класса, наиболее близкий по свойствам к натуральному прогестерону, обладает антиандрогенной активностью, положительно влияет на гирсугазм, угревую сыпь (акне), себорею.

Лечение может дополняться препаратами для местного применения — азелаиновая кислота (скинорен). Скинорен нормализует действие в отношении *Propionilacterium acneax*. Схема применения жанина — такая же, как диане-35 (Роговская СИ. и др., 2002).

7. *Бусерелин* (агонист гипоталамического рилизинг-гормона) - синтетический рилизинг-гормон, подавляет продукцию яичниковых андрогенов. Рекомендуются по 100 мг в день подкожно в течение 28 дней (Лейн Д.Ж. и др., 1991). Авторы рекомендуют также лечить этим препаратом гирсугазм, обусловленный увеличением активности волосяных фолликулов при нормальных показателях андрогенов.

8. *Верошпирон*; назначается с 5-го по 21-й день цикла по 25—50 мг и норколут с 16-го по 25-й день цикла по 1 табл. в день. Лучше дюфастон по 10 мг 2 раза с 11-го по 25-й день цикла.

9. *Метронидазол* — препарат, обладающий антигирсутным свойством. Назначается по следующей схеме: I курс — по 0,25 мг 3 раза в день с 5-го по 25-й день цикла, затем перерыв 1 мес; II курс - по 0,25 мг 4 раза в день в эти же дни цикла с месячным перерывом; III курс - по 0,25 мг 3 раза в день с 5-го по 26-й день цикла.

10. Среди антиандрогенов особый интерес представляет производное гидроксипрогестерона — *ципротерона ацетат*, этот препарат одновременно обладает антиандрогенной и гестагенной активностью, т.е. его можно использовать как для лечения гиперандрогении, так и в качестве компонента комбинированных гормональных контрацептивных средств. Ципротерона ацетат не только конкурентно связывается с андрогенными рецепторами и блокирует их на уровне внутриклеточных механизмов, но и подавляет циклическую секрецию гонадотропинов и половых стероидов, тормозит овуляцию и пролиферацию эндометрия, а также снижает активность 5- α -редуктазы.

Ципротерона ацетат часто применяется в сочетании с этинилэстрадиолом — препарат «Диане-35»: 0,035 мг + 2 мг ципротерона ацетата (Роговская СИ. и др., 2002).

11. *Комбинированный этинил* — эстрадиол и дезогестрил. Повышает уровень ТЭСГ, изменяет концентрацию ЛГ, Т, свободного Т, ДЭАС. Содержание пролактина и ФСГ остается без изменений.

12. *Метролин*; рекомендуется при андрогении, сопровождающейся ановуляцией.

13. *Кетокензол* — антиандроген, оказывающий повышающее ТЭСГ действие у женщин, страдающих гирсутизмом.

14. *Транскортин*, церуллоплазмин, витамин *E*; повышают концентрацию ТЭСГ и этим самым снижают свободный Т и проявления гирсутизма.

Препараты дезогистрел, кетокензол, метродин, транскортин, церуллоплазмин, витамин *E*, диане-35 повышают концентрацию тестостеронэстрадиола, связывающего глобулин, и этим самым снижают количество свободного тестерона.

Женщины, страдающие гирсутизмом, должны находиться под диспансерным наблюдением с целью профилактики нарушения менструальной и репродуктивной функций и возможных гиперпластических процессов эндометрия и прогрессирования гирсутизма.

3.5. Фитотерапия

Фитотерапия является одним из древнейших методов традиционной медицины. Благодаря современным методам исследования в настоящее время формируется новая эра фитотерапии при различных заболеваниях. За последние годы она приобрела широкое распространение как метод немедикаментозной терапии и профилактики различных заболеваний. Фитотерапия является общедоступной, обладает достаточно высокой лечебной эффективностью. В данном разделе нашего руководства мы представляем дополнительно к гормональной и другим видам терапии фитокомпозиции рецептов, рекомендованных Т.А.Гончаровой (2001) для больных с некоторыми нейроэндокринными синдромами (аменорея, олигоменорея, дисменорея).

- Для стимуляции иммунных процессов организма и регуляции обменных процессов с учетом однозначных общих нарушений (вегетативной, центральной нервной системы, обменных и иммунных процессов) в организме больных данной группы автор рекомендует следующие лекарственные растения (масса составных частей сборов указана в граммах).

1. Земляника (лист) - 30,0
Ежевика (лист) - 20,0
Тимьян (трава) - 10,0
Костяника (лист) - 30,0
2. Бадан (лист) - 40,0 Черника (лист) - 20,0
Земляника (лист) - 30,0
Ежевика (лист) - 20,0 Горец птичий (трава) - 20,0
Пырей ползучий (корневище) - 20,0
Черная смородина (лист) - 10,0 Тимьян (трава) - 10,0

3. Черника (лист) — 30,0
- Голубика (лист) — 30,0
- Медуница (трава) — 20,0

Тимьян (трава) — 10,0 Настой готовится из расчета 10,0 г смеси на 200,0 мл воды. Принимать по 1/3 стакана после еды 3 раза в день.

Повседневные поливитаминные чаи:

1. Шиповник (плоды) — 30,0
- Облепиха (ягоды) — 30,0
- Боярышник (плоды) — 30,0

2. Шиповник (плоды) — 50,0
- Облепиха (ягоды) — 20,0
- Черная смородина (лист) — 10,0

Настой готовится из расчета 10,0 г смеси на 200,0 мл воды. Принимать по 1/3 стакана после еды 3 раза в день.

- *В качестве успокаивающего средства рекомендуются следующие чаи:*

1. Пустырник (трава) — 40,0
- Тимьян (трава) — 20,0
- Ромашка аптечная (цветы) — 20,0
- Донник лекарственный (трава) — 20,0

2. Душица (трава) — 50,0
- Шиповник (плоды) — 40,0
- Ежевика (лист) — 30,0
- Мята (трава) — 20,0

3. Черная смородина (лист) — 20,0
- Тимьян (трава) — 20,0
- Шиповник (плоды) — 30,0
- Ромашка аптечная (цветы) — 10,0

4. Валериана лекарственная (корень) — 30,0
- Ромашка аптечная (цветы) — 20,0
- Донник лекарственный (трава) — 10,0

5. Мелисса лекарственная (трава) — 30,0
- Липовый цвет — 20,0
- Земляника (лист) — 20,0

6. Душица (трава) — 20,0
- Тимьян (трава) — 30,0

Ежевика (лист) - 20,0 Шиповник (плоды) — 10,0 Настой готовится из расчета 10,0 г смеси на 200,0 мл воды, прием по 1/3 стакана 2-3 раза в день.

- *При ожирении* кроме диеты (столы №8, 8а; разгрузочные дни) и лечебной гимнастики автор рекомендует следующие настои:

1. Отвар пырея ползучего (корневище). Готовят из расчета 10,0 г сырья на 200,0 мл воды. Прием по 1/3—1/2 стакана 3 раза в день.

2. Экстракт кукурузных рылец - по 30 капель перед едой 3 раза в день (или отвар по 1 ст.л. 3-4 раза в день).

Благоприятное воздействие при ожирении оказывают различные овощи (кабачки — усиливают перистальтику кишечника, препятствуют всасыванию холестерина). Морковь, зеленый салат, клюква улучшают функцию щитовидной железы, препятствуют ожирению. Кроме этого, крыжовник оказывает мочегонное, желчегонное действие, нормализует обмен веществ, препятствует ожирению.

- *Для стимуляции обмена веществ* рекомендуется следующий сбор:

1. Фенхель (плоды) — 15,0
Ромашка аптечная (цветы) — 15,0
Цветы липы — 15,0

Бузина черная (цветы) — 20,0 Мята перечная (трава) — 20,0
Настой готовится из расчета 10,0 г сырья на 200,0 мл воды, прием по 1/2—2/3 стакана 3 раза в день.

2. Валериана лекарственная (корень) — 30,0
Зверобой (трава) — 30,0

Терновник (цветы) — 30,0 Настой готовится из расчета 10,0 г смеси на 200,0 мл воды, прием по 1 стакану на ночь.

- *Мочегонный сбор:*
Ежевика (лист) - 40,0
Береза повислая (лист) — 5,0
Мать-и-мачеха — 5,0

Настой готовится из расчета 10,0 г смеси на 200,0 мл воды, прием по 1 стакану 2 раза в день — утром и вечером.

В пищу рекомендуется употреблять растения, богатые йодом, морскую капусту, морковь, кабачки, салат, клюкву, крыжовник, обладающие освежающим и мочегонным действием.

- *Послабляющий сбор:*
Крушина ломкая (кора) — 60,0

Одуванчик (корень) — 20,0 Фенхель (плоды) — 20,0 Петрушка — 20,0 Мята перечная (трава) — 20,0 Настой — 10,0 г смеси на 200,0 мл воды, принимается по 1/2—2/3 стакана 2—3 раза в день.

При аменорее и олигоменорее для стимуляции менструального цикла наряду с гормональной и другими видами терапии рекомендуются следующие сборы.

1. Тысячелистник (трава) — 10,0
Солодка голая (корень) — 10,0
Можжевельник (плоды) - 10,0
Зверобой (трава) — 10,0

Рута душистая (трава) — 10,0 Настой готовится из расчета 10,0 г смеси на 200,0 мл воды, принимается по 2 стакана на ночь.

2. Крушина ломкая (кора) — 20,0
Рута (трава) — 20,0
Розмарин (листья) — 70,0

Настой готовится из расчета 10,0 г смеси на 200,0 мл воды, принимается по 1 стакану 2 раза в день (пить небольшими глотками) в течение 7—8 дней до появления менструаций.

При дисменорее (нарушение менструального цикла) рекомендуются следующие сборы:

1. Крушина (кора) — 20,0
Ежевика (лист) - 20,0
Березка (лист) - 20,0
Мята перечная (трава) — 20,0
Тысячелистник (трава) — 20,0
Валериана (корень) — 20,0
2. Мелисса (трава) — 10,0
Мята перечная (трава) — 10,0
Ромашка аптечная (цветы) — 10,0
Календула (цветы) — 10,0
Рута (трава) — 10,0
Крушина (кора) — 10,0
3. Крушина (кора) — 25,0
Мелисса (трава) - 25,0
Лапчатка гусиная (трава) — 25,0
Валериана (корень) — 25,0

Настой готовится из расчета 10,0 г смеси на 200,0 мл воды, принимается по 1 стакану в течение дня (пить небольшими глотками), длительность курса — до появления менструаций.

3.6. Методика разгрузочной диетотерапии

1-й период — подготовительный. Он заключается в психологической подготовке больной с одновременным ее обследованием. Врач в общих чертах знакомит больную с сущностью РДТ, методикой лечения, ожидаемыми результатами и информирует о необходимости строго соблюдать предписываемый режим, объясняет особенности этого метода, заключающиеся в том, что она должна стать активным участником лечения и помощником врача.

Созданию положительного эмоционального настроения, уверенности в успехе способствует здоровый микроклимат: благожелательное отношение к больной персонала, положительные примеры больных, закончивших курс РДТ и находящихся на стадии восстановления.

Клиническое и лабораторное обследование в подготовительный период должно обеспечить уточнение диагноза, выявление сопутствующих заболеваний, очагов инфекции, оценку состояния эндокринной системы, функционального состояния органов дыхания и кровообращения. Из дополнительных лабораторных методов исследования, отражающих специфичность РДТ, рекомендуются исследования сахарной кривой, холестерина крови, билирубина крови, ЭКГ. Все исследования повторяются в начале восстановительного периода, а при необходимости — и в процессе голодания.

2-й период — разгрузочный — переход с экзогенного на эндогенное питание.

Накануне первого дня голодания больная не ужинает и получает большую дозу сернокислой магнезии из расчета 35—40 г сухого вещества (25%—150 мл). После этого прием пищи прекращается. Питье жидкости в разгрузочные дни не ограничивается, применяется настой шиповника (1 ч.л. ягод на стакан или 1 ст.л. на 0,5 л воды, завариваемые в термосе в течение 30 мин), а при вялости, чувстве тошноты и других ощущениях, связанных с ацидозом, — питье щелочных минеральных вод типа «Боржоми» (воду предварительно освободить от газа). При выраженном ацидозе - клизмы 3% раствором бикарбоната натрия (0,5—1,5 л) и лишь в редких случаях — внутривенное введение 200—300 мл этого раствора. Ежедневно (утром и вечером) больным ставится обычная очистительная клизма 3% раствором бикарбоната натрия, причем больные должны удерживать раствор 10 мин, периодически поворачиваясь с бока на бок, затем, лежа на спине, произвести мягкий массаж мышц живота по направлению слева-вверх-направо-вниз, после чего опорожнить кишечник.

В течение всего периода голодания больным назначается специальный режим. Ежедневные прогулки на свежем воздухе не менее 3—4 ч с перерывом для отдыха. Следует помнить о повышенной зябкости больных в это время и необходимости тепло одеваться в холодную погоду. Сон в хорошо проветренных, вентилируемых помещениях.

3-й период — восстановительный, именно он определяет эффект РДТ. Задача этого периода — постепенный переход с эндогенного на экзогенное питание с постепенным введением в рацион продуктов питания. Продолжительность восстановительного периода должна соответствовать периоду голодания, но не менее 10 дней. В течение восстановительного периода запрещается употребление поваренной соли во избежание трудноустраняемых отеков. Соль вводится постепенно, с 1 г в сутки до окончания восстановительного периода, отменяются прогулки, массаж, ванны, клизмы и пр.

Нами разработана и успешно применяется восстановительная диета с использованием соков, свежих овощей и фруктов.

Восстановительная диета

1-й день: разбавленный водой (1:1) натуральный виноградный сок — 0,5 л в 3—4 приема.

2-й день: цельный (неразбавленный натуральный виноградный сок) — 0,5 л в 3—4 приема.

3-й день: любые фруктовые соки с мякотью (кроме цитрусовых), протертое овощное пюре; протертая каша на воде; вечером — стакан некрепкого сладкого чая с сухарем.

4-й день: на завтрак 200 г нежирного творога; в обед молочная каша, 100 г хлеба; фрукты, свежие овощи, соки.

5-й день: дополнительно (к прежней диете) вводится в обед 150 г отварной рыбы и 25 г сливочного масла.

6-й день: диета без изменений.

7-й день: дополнительно на обед 200 г отварной курятины.

8—9-й дни: диета та же, но дополнительно сливочного масла 50 г.

10-й день: вводится отварной нежирный фарш в виде паровых котлет или тефтелей.

После проведения РДТ, как правило, проходят очередные менструации (даже при аменорее), базальная температура приобретает 2-фазный овуляторный характер. В дальнейшем рекомендуются диета с ограничением животных жиров и углеводов, соблюдение режима питания и сна, а также двигательная активность (физкультура, ходьба). При условии соблюдения этих рекомендаций снижение массы тела в дальнейшем продолжается.

Противопоказания для РДТ: заболевания печени, центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, диабет и др.

3.7. Методы гормональной индукции овуляции

В структуре случаев бесплодного брака около 30—40% составляет эндокринное бесплодие, все формы которого объединяет наличие ановуляции. Она является следствием нарушения функции репродуктивной системы на различных уровнях, либо следствием нарушения функции других эндокринных желез. Применение различных методов стимуляции овуляции позволяет достичь наступления беременности в 50—90% случаев эндокринного бесплодия (Кулаков В.И., 2003). Разработаны *принципы отбора больных* для стимуляции овуляции и схемы ее применения при различных формах ановуляции:

- При *гипоталамо-гипофизарной дисфункции или недостаточной ее функции*. С этой целью используются человеческие менопаузальные гонадотропины, кломифен, антиандрогены, рекомбинантный ФСГ, а также аналоги гонадолиберина, рилизинг-гормоны.
- При *эндометриозе, в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, а также для предварительной десенсибилизации гипофиза*. Используются рекомбинантный ФСГ, аналоги гонадолиберина.
- При *персистирующей ановуляции вследствие гиперинсулинемии (ГИ), гиперандрогении (ГА) и инсулинорезистентности (ИР)*.

При этих заболеваниях разработаны и апробированы методы лечения бесплодия в дополнение к индукторам стимуляции овуляции с применением препаратов группы сенситайзеров - метформин (сиофор) и глитазоны (пиоглитазон). В России в основном применяется метформин.

- При *ПКЯ и ожирении*.

С учетом ведущей роли ИР и ГИ в патогенезе ПКЯ, а также избыточного ИМТ (индекса массы тела) для подготовки к стимуляции овуляции целесообразно первоначально провести снижение массы тела с помощью рациональной низкокалорийной диеты или следующих *препаратов, способствующих снижению ИМТ*:

Меридиа (сибутрамин) — препарат центрального действия, блокирует обратный захват серотонина и норадреналина в синапсах гипоталамического центра «насыщения». Применяется по 10—15 мг 1 раз в сутки, продолжительность не менее 3 мес.

Ксеникал (орлистат) — препарат периферического генеза, селективно угнетает желудочно-кишечные липазы («блокатор жира»); 120 мг на каждый основной прием пищи (до 3 капсул в сутки), продолжительность лечения не менее 6 мес.

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 может привести к восстановлению ритма менструаций, но при этом часто сохраняется ановуляция или лютеиновая недостаточность. Поэтому после проведенной предварительной терапии гиперинсулинемии при

сохранении патологического соотношения ЛГ/ФСГ необходимо провести индукцию овуляции.

- При *гиперпролактинемической ановуляции* лечение направлено на коррекцию уровня пролактина после уточнения причины гиперпролактинемии (исключение пролактиномы, гиперфункции шишковидной железы и др.).
- При *ановуляции с нормальными показателями гонадотропных гормонов*.

Стимуляция овуляции гонадотропными гормонами (ХГ, МП) (рекомендуется в случаях, когда нет положительного ответа на гестагены и кломифен):

Хорионический гонадотропин по 1500 ЕД в 11—13—15—17-й дни цикла. ХГ активно участвует в синтезе прогестерона в желтом теле. По своему действию ХГ близок к ЛГ. Однако при длительном приеме он вызывает лютеолитический эффект и гиперстимуляцию яичников (Sciall A., 1986).

ХГ и гонабион. Последний обладает действием ХГ, оказывает лютеотропное действие через активацию ферментной системы и простагландина E_2 .

ХГ по 1500 ЕД в 11-13-15-17-й дни цикла, *гонабион* по 150 МЕ в те же дни.

АТ по 1500 ЕД в 11—13—15—17-й дни цикла и *префизон* с 5-го по 9-й день цикла, начиная с 1 мг до 2 мг.

МГТ (менопаузальный гонадотропин) по 150 ЕД в 3—5-7-8-й дни цикла, дополнительно ХГ — 1500 ЕД внутримышечно с 11-го по 15-й день цикла.

МГТ—75 ЕД внутримышечно с 3-го дня цикла в течение 10 дней, *ХГ*—1500 ЕД внутривенно в 10—12—14-й дни цикла.

При применении гонадотропных гормонов необходимо помнить, что они вызывают гиперстимуляцию яичников, сенсibilизацию организма с накоплением антител против эндогенных гонадотропных гормонов, оказывая неблагоприятное влияние на гестационный процесс, состояние внутриутробного плода. Назначать их следует не более 3 циклов и только при необходимости (после исследования уровня гонадотропных гормонов).

Для уменьшения риска развития гиперстимуляции яичников следует проводить ежедневный УЗ-контроль за ростом фолликулов, необходимо определение уровня эстрадиола в крови, массы тела и анализ крови на гематокрит и тромбоциты.

При неэффективности стимуляции овуляции препаратами гонадотропинов или кломифена, для предварительной десенситизации гипофиза применяются *аналоги гонадолиберинов*:

Лютрелелф — 3,2 мг в течение 10 дней под кожу живота в цирхоральном режиме по 20 мкг каждые 90 минут с помощью цикломата.

Бусерелин — синтетический люлиберин. Назначается по 10 мкг/сут в течение 20—30 дней, либо однократно по 50—100 мкг в преовуля-

торной фазе, либо 0,2% раствор в носовые ходы в дозе 0,3-0,6 мг/сут.

2 до 4 впрыскиваний с середины лютеиновой фазы (с 21—24-го дня цикла); последующее введение менопаузального гонадотропная - со 2—5-го дня менструальной реакции.

ЛГ РГ — по 25 мкг внутримышечно в течение 7 дней, затем по 50 мкг внутримышечно еще 7 дней, либо 3 дня — по 150 мкг, либо ЛГ рГ по 100 мкг внутривенно капельно на 5-й день цикла в течение 8 ч. В конце инфузии дополнительно вводятся 100 мкг одномоментно. На 15-й день цикла вновь повторяется введение препарата, по 50 мкг внутримышечно с 5-го дня цикла в течение 10 дней.

Рекомендуется сочетание *ЛГ РГ с кломифеном*. Последний назначается с 5-го по 9-й день цикла по 50 мг и ЛГ РГ — по 250 мкг внутривенно под контролем эстрогенной насыщенности организма.

Могут применяться *синтетические аналоги люлиберина*: фенилаланин, прилин и аналога аминокислотного состава (6—7 аминокислотных остатков растительного вещества), высвобождающие гонадотропные гормоны из гипофиза: таликозид, томатозид, мелонгозид и др.

При гиперпролактинемической ановуляции применяются препараты бромкриптина (парлодел, бромэргокриптин, бромэргон) либо норпролак, достинекс.

Парлодел рекомендуется в сочетании с *гестагенами*. В 1-й фазе цикла по 0,25 мг 1 или 2 раза в сутки, дополнительно во 2-й фазе — гестагены (дюфастон с 11-го по 26-й день цикла или утрожестан по 2-3 капсулы в день).

Парлодел в сочетании с кломифеном, эстрадиолом и ХГ по следующей схеме: парлодел с 1-го по 14-й день цикла по 2,5 мг, с 4-го по 6-й день цикла - кломифен по 50 мг, на 13—14-й дни - эстрадиол бензоат по 1,5—2,5 мг внутримышечно и через 12—14 ч — 5000 ЕД ХГ внутримышечно.

Парлодел в сочетании с кломифеном и гестагеном: в 1-й фазе цикла - парлодел по 2,5 мг, кломифен — с 5-го по 9-й день цикла по 50 мг, а во 2-й фазе — гестагены — дюфастон, утрожестан.

При гиперпролактинемии, связанной с гипофункцией щитовидной железы или эутиреоидным зобом, парлодел назначается в сочетании с *тиреоидином* по следующей схеме: парлодел по 2,5 мг 2 раза в день и тиреоидин по 0,05 г с ежемесячным увеличением его дозы на 0,025—0,05 г/сут. в течение 3—6 мес. под контролем функционального состояния щитовидной железы.

Наиболее целесообразно применение препаратов II (норпролак) и III поколения (достинекс) с учетом хорошей переносимости, длительности сохранения нормального уровня пролактина и незначительных осложнений.

При снижении уровня парлодела - гипопролактинемии — церукал по 10 мг 2—3 раза в день в течение 1—2 нед.

Больным с бесплодием при нормальном уровне гонадотропных гормонов, при гиперандрогении, больным ПКЯ без ожирения и без

ИР и ГИ после хирургической коррекции ПКЯ рекомендуется до гонадотропных гормонов предварительное применение эстроген-гестагенных препаратов — оральных контрацептивов, фемастона, метформина, антиандрогенных препаратов, клостилбегита и др.

С этой целью целесообразно назначение следующих препаратов:

- *диане-35, жанин или ОК* с дозой этинилэстрадиола — 30 мкг (фемоден, марвелон, регулон и др.) в обычном циклическом режиме с расчетом на ребаунд-эффект;
- *фемостон* — комбинированный двухфазный препарат, содержащий в качестве эстрогенного компонента микронизированный 17- β -эстрадиол (2 мг), а в качестве гестагенного — *дидрогестерон (дюфастон)* — 10 мг). Препарат обеспечивает секреторную активность эндометрия, способствует сохранению благоприятного воздействия эстрогенов на липидный профиль крови, не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен, не влияет на гемостаз и не вызывает тромбоэмболических осложнений. При циклической гормонотерапии дополнительно рекомендуется назначение витаминов и фолиевой кислоты. В.М.Сидельникова (2002) считает, что назначения только гестагенных препаратов во 2-й фазе цикла недостаточно, так как снижение уровня прогестерона в основном обусловлено низким уровнем эстрогенов в 1-й фазе цикла из-за формирования неполноценного фолликула. В связи с этим автор для циклической гормональной стимуляции рекомендует использовать препарат фемостон.

Кломифена цитрат (кlostилбегит фирмы Egis, клоמיד фирмы Hoechst Marion Roussel) является прямым стимулятором овуляции, влияет на все звенья гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, обладает слабым эстрогенным и выраженным антиэстрогенным свойством, обусловленным высоким сродством с рецепторами эстрогенов в клетках-мишенях в гипоталамусе, гипофизе и в яичниках. Конкурентное связывание с эстрогенными рецепторами устраняет сенсбилизацию гипофиза эстроном к гонадолиберину и нормализует соотношение ЛГ/ФСГ, способствует нормализации фолликулогенеза и восстановлению овуляции. Не исключается его влияние на чувствительность яичника к гонадотропинам, а также снижение концентрации в крови инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1) и повышение секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ). Применяется по стандартной схеме с 5-го по 9-й день спонтанного или индуцированного цикла по 50—150 мг/сут. Лечение начинают с 50 мг во избежание гиперстимуляции яичников, проводится в течение 3—6 мес. Эффективность восстановления овуляции достигает 40—85%, однако беременность наступает только в половине случаев.

В.М.Сидельникова (2002) механизм стимуляции овуляции кломифена цитратом объясняет следующим образом: кломифен конкурирует с 17- β -эстрадиолом, блокирует эстрогензависимые рецепторы

в гипоталамусе и при этом теряет способность реагировать на эндогенные эстрогены. По механизму обратной отрицательной связи усиливается синтез и высвобождение в кровоток гипофизарных го-надотропинов (ФСГ, ЛГ), что обеспечивает стимуляцию созревания фолликула и синтез эстрогенов. После достижения критического уровня эстрогенов в крови по механизму обратной положительной связи происходит начало циклического овуляторного пика ЛГ. При этом заканчивается блокирующее действие кломифена цитрата на эстрогенные рецепторы в гипоталамусе, и он вновь реагирует на эндогенный стероидный сигнал.

При низкой эстрогенной насыщенности организма рекомендуется сочетание кломифена с эстрогенами (микрофоллин по 0,05 мг, или овестин — 0,25 мг, или премарин по 1,25 мг с 5-го по 14-й день цикла, или этинил-эстрадиол по 0,02 мг 2 раза в день с 12-го или 14-го дня цикла по 25—26-й день.

При наличии гирсутизма необходимо предварительное применение антиандрогенных препаратов: нестероидного антиандрогена *флутамида* - ингибитора активации 5-L-редуктазы, блокирующего превращение тестостерона в дегидротестостерон (Геворкян М.Я. и др., 2002). Препарат назначается в дозе 250 мг одновременно или за 3 дня до первого приема агониста рилизинг-гормона. (Другие антиандрогенные препараты представлены в разделе «Лечение больных с гирсутизмом и вирилизмом».)

При сохранении лютеиновой недостаточности или нечувствительности к лечению необходимо дополнить терапию препаратами человеческого хорионического гонадотропина (ЧХГ) (профази, прегнил, хориогонин, хорионический гонадотропин) в дозе от 1500 до 4500 МЕ на 12—14-й дни цикла при выделении доминантного фолликула. Возможна комбинация клостилбегита с препаратами человеческого менопаузального гонадотропина (метродин, меноген) и рекомбинантного ФСГ (пуреген) в дозе 75 МЕ на 3, 5, 7, 9, 11-й дни цикла, на 13-й день вводится профази или прегнил — 4500 МЕ.

Доза препарата с действием ФСГ - 75 МЕ; 150 МЕ; 300 МЕ - до достижения предовуляторного пика эстрадиола (300—900 нг/мл) в течение 5—7 дней. После появления при УЗ-исследовании доминантного фолликула или нескольких фолликулов диаметром 18 мм и более вводится овуляторная доза профази или прегнила, овуляция должна наступить в среднем через 36—48 ч.

При стимуляции овуляции клостилбегитом необходимо учесть возможность его побочных эффектов - гиперстимуляцию яичников, желудочно-кишечные расстройства, а по данным Т.Я.Пшеничниковой (1989), возможны самопроизвольные выкидыши — до 28% случаев.

При сочетании клостилбегита с гонадотропными гормонами риск гиперстимуляции яичников увеличивается, и дополнительно проявляется сенсбилизация к эндогенному гонадотропину.

Указанные методы индукции овуляции применяются как на I этапе лечения, так и после хирургического — лапароскопической резекции яичников или овариотомии, они применяются индивидуально в зависимости от показателей гонадотропинов, пролактина, тестостерона, ДЭАС, ТТГ, Т₄, кортизола и эстрадиола.

Контролем эффективности лечения и профилактики синдрома гиперстимуляции яичников служат исследование уровня эстрадиола, определение диаметра фолликулов, толщины эндометрия, массы тела.

При использовании методов гормональной индукции овуляции необходимо придерживаться следующих правил:

- четкое выполнение технологии методов стимуляции овуляции;
- врач и средний персонал должны иметь соответствующую данной технологии квалификацию;
- применение метода целесообразно в специализированных учреждениях.

При отсутствии эффекта индукции овуляции следует рассмотреть вопрос о возможности применения ЭКО и ПЭ, при этом продолжительность всех видов лечения не должна превышать 2 лет.

3.8. Физиотерапия при нейроэндокринных синдромах и бесплодии нейроэндокринного генеза

Общие сведения о физических методах лечения нейроэндокринных синдромов (НЭС)

Бурное развитие методов физиотерапии нейроэндокринных и других заболеваний женщин в последние десятилетия не случайно. Уточнение механизмов патогенеза, вариантов течения этих заболеваний позволяет искать и находить патогенетически обоснованные методы их физиотерапии.

Многолетний опыт патогенетической и симптоматической физиотерапии нейроэндокринных синдромов у женщин показал, что во многих случаях удается добиться хороших клинических результатов без медикаментозного и, что особенно важно, без гормонального лечения или же значительно снизить дозу применяемых фармакопрепаратов.

Эффективность лечения НЭС возрастает при возможно более раннем и комплексном применении физических лечебных факторов.

При выборе метода физиотерапии важно решить, на каком уровне должна реализовываться запланированная врачом ответная реакция. Если она совпала с прогнозируемой — значит, является тем самым механизмом саногенеза, на который рассчитывает физиотерапевт.

Знание механизмов реализации ответа на физиотерапию при лечении НЭС очень важно. Практически все ФТ-воздействия на область малого таза по наружным или полостным методикам изменяют уровень секреции гормонов яичниками, надпочечниками, функцию тазовых и поясничных вегетативных структур. Поэтому такие воздействия

нельзя рассматривать только как местные. Не менее серьезного клинического контроля требуют общие и сегментарные ФТ-процедуры, назначенные при НЭС, — неустойчивость, а зачастую дефектность нейрогуморальных механизмов организма женщины может привести к парадоксальным и патологическим ответам на физиотерапию. Без перегрузки пациента в день можно сочетать одну общую ФТ-процедуру с одной сегментарной или местной, или сегментарную и местную; две местные; две сегментарные. В последние годы в литературе освещается опыт более интенсивных, укороченных курсов физиотерапии с назначением до 5-6 различных процедур в день. Такая энергетическая и информационная нагрузка для пациента с исходно проблемными функциями может стать не сано-, а патогенизирующей. Проведение в этот период очередной процедуры с иным механизмом действия может вызвать информационные, энергетические сбои в работе функциональных систем, дезадаптацию и истощение их. Пациентам среднего возраста чаще назначают одну или две ежедневные процедуры, а при хорошей переносимости — и три при условии перерыва между ними в 2—3 ч.

В лечении детей, подростков, женщин пожилого возраста с учетом особенностей возрастных реакций на физиотерапию в связи с неустойчивостью нейрогуморальных процессов, как правило, применяют митигированные, т.е. облегченные курсы, состоящие из одной процедуры в день или даже через день. На курс лечения одним физическим фактором используют не более 10—12 процедур. Более длительный курс вызывает адаптацию нейрогуморальных механизмов к внешнему энергетическому воздействию, и эффективность курса лечения падает.

Повторные курсы одинаковой физиотерапии назначают не ранее истечения срока их последствий при условии их хотя бы минимальной эффективности. Если курсовое лечение было безрезультатным, следует проанализировать точность первичной диагностики, доказательность методов оценки результатов лечения и уточнить среднестатистические для подобных групп пациентов сроки достижения клинического результата. Отрицательные результаты лечения рассматриваются как осложнение и требуют срочного прекращения физиотерапии, выяснения всех возможных причин возникшего осложнения, в том числе и не связанных с физиотерапией, уточнения врачебной тактики.

При физиотерапии НЭС важно правильно определить время начала лечебного курса относительно менструального цикла.

Зависимость реакции на физиотерапию от фазы менструального цикла (по В.М.Стругацкому, 1981):

Фаза менструального цикла	Прогнозируемые результаты и
Предовуляторная	Большая вероятность патологических реакций очагового характера
Овуляторная	Большая вероятность патологических реакций очагового характера

Предменструальная	Возможно появление патологических реакций очагового характера
Середина второго периода менструального цикла	Возможно нарушение ритма менструаций, прерывание наступившей беременности
5—7-е дни менструального цикла или возникновение очередного циклического предменструального ощущения при аменорее	Оптимальные результаты
Менструальноподобная реакция при монофазном цикле	Возможны общие осложнения

При аменорее возможен любой срок начала физиотерапии.

В течение всего курса физиотерапии для предотвращения наступления беременности обязательна контрацепция, о чем женщина предупреждается, факт ее информированности подтверждается ее подписью на физиотерапевтической карте «044/У» под строчкой «предупреждена о необходимости контрацепции на весь период физиотерапии». Тут же указывается дата начала последней менструации женщины.

Менструальные дни не являются противопоказанием для большинства видов физиотерапии. В эти дни отменяются полостные ФТ-воздействия, тепловые общие и на область таза, ванны, массаж гинекологический и области таза, поясницы, живота. В этот период требуется более тщательный контроль за состоянием пациентки при проведении общих ФТ-воздействий, особенно изменяющих артериальное давление, например ЭП УВЧ на поясницу, голову, шейно-воротниковую зону.

Выбор физиотерапевтического метода для коррекции гормонального статуса при лечении НЭС диктуется состоянием нейроэндокринной системы женщины. В любом случае физиотерапии женщины выбор метода лечения не должен вносить принципиальных нежелательных изменений в ее гормональный статус. В лечении НЭС учет гормонмодулирующих механизмов действия физических факторов является основополагающим при выборе метода лечения. Приводим классификацию методов ФТ по В.М.Стругацкому, изменяющих гормональную функцию яичников, с нашей незначительной коррекцией (табл. 21).

Общие *противопоказания* для физиотерапии:

1. Тяжелые декомпенсации в работе крупных систем: психической, нервной, сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, иммунной, эндокринной и др.

Таблица 21 Влияние физиотерапевтических факторов на гормональную функцию яичников (по В.М.Стругацкому, с дополнениями М.А.Подольской)

Группа физиотерапевтических факторов	Исходный гормональный фон женщины				
	Не изменен	Гипоэстрогения, снижение активности желтого тела (истинная неполноценность яичников)	Отсутствие желтого тела, ановуляция	Абсолютная или относительная гиперэстрогения	Гипоэстрогения с гормональной зависимостью образования
1	2	3	4	5	6
Эстрогенусиливающие с продолжительным последствием: 1) лечебные грязи, озокерит, парафин, нафталанская нефть, нагретый песок (<i>последствие 6 мес</i>); 2) минеральные воды сероводородные, мышьяксодежащие, азотные, хлоридно-натриевые высокой концентрации, углекислые, скипидарные воды (<i>последствие 4 мес</i>); 3) факторы южного горного, экваториального и тропического климата для северян и жителей средней полосы; 4) общие курсовые УФ-облучения естественным и искусственным ультрафиолетом после длительного перерыва в общей инсоляции (<i>последствие 4 мес</i>);	Показаны	Показаны	Противопоказаны	Категорически противопоказаны	Категорически противопоказаны

Продолжение таблицы 21
Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5	6
5) УЗ в импульсном режиме, физиотерапевтический лазер, вибрационный и ручной массаж гинекологический, области таза, поясницы, ИКВ в тепловой дозе, ТНЧ, ЭФ меди на область таза (<i>последствие 8 нед.</i>)	Показаны	Показаны	Противопоказаны	Категорически противопоказаны	Категорически противопоказаны
Эстрогенснижающие с продолжительным последствием — более 4 мес: 1) радон во всех видах; 2) йодобромные ванны; 3) ЭФ 10% йода на область таза поверхностно, ректально, вагинально	Показаны	Противопоказаны	Эффективны	Применимы для профилактики	Показаны при отсутствии показаний для хирургического лечения
Повышающие функцию желтого тела: 1) электрофорез цинка на область таза поверхностно, ректально, вагинально; 2) интерферирующие токи на область таза; 3) низкоинтенсивное лазерное излучение на область таза поверхностно, ректально, вагинально	Показаны	Нецелесообразны	Наиболее эффективны	Бессмысленны	Возможны
Не оказывающие клинически выраженного и продолжительного воздействия на гормональную функцию яичников: все, кроме вошедших в предыдущие группы	Показаны	Показаны	Возможны	Возможны	Возможны

2. Все формы и стадии нарушения сознания: сомноленция, ступор, сопор, кома, сумеречное расстройство сознания, острый психоз, эпилептический припадок.

3. Опасность кровотечения.

4. Тяжелая лихорадка воспалительного генеза.

5. Не леченные радикально или леченные и давшие в течение 5 лет осложнения — злокачественные онкологические новообразования. Продолженный рост опухоли, метастазирование, лучевые язвы, тяжелая иммунодепрессия, тяжелые нарушения функций различных органов и систем, тяжелая лейкопения. В случаях выраженного болевого синдрома при согласовании с онкологом возможно назначение электроаналгезии, электросна.

6. Заболевания крови.

7. Непереносимость ФТ-энергии.

Физические факторы, используемые в лечении НЭС и бесплодия нейроэндокринного генеза

1. *Воздействия в бестепловой или олиготермической дозе электрическим полем ультравысокой частоты (ЭП УВЧ), деци- и сантиметровыми волнами (ДМВ, СМВ), индуктотермией от резонансного индуктора.*

• *Электрическое поле ультравысокой частоты.* Воздействие с лечебной целью на ткани организма переменным непрерывным или импульсным электрическим полем ультравысокой частоты — 30-300 МГц. Свободно проникая в ткани, ЭП УВЧ оказывает тепловое и осцилляторное действие. При воздействии ЭП УВЧ наибольшая чувствительность к энергии поля характерна для нервной ткани, ее ответные реакции более выражены при патологии нервной системы. Воздействие ЭП УВЧ на вегетативные образования снижает симпатический и повышает парасимпатический тонус. Малые дозы ЭП УВЧ расширяют артериолы, капилляры, венулы, ускоряют кровоток в них. Средние дозы приводят к противоположному результату. Очень большие дозы ЭП УВЧ вызывают кратковременный спазм сосудов, сменяющийся вазодилатацией и стазом. У здоровых слаботепловое битемпоральное воздействие ЭП УВЧ в течение процедуры на 30 мг/% увеличивает уровень сахара в крови, у больных с гиперфункцией щитовидной железы эти цифры значительно увеличиваются. Воздействие ЭП УВЧ рекомендуется при недостаточности тиреотропного гормона, гормона роста, при гиперфункции базофильных клеток гипофиза. У женщин с продолжительной аменореей, гипомен-струальным синдромом и обильными менструациями (гиперменореей) восстанавливается нормальная менструация после курса из 10—15 ежедневных процедур. Наряду с этим у женщин купируется диссомния, уменьшаются неврозоподобные проявления. Как осложнение

лечения у части женщин отмечается головокружение во время или после процедуры.

Импульсное поле УВЧ при воздействии на надчревную область нормализует нарушенные показатели экскреции катехоламинов снижает повышенный уровень серотонина и гистамина. С.И.Давыдов (1974) предлагает воздействовать на верхние и нижние гипоталамические проекции — по линии от выемки нижней челюсти через середину скуловой дуги к покровам черепа, т.е. используется теменно-подбородочное расположение электродов, индукторов, излучателей. При таком расположении энергия физического фактора более точно достигает гипоталамуса. В любом случае при данном воздействии во время процедуры происходят запланированные вегетативные и гемодинамические изменения. Особенно они выражены при воздействии на голову электрическим полем УВЧ, быстро снижающим артериальное давление (АД). При его нормальных показателях в течение процедуры может наблюдаться снижение на 10 мм ртутного столба. При склонности к колебаниям артериального давления изменения его под действием ЭП УВЧ на голову могут быть более выраженными. Поэтому перед процедурой и после нее обязательны контроль АД, отдых пациентки не менее 30—40 мин под контролем сотрудников физиотерапевтического отделения. Не рекомендуется применение данного метода при артериальной гипотензии. При артериальной гипертензии I степени происходит плавное снижение как систолического, так и диастолического АД. В первые дни лечения по трансцеребральным методикам всеми перечисленными факторами возможны незначительные колебания артериального давления, незначительное чувство церебрального и краниального дискомфорта, проходящие самостоятельно к 3—4-й процедурам.

Показания для трансцеребрального воздействия ЭП УВЧ в бестепловой дозе при нейроэндокринных синдромах:

- нейроэндокринные синдромы центрального генеза;
- вторичные нейроэндокринные синдромы при заболеваниях яичников.

Противопоказания для битемпорального воздействия ЭП УВЧ в бестепловой дозе при нейроэндокринных синдромах:

- общие противопоказания для физиотерапии;
- наличие имплантированного кардиостимулятора;
- выраженная артериальная гипотензия;
- артериальная гипертензия II степени и выше;
- наличие инородного металлического тела в области головы;
- интракраниальный объемный процесс, в том числе пестичемические кисты, содержащие жидкость;
- острые и быстро прогрессирующие тяжелые хронические заболевания головного мозга, костных и мягких тканей головы;
- некомпенсированная интракраниальная гипертензия;

- при беременности — воздействие на живот, бедра, ягодицы, транскраниально;
- эпилепсия с судорожными припадками чаще 1—2 раз в год;
- тяжелая дисциркуляторная энцефалопатия любого генеза (резидуальная неуточненной природы, атеросклеротическая, посттравматическая, постваккулитная, токсическая и др.) с выраженными клиническими проявлениями;
- непереносимость физического фактора.
- **Битемпоральная индуктотермия резонансным индуктором или электродом вихревых токов.** Воздействуя магнитным полем ультравысокой частоты резонансным индуктором, УВЧ-индуктотермия благодаря образованию в тканях наведенных под электродом вихревых токов Фуко приводит к активному образованию тепла, количество которого пропорционально теплоемкости и электропроводности тканей. Наиболее активно энергия поля поглощается богато васкуляризированными и содержащими много жидкости структурами, каковыми в головном мозге являются система желудочков и окружающие ее образования. Кроме теплового, поле оказывает непосредственное, прямое действие на церебральные структуры, изменяя уровень их активности. Гипоталамус, обеспечивающий трансформацию нервных импульсов в нейросекреторные эффекты, особо чувствителен к подобным информационным регулирующим и тепловым потокам энергии. На избирательной чувствительности гипоталамуса и основано лечебное действие метода битемпоральной индуктотермии при НЭС, разработанного в Пермской медицинской академии.

Результатом воздействия данного метода становится улучшение гемодинамики и трофики тканей гипоталамуса благодаря ускорению кровотока и увеличению кровенаполнения его сосудов, купированию их спазмов, увеличению числа действующих капилляров, происходит уменьшение гипоксии диэнцефальной зоны, стимуляция секреторной функции гипоталамуса, достигается противовоспалительный, седативный, анальгетический эффект. Пониженная проницаемость сосудов гипоталамуса в процессе лечения нормализуется, что принципиально важно для транспорта высокомолекулярных нейрогормонов в кровь; нейрогормоны и медиаторы освобождаются от связи с белками, и повышается концентрация их свободных форм в крови. Отмечен гипотензивный эффект воздействия при артериальной гипертензии с равномерным мягким снижением как систолического, так и диастолического АД. Курсовое лечение битемпоральной индуктотермией восстанавливает нарушенный иммунитет, повышает фагоцитарную активность лейкоцитов. При тяжелой черепно-мозговой травме в анамнезе больные хуже переносят трансцеребральную индуктотермию, поэтому при установлении факта черепной травмы метод не назначается, а заменяется другими видами лечения (Терещенко И., 1998).

Процедура проводится при воздушном зазоре 1 см на теменно-височных областях поочередно с обеих сторон резонансным индуктором — электродом вихревых токов, присоединенным к аппаратам малой и средней мощности «Ундатерм», «УВЧ 50», «УВЧ 30-2» «УВЧ 66» при выходной мощности 20 Вт по 10—12 мин суммарно при мощности 30 Вт 8—10 мин суммарно; курс — 10—12 ежедневных или через день процедур. Перед процедурой из поля воздействия с волосистой части головы удаляются все металлические предметы. Волосы не должны быть мокрыми. Повторное воздействие возможно не ранее чем через 2 мес. после окончания предыдущего курса.

Показания для битемпоральной индуктотермии в бестепловых дозах при нейроэндокринных синдромах:

- нейроэндокринные синдромы центрального генеза;
- вторичные нейроэндокринные гинекологические синдромы при заболеваниях яичников;
- конституционально-экзогенное ожирение с вторичным гипоталамическим синдромом;
- остаточные явления воспалительных заболеваний головного мозга;
- диэнцефальный синдром с вегетативно-сосудистыми и нейроэндокринными проявлениями;
- синдром идиопатических отеков;
- нервная анорексия.

Противопоказания для битемпоральной индуктотермии в бестепловых дозах при нейроэндокринных синдромах - те же, что при битемпоральном воздействии при ЭП УВЧ, а также наличие¹ инородного металлического тела в области головы.

- *Лечение электромагнитными излучениями сверхвысокой частоты* включает воздействие на ткани с лечебной целью электромагнитных волн сверхвысокого диапазона: сантиметровых (СМВ) с частотой 2375 МГц и дециметровых (ДМВ) с частотой 460 МГц. ДМВ проникают в ткани человека в среднем на 9—11 см, СМВ — на 3—5 см, поглощаются ими, образуя тепло. Осцилляторное бестепловое действие волн стимулирует сложные физико-химические процессы: активизируется клеточное дыхание, усиливается энзиматическая активность, изменяется проницаемость клеточных мембран, синтезируются нуклеиновые кислоты и белки. Воздействие ДМВ в слаботепловых и тепловых дозах на проекцию аденогипофиза, надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез стимулирует их функцию. В плазме крови повышается содержание АКТГ, СТГ, кортизола, тироксина и инсулина, уменьшается — трийодтиронина.

При нетепловом воздействии отмечена обратная динамика. Высокая интенсивность СВЧ-воздействия в тепловой дозе угнетает функцию аденогипофиза и надпочечников со значительным уменьшением в плазме крови кортизола, АКТГ, СТГ и с незначительным

повышением уровня инсулина и тироксина (Николаев Л.Н., 1982). Под действием на ткани слаботепловых доз СМВ в них увеличивается количество аденозинмонофосфата, простагландинов (Савченко Л.И., 1982), образуются активные формы кортикостероидов, серотонина, гистамина, ионов натрия и калия (Улащик В.С., 1980). Воздействие ДМВ с плотностью потока мощности 120 мВт/см^2 на область щитовидной железы повышает ее функцию. Воздействие ДМВ слаботепловой интенсивности на височно-теменную область повышает глюкокортикоидную функцию надпочечников и вызывает иммунодепрессию (Перший С.Б. и др., 1988). При эмоциональном стрессе такое воздействие восстанавливает кровенаполнение гипоталамуса, сенсомоторной зоны коры головного мозга (Миндубаева Ф.А., 1986). При действии слаботепловых доз СМВ на ткани выражено их иммуномодулирующее, трофическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие.

По данным Д.В.Подольской, Л.М.Тухватуллиной (1984), эта методика лечения женщин с ПКЯ центрального генеза, гипоталамическим нейроэндокринным гипоменструальным синдромом, аменореей с ожирением и гирсутизмом вызывала на фоне хорошей клинической динамики снижение повышенной экскреции норадреналина с мочой, нормализацию уровня серотонина и пролактина в крови.

Битемпоральные воздействия слаботепловыми дозами хорошо переносятся больными. В редких случаях в течение первых 3—4 процедур возможны незначительная слабость, вегетативная неустойчивость, колебания АД, краниалгии, которые самостоятельно проходят к 5-й процедуре.

При воспалительных заболеваниях внутренних половых органов у женщин в подострой стадии, послеоперационных инфильтратах в малом тазу, в хронической стадии воспаления с неполной ремиссией с выраженным аллергическим компонентом, при рецидивирующих сактосальпинксах СВЧ-терапия дециметровыми волнами по наружной или полостной методике дает хороший клинический результат (Стругацкий В.М., Арсланян К.Н., 1996).

Показания для СВЧ-терапии при нейроэндокринных синдромах:

- нейроэндокринные синдромы центрального генеза;
- вторичные нейроэндокринные синдромы после воспалительных заболеваний яичников;
- конституционально-экзогенное ожирение с вторичным гипоталамическим синдромом;
- остаточные явления воспалительных заболеваний головного мозга;
- диэнцефальный синдром с нейроэндокринными и вегетативно-сосудистыми нарушениями;
- подострые и хронические, в стадии неполной ремиссии воспалительные заболевания внутренних половых органов женщины;
- первичный гипотиреоз.

Противопоказания для СВЧ-терапии при нейроэндокринных синдромах:

- общие противопоказания для физиотерапии;
- острые гнойные воспалительные процессы в половом аппарате;
- артериальная гипертензия III степени;
- тиреотоксикоз;
- наличие имплантированного кардиостимулятора;
- интракраниальный объемный процесс, в том числе постишемические кисты, содержащие жидкость;
- острые и быстро прогрессирующие тяжелые хронические заболевания головного мозга, костных и мягких тканей головы;
- некомпенсированная интракраниальная гипертензия;
- эпилепсия с судорожными припадками чаще 2 раз в год;
- тяжелая дисциркуляторная энцефалопатия любого генеза (резидуальная неуточненной природы, атеросклеротическая, посттравматическая, постваккулитная, токсическая и др.) с выраженными клиническими проявлениями;
- непереносимость физического фактора.

Местные противопоказания для СВЧ-терапии при нейроэндокринных синдромах:

- наличие инородного металлического тела в области воздействия;
- выраженный отек или ишемия тканей в месте воздействия;
- воздействие на беременную матку;
- для СМВ — воздействие на зону роста кости.

Импульсные токи низкой частоты включают ряд методов воздействия на центральные нервные, нервно-мышечные, сосудистые, эндокринные, висцеральные структуры, рефлексогенные зоны различного уровня, периферические ткани. Различие физических характеристик стимулирующих токов и методик их применения позволяет получать изолированные клинические эффекты. Все трансцеребральные методики воздействия этими факторами находятся в общей группе центральных антистрессорных, анальгезирующих, адаптирующих, противовоспалительных, регулирующих нейроэндокринные функции.

2. *Короткоимпульсная электроаналгезия, или чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС)* — анальгезирующее воздействие прямоугольными моно- или биполярными импульсами прямоугольной или треугольной формы длительностью 20—500 мкс, объединенными в пачки по 20—100 импульсов частотой 20—500 Гц и силой тока 5—30 мА. Малая длительность импульсов достаточна для возбуждения толстых эфферентных С-волокон, двигательные же остаются практически интактными. ЧЭНС включает систему воротного контроля боли на уровне нейронов желатинозной субстанции, блокирует болевую информацию на уровне ретикулярной формации, вызывая дефицит сенсорного потока, ослабляет внутреннее торможение

в коре головного мозга, активизирует выделение серотонина в вентральной системе латеральных ядер среднего мозга и гипоталамуса. ЧЭНС вызывает выделение активного сосудорасширяющего вещества нормализующего окислительно-восстановительные процессы в тканях, уменьшающего их гипоксию (Мусаев А.В., Абдулаева Ф.А., 1991). Эффективность воздействия определяется и значительной ролью психофизиологических феноменов отвлечения и суггестивного эффекта (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1996). Воздействие проводится малогабаритными аппаратами с автономным питанием как в медучреждениях, так и вне их.

При нейроэндокринных синдромах ЧЭНС проводится с целью восстановления функции гипоталамуса, направляется на височные области с частотой 40—400 Гц, силой тока 5—10 мА, по 20—40 мин, на курс — 12 ежедневных процедур; при мигренеподобных краниалгиях головных болях напряжения направляется на височные области или паравертебрально на проекцию верхних шейных симпатических узлов с частотой 2—12 Гц, силой тока 15—30 мА, по 20—40 мин, с повторным воздействием через 2—3 ч в случае возобновления краниалгии. Воздействие прекращают при купировании болевого синдрома.

Показания для ЧЭНС при нейроэндокринных синдромах:

- краниалгии сосудистого, мышечного генеза, мигрень с негрубыми клиническими проявлениями в момент приступа боли;
- диэнцефальные кризы с легким непродолжительным течением;
- НЦД по гипертоническому типу;
- синдром хронической усталости.

Противопоказания для ЧЭНС при нейроэндокринных синдромах:

- общие для физиотерапии;
- острые и быстро прогрессирующие хронические заболевания головного мозга, костных и мягких тканей головы;
- острые висцеральные болевые синдромы;
- нельзя воздействовать на проекцию каротидного синуса;
- нельзя использовать при заболеваниях кожи в месте расположения электродов.

3. *Электросон.* Воздействие на головной мозг низкочастотных прямоугольных импульсов гальванического тока частотой 1—150 Гц, длительностью 0,2—0,5 мс, с силой тока 2—10 мА. Катоды помещают на глазницы, аноды — на сосцевидные отростки. Ток оказывает как прямое воздействие на структуры головного мозга, в первую очередь на ствол, гипоталамус, гипофиз, варолиев мост, ретикулярную формацию, так и рефлекторное — через систему тройничного нерва. Такая электростимуляция угнетает импульсную активность аминергических нейронов голубого пятна и ретикулярной формации, тем самым снижая восходящие активирующие влияния на кору головного мозга, усиливая внутреннее торможение. Стимулируется синтез в-эндорфина. Накапливается серотонин в подкорковых структурах,

что снижает условно-рефлекторную деятельность мозга и эмоциональную активность. Аfferентные импульсы через систему тройничного нерва достигают ядер таламуса, восстанавливая его нарушенную деятельность, а благодаря регулированию таламокортикальных взаимодействий вызывают гипногенный эффект с ощущением физического и психического комфорта, оптимизацию в работе крупных функциональных систем. Через стволовые образования регулируется работа висцеральных вегетативных, эндокринных, трофических систем. Выражено противострессовое и адаптирующее действие электросна. В курсе лечения устраняется дефицит сна улучшаются эмоции, сон, память, внимание, умственная работоспособность, купируются неврозоподобные проявления, нормализуется функция желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, выделительной, половой систем, восстанавливается нарушенный липидный, углеводный, минеральный и водный обмен веществ, регулируются дисгормональные проявления, уменьшаются болевые синдромы, проявления дерматозов. После курса электросна отмечено восстановление нарушений сперматогенеза центрального происхождения (Подольская М.А., Киселев М.О., 1984).

При НЭС и в качестве метода, сохраняющего беременность, электросон проводится по глазнично-ретромастоидальной методике с помощью аппарата «Электросон». Частота воздействия — от 10 до 150 Гц, подбирается индивидуально по клиническим параметрам. Известно, что частота импульсов при электросне в 5—10—20 Гц в течение 30—40 мин оказывает седативное, гипотензивное действие и мало влияет на системы нейрогормональной регуляции; частоты 40—100 Гц в течение 30—40 мин и более активно влияют на нейроэндокринную и вегетативную системы, повышая активность симпатических и снижая активность холинергических систем. Тем не менее главным критерием правильности подбора частоты при электросне является клинический.

При удачном подборе частоты и соблюдении противопоказаний для воздействия во время первой же процедуры наступают синхронизация биоритмов мозга, мышечная релаксация, брадикардия, брадипноэ, сонливость, иногда сразу сон, которые через 30—60 мин после окончания процедуры сменяются эмоциональной уравновешенностью, нормализацией АД, уменьшением болевого синдрома, зуда, бронхоспазма, восстановлением или улучшением умственной работоспособности. Курсовое лечение приводит к устойчивой нормализации нарушенных функций крупных систем. Перед повторным воздействием с пациентом проводится разъясняющая беседа, так как нередко неудача процедуры кроется в предвзятом отношении пациента к воздействию электрического тока на головной мозг.

Процедура должна включать быструю и медленную фазы сна, его длительность колеблется от 30 до 50 мин. Окончание воздействия в быстрой фазе сна при пробуждении пациента сразу же активизирует

его при этом нередко наблюдаются тахикардия, тахипноэ, повышенная эмоциональная активность. Пробуждение в медленной фазе сна позволяет долго сохранять седативный и ваготропный эффекты, которые медленно сменяются нарастающей эмоциональной и вегетативной активностью.

Важно проводить процедуру в соответствии с суточным циркадным биоритмом пациента. Можно усилить патогенетический эффект метода одновременным проведением электросна и трансцеребрального лекарственного электрофореза через одни и те же электроды, что позволяет конструкция аппаратов. Выбор лекарственного препарата для такого воздействия определяется его фармакологическим действием и полярностью действующего иона. Орбитально при электросне расположены катоды. Именно с этих электродов через систему глазничной артерии возможно наибольшее проникновение ионов лекарственного вещества в ткани головного мозга. При церебральных сосудистых спазмах, венозной церебральной гипертензии с катода вводится эуфиллин, эpsilon-аминокапроновая кислота, при остаточных явлениях воспалительного церебрального процесса — салицилат натрия или ацетилсалициловая кислота из раствора ДМСО, при недостаточности функции гипофиза и гипоталамуса - витамины *C*, *B₁* никотиновая кислота или ее препараты, биостимуляторы, ионы йода, при снижении тормозных церебральных процессов — ионы брома. С анода при краниалгиях, спастических сосудистых энцефалопатиях вводят анестетики группы новокаина, баралгин, спазмолитики, магнезию, но-шпу, при остаточных явлениях воспалительного церебрального процесса эффективны антигистаминные препараты, при неврозоподобной симптоматике, диэнцефальных кризах применяются седативные препараты, транквилизаторы, при НЦД по гипертоническому типу вводят папаверин, дибазол, магнезию.

В любом случае применения электрофореза необходимо выявить возможность непереносимости пациентом гальванического тока и выбранного для процедур лекарственного препарата, а если отсутствует такая информация, целесообразно провести пробную процедуру электрофореза назначенного лекарственного препарата на внутреннюю поверхность предплечья и далее применить его для электросна только при отсутствии токсической кожной реакции. Курс лечения включает 10—12 ежедневных или через день процедур. Повторный курс назначается не ранее чем через 2 мес. после окончания предыдущего.

Показания для электросна при нейроэндокринных синдромах и в акушерстве:

- нейроэндокринные синдромы центрального генеза;
- вторичные нейроэндокринные синдромы при заболеваниях яичников;
- диссомния;

- дефицит сна;
- конституционально-экзогенное ожирение с вторичным гипоталамическим синдромом;
- диэнцефальный синдром с нейроэндокринными и вегетативно-сосудистыми нарушениями;
- состояние хронического стресса;
- период адаптации после острого стресса;
- синдром хронической усталости;
- краниалгии напряжения, мигрень и мигренеподобные краниалгии в межприступный период;
- профилактика прерывания беременности;
- сопутствующие НЭС заболевания желудочно-кишечного тракта со спастическими и гиперсекреторными состояниями.

Противопоказания для электросна:

- общие для физиотерапии;
- острые и быстро прогрессирующие хронические заболевания головного мозга, костных и мягких тканей головы;
- воспалительные, сосудистые, травматические, онкологические заболевания глазницы и глаза, отслойка сетчатки, рецидивирующие кровоизлияния в среды глаза, инородное тело глаза, тяжелая или быстро прогрессирующая близорукость, глаукома;
- эпилепсия;
- непереносимость гальванического тока;
- заболевания кожи в месте наложения электродов.

4. *Транскраниальная электроаналгезия, или центральная электроаналгезия, центральная электротранквилизация, центральная электронейрорегуляция, электронаркоз.*

Этот метод низкочастотной электростимуляции головного мозга для достижения центрального анальгетического эффекта за последние десятилетия был развит в нескольких направлениях, что и привело к разнообразию названий, не всегда соответствующих вариантам воздействия. Первоначально метод изучался как попытка электронаркоза (Leduc S., 1902) и был широко известен до 1970-х годов. В дальнейшем он трансформировался в самостоятельные методы центральной электроаналгезии, электротранквилизации, электронейрорегуляции.

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС). Экспериментально и клинически доказано наибольшее анальгезирующее действие тока частотой 77 Гц с длительностью импульсов 3,75 мс, соотношением постоянного и переменного токов 2:1 при сагиттальном расположении электродов (лобно-мастоидально), когда ток распространяется внемозговым путем по цепи ликворных цистерн на базальной поверхности мозга, внутримозговым путем через тонкую медиальную стенку передних рогов боковых желудочков по всей желудочковой системе. Оба потока импульсов соединяются в области гипоталамуса, центров антиноцицептивной системы (АНС): вентроме-

диальный гипоталамус, околотоводопроводное серое вещество, дно четвертого желудочка. Кроме того, ТЭС используется как антистрессорный фактор, восстанавливающий взаимодействие практически всех основных систем, страдающих при хроническом и остром стрессе, в первую очередь симпатoadреналовой (САС) и гипофизарно-адренкортикальной (ГАС). Периферическими звеньями САС и ГАС являются прежде всего медуллярный и кортикальный слои надпочечников.

Центральные нейроэндокринные звенья САС и ГАС представлены церебральными катехоламинергическими структурами и нейросекреторными гипоталамическими центрами. Медиальная гипоталамическая зона с ее многочисленными ядрами связана с деятельностью висцеральных и гормональных систем. К.И.Рознатовским и В.П.Лебедевым (1998) после курсового лечения методом ТЭС больных различного возраста с дерматозами было доказано восстановление нарушений в системе гипофиз—гонады—надпочечники: стабилизировался уровень фолликулостимулирующего гормона и гормона, стимулирующего интерстициальные клетки (лютеинизирующего), снижался уровень тестостерона, достоверно повышался уровень прогестерона и эстрадиола, нормализовался уровень кортизола. Это позволяет рассматривать метод ТЭС при нарушениях менструальной функции центрального генеза у женщин как патогенетический.

Высокочастотная транскраниальная электроаналгезия в России была впервые применена как анестезиологическое пособие в родах (Персианинов Л.С. и др., 1978). Позже Э.М.Каструбин (1994) определил метод как центральную электронейрорегуляцию с возможностью при изменении параметров электростимуляционного воздействия на головной мозг вызывать различные ответные реакции: общую анестезию, адаптационный синдром с фазами тренировки, активации, возбуждения. Подбор параметров электроаналгезии, приближающихся к частоте естественных колебаний клеток, позволяет, по мнению автора, добиться обезболивания путем мягкой физиологичной центральной нейрорегуляции, создания условий для оптимального самостоятельного, а не экстренного принудительного синтеза эндорфинов мозга. Это приводит к быстрому улучшению психофизиологических показателей, нормализации продукции иммуноглобулинов, нормализации уровня р-эндорфинов в плазме крови. Наилучший центральный адаптирующий, восстанавливающий эффект получен при частоте электростимуляции мозга 1000 Гц после однократной процедуры в течение 60 мин, а курс из 7 ежедневных воздействий закреплял результат на длительный период.

Метод эффективен у женщин при нейроэндокринных заболеваниях центрального генеза, особенно развившихся на фоне стресса, психотравмы, хронического переутомления; используется как патогенетический. Получены хорошие клинические результаты при

курсовом лечении предменструального синдрома, дисменореи, аменореи центрального генеза после психотравмы, при климактерическом синдроме, при хронических воспалительных заболеваниях внутренних половых органов женщин, протекающих с болевым, неврозоподобным, вегетативно-сосудистым, нейроэндокринным синдромами, вторичной аменореей. При подготовке беременных к родам после курса высокочастотной центральной электроаналгезии восстанавливались нарушенные обмен серотонина, функция симпатoadренальной системы и коры надпочечников, профилакировались поздние гестозы (Гилязутдинова З.Ш., Аклерова Ф.Ф., 1982, 1985-Чистякова, Н.Ю., 1988; Софронова Л.А. и др., 1974-1985).

Эффективен метод для профилактики патологии матери и плода в критические сроки беременности, угрозы прерывания беременности и гипоксии плода (Башмакова Н.В., Каструбин Э.М., 1979, 1981; Ракуть В.С. и др., 1979; Кузнецова Н.Н., 1976), для сохранения беременности при миоме матки (Боголюбова И.М., 1985), для профилактики послеродовой гипогалактии и отсроченного лактационного мастита. Во время родов применение метода способствует более быстрому переходу к активной фазе родов, уменьшению послеродовых осложнений. Отмечена нормализация биоритмов мозга беременных и родильниц с усилением синхронизации и подавлением патологической десинхронизации, появлением преобладающего генерализованного регулярного α -ритма, усиление регуляторных взаимоотношений коры мозга с ретикулярной формацией, гипоталамусом.

Показания для транскраниальной электроаналгезии при нейроэндокринных синдромах:

- нейроэндокринные синдромы центрального генеза;
- вторичные нейроэндокринные синдромы при заболеваниях яичников;
- диссомния;
- дефицит сна;
- конституционально-экзогенное ожирение с вторичным гипоталамическим синдромом;
- диэнцефальный синдром с нейроэндокринными и вегетативно-сосудистыми нарушениями;
- состояние хронического стресса;
- период адаптации после острого стресса;
- гестозы беременных I стадии;
- для подготовки беременных к родам;
- для профилактики прерывания беременности.

Противопоказания для центральной электроаналгезии при нейроэндокринных синдромах:

- общие для физиотерапии;
- острые и быстро прогрессирующие хронические заболевания головного мозга, костных и мягких тканей головы, глаз;
- острые висцеральные болевые синдромы;

- I
- нарушение ритма сердца;
 - эпилепсия;
 - непереносимость импульсного тока;
 - заболевания кожи в месте наложения электродов.

5. *Амплитудотерапия, или воздействие синусоидальными модулированными токами, интерференцтерапия.*

Синусоидальные модулированные токи (СМТ), или *токи амплитуды*, представляют собой переменный электрический ток частотой 5 кГц, модулированный по амплитуде низкочастотными импульсами 10—150 Гц. Легко проникая через кожный барьер в глубокорасположенные ткани, ток вызывает в них возбуждение вегетативных центров, нервных рецепторов, преимущественно проприо- и интероцепторов, и мышечных волокон. Фибрилляция мышечных волокон, ритмичные сокращения пучков миофибрилл, изменение тонуса гладких мышц сосудов ускоряют кровоток и увеличивают кровенаполнение тканей. Суммарный эффект процедуры зависит от уровня воздействия. СМТ обладают ваготропным, легким анальгезирующим, выраженным трофическим, улучшающим микроциркуляцию, регионарный кровоток действием. Токи широко применяются по сегментарным и местным методикам в клинике внутренних болезней, артрологии, вертеброневрологии, травматологии, хирургии, гинекологии для лечения дискинетических, дистрофических, амиотрофических заболеваний, нарушений периферического кровообращения.

Интерференцтерапия — одновременное воздействие на ткани больного двумя потоками переменных токов частотой 3—5 кГц, модулированных низкочастотными синусоидами. Электроды располагают взаимноперпендикулярно, чтобы потоки тока встретились глубоко в тканях и интерферировали. В результате интерференции образуются низкочастотные биения — волны большей амплитуды и меньшей частоты, обладающие действием, близким к токам амплитуды. Благодаря дефибрилирующему эффекту метод применяется в гинекологии для лечения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов в период стойкой ремиссии при спаечном процессе в малом тазу, недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла при нормо- или гиперэстрогении (Стругацкий В.М., Арсланян К.Н., 1996). При этой терапии улучшаются соотношение гонадотропинов, взаимоотношения в системе гипоталамус—гипофиз—яичники, снижается продукция пролактина и кортизола при их повышенном исходном уровне, восстанавливаются эстроген-прогестероновые соотношения преимущественно у больных с исходной гипоэстрогенией. Включение в комплекс лечения йодобромных ванн позволило улучшить функцию яичников при гиперэстрогении: отмечено достоверное снижение эстрадиола в сыворотке крови во 2-й фазе менструального цикла с достоверным повышением концентрации прогестерона. Отмечены уменьшение

болевого тазового синдрома при дисменорее, нормализация гипоменструального синдрома. Метод воздействия интерференционными токами трансцеребрально назван *нейротропной интерференцтерапией*. Эффективность его при нейроэндокринных нарушениях у женщин с воспалением яичников легко объяснить локализацией интерференции с низкочастотными биениями тока в области промежуточного мозга, восстановлением кровоснабжения его образований а также прямым стимулирующим действием тока на нейросекреторные ядра. Седативный и регулирующий эффект процедуры по своему механизму, видимо, близок к трансцеребральной электроаналгезии и электросну.

Показания для трансцеребральной амплипульстерапии и интерференцтерапии при нейроэндокринных синдромах:

- нейроэндокринные синдромы центрального генеза;
- вторичные нейроэндокринные синдромы при воспалении яичников;
- диэнцефальный синдром с нейроэндокринными и вегетативно-сосудистыми нарушениями;
- другие общие заболевания.

Противопоказания для трансцеребральной амплипульстерапии и интерференцтерапии при нейроэндокринных синдромах:

- общие для физиотерапии;
- острые и быстро прогрессирующие хронические заболевания головного мозга, костных и мягких тканей головы, глаз;
- нарушение ритма сердца, особенно брадиаритмия;
- эпилепсия;
- непереносимость импульсного тока.

Показания для местной амплипульстерапии и интерференцтерапии на область органов малого таза при нейроэндокринных синдромах:

- профилактика осложнений прерывания повторной беременности при миоме матки, гирсутизме, подозрении на гиперандрогению;
- хроническая тазовая боль;
- профилактика осложнений после прерывания беременности во II триместре;
- аменорея маточного генеза, хроническая тазовая боль при спаечном процессе в малом тазу — интерференцтерапия.

Противопоказания для местной амплипульстерапии и интерференцтерапии на область органов малого таза при нейроэндокринных синдромах:

- острые воспалительные процессы;
- желче- или мочекаменная болезнь, предполагающие воздействие на область, близкую к проекции конкремента;
- варикозная болезнь, посттромбофлебитический синдром в предполагаемой зоне воздействия и близлежащих;

- нефиксированные костные отломки при переломах костей в зоне, близкой к предполагаемой зоне воздействия;
- имплантированный кардиостимулятор — при предполагаемом воздействии на расстоянии менее 50 см от него;
- непереносимость токов.

6. Гальванизация и электрофорез лекарственных веществ.

Гальванизация — воздействие через контактные электроды на ткани организма с лечебной целью постоянным непрерывным электрическим током напряжением до 30 Вг и силой до 50 мА, что вызывает в электропроводных тканях разнообразные физико-химические изменения, раздражает рецепторный аппарат, изменяет проницаемость и возбудимость тканей под катодом и анодом. Суммарный эффект гальванизации зависит от уровня воздействия и локализации анода и катода.

Электрофорез лекарственных веществ (ЭФ) — введение в ткани организма под действием гальванического тока или низкочастотных импульсных выпрямленных токов ионов лекарственных препаратов, растворенных в воде, глицерине, диметилсульфоксиде, спирте. Под действием гальванического тока активность ионов лекарственного препарата многократно увеличивается, ткани активизируют свои функции, что дает общий клинический эффект. Окончательный результат воздействия зависит от действия выбранного лекарственного препарата, его концентрации, места расположения электродов, их полярности, плотности тока и длительности процедуры. На процедуру берется разовая доза лекарственного препарата, 3—10% которого проникают в ткани при транскутанной методике и практически весь препарат — при внутрисполостной (Улащик В.С., 1986). В акушерстве и гинекологии используют поперечные тазовые, промежностно-крестцовые, полостные — вагинальные и ректальные — методики. На курс назначают 10—12 ежедневных воздействий длительностью 15—25 мин. Лекарственный препарат для электрофореза выбирают в соответствии с тактикой лечения из утвержденного списка. Нужно помнить, что суммарный лечебный эффект под электродом от действия лекарственного препарата и гальванического тока при выборе методики в каждом случае требует учитывать приоритет или фармакологического действия, или возбуждающего и тормозящего Действия катода и анода. Идеальным является суммарный эффект. Гальванический ток может вызывать острый токсический дерматоз под электродами, что является противопоказанием для метода.

Показания для использования центральных методик гальванизации и лекарственного электрофореза при нейроэндокринных синдромах и заболеваниях половых органов:

- нейроэндокринные синдромы центрального генеза;
- последствия и остаточные явления воспалительных заболеваний, травм головного мозга с нейроэндокринными гинекологическими синдромами;

- вторичные нейроэндокринные гинекологические синдромы при воспалении яичников;
- диэнцефальный синдром с нейроэндокринными и вегетативно-сосудистыми нарушениями;
- неврозоподобные синдромы.

Противопоказания для использования центральных методик гальванизации и лекарственного электрофореза при нейроэндокринных синдромах:

- общие для физиотерапии;
- острые и быстро прогрессирующие хронические заболевания головного мозга, костных и мягких тканей головы, глаз, области проекции шейных симпатических узлов;
- эпилепсия с припадками чаще чем 2 раза в год;
- непереносимость гальванического тока и (или) лекарственного вещества для электрофореза;
- нарушения поверхностной чувствительности в зоне воздействия.

Показания для использования местных методик гальванизации и лекарственного электрофореза на область органов малого таза:

- подострые и хронические воспалительные гинекологические заболевания;
- последствия оперативного вмешательства на органах малого таза: спаечный процесс, инфильтраты;
- хронический болевой тазовый синдром вертеброгенный, мышечно-тонический, поствоспалительный, в том числе постгистерпетический, послеоперационный;
- инфантилизм;
- дисфункция яичников.

Противопоказания для использования местной гальванизации и лекарственного электрофореза на область органов малого таза:

- общие к физиотерапии;
- острые гнойные воспалительные процессы в малом тазу;
- недиагностированные острые тазовые боли;
- непереносимость гальванического тока и (или) лекарственного вещества для электрофореза;
- нарушения поверхностной чувствительности в зоне воздействия;
- ректальные воздействия противопоказаны при острых трещинах прямой кишки, обострении геморроя, остром проктите и парапроктите, анальных свищах, полипозе прямой кишки.

Методики физиотерапии при различных нейроэндокринных синдромах и бесплодии

При лечении физическими методами группы заболеваний гипопифиза, гипоталамуса, эпифиза с нейроэндокринными нарушениями назначению физиотерапии предшествует фундаментальная диагностика для исключения интракраниального объемного процесса,

тяжелых прогрессирующих сосудистых и воспалительных церебральных заболеваний, некомпенсированной интракраниальной гипертензии различной природы, болезни Иценко—Кушинга, наличия краниальных инородных тел, противопоказанных для физиотерапии.

Патогенетическая физиотерапия показана только при функциональных церебральных заболеваниях, протекающих с нейроэндокринной гинекологической патологией. Целью ее в данном случае являются нормализация функции гипофиза, гипоталамуса, восстановление цикличности в работе центральных звеньев нейроэндокринной системы как при ее первичных поражениях, так и при вовлечении в патологический процесс вторично при заболеваниях яичников. Достигается клинический эффект, во-первых, путем прямого действия ФТ-фактора на ткани головного мозга со стимуляцией, угнетением или перестройкой их функции, во-вторых, рефлекторно при воздействии на нейрорефлекторные зоны и образования, улучшением церебрального кровоснабжения и ликвородинамики, противовоспалительной терапией.

При вторичном функциональном бесплодии центрального генеза физиотерапия направлена на церебральные и периферические звенья нейроэндокринной гинекологической системы. В этом случае центральные методики физиотерапии сочетаются с противовоспалительными и стимулирующими воздействиями на органы малого таза.

Физиотерапия назначается в соответствии с показаниями и противопоказаниями относительно нозологической формы, метода и методики.

Патогенетическое воздействие физиотерапии при первичных нейроэндокринных синдромах центрального генеза:

- на улучшение трофических и функциональных процессов в структурах головного мозга, в первую очередь — гипоталамуса, гипофиза, эпифиза, ретикулярной формации;
- восстановление нервной и вегетативной регуляции церебральных структур;
- устранение гипоксии тканей головного мозга;
- улучшение артериального и венозного церебрального кровотока;
- уменьшение церебральной ликворной гипертензии;
- коррекцию гормональных нарушений.

Симптоматическое воздействие физиотерапии нейроэндокринных синдромов направлено:

- ' на устранение неврозоподобных проявлений;
- купирование центральных вегетативных нарушений;
- лечение краниалгий, сопутствующих НЭС;
- лечение ожирения;
- лечение артериальной гипертензии или гипотензии.

Патогенетическое воздействие физиотерапии при вторичных НЭС направлено:

- ' на лечение воспалительного процесса яичников;

- восстановление функции яичников;
- восстановление функциональных процессов в структурах головного мозга, в первую очередь — гипоталамуса, гипофиза эпифиза, ретикулярной формации;
- восстановление нервной и вегетативной регуляции церебральных структур;
- коррекцию гормональных нарушений.

Симптоматическое воздействие физиотерапии при вторичных НЭС направлено:

- на устранение неврозоподобных проявлений;
- купирование центральных вегетативных нарушений;
- лечение краниалгий, сопутствующих НЭС;
- лечение ожирения;
- лечение артериальной гипертензии или гипотензии.

В патогенезе некоторых нейроэндокринных синдромов функционального генеза лежат одинаковые механизмы, устранение их физическими факторами проводится по одинаковым методикам. Ниже мы приводим некоторые общие комплексы физиотерапии.

1. *Физиотерапия последствий воспалительных заболеваний головного мозга с нейроэндокринным бесплодием*

ДМВ в бестепловой дозе — от переносных аппаратов на затылок при ликворной гипотензии и нормальном ликворном давлении, на воротниковую зону - при ликворной гипертензии; 10-15 мин, ежедневно, 10-15 процедур.

СМВ — бестепловая доза — от переносных аппаратов на затылок битемпорально при ликворной гипотензии и нормальном ликворном давлении, на воротниковую зону — при ликворной гипертензии; 10—15 мин, ежедневно.

Битемпоральная индуктотермия резонансным индуктором (электромагнитом вихревых токов) при мощности 20 Вт, 10—12 мин, при 30 Вт - 8—10 мин поочередно на височные области, ежедневно или через день, 10—12 процедур.

СМТ-форез лидазы на проекцию верхнешейных позвонков, 15—20 мин, ежедневно, 10—15 процедур. *Противопоказан* при активном ревматизме.

ПеМП от аппарата «Полнос 1»: на теменно-височную область при нормальном ликворном давлении и ликворной гипотензии, на воротниковую область при ликворной гипертензии; 9—35 мТ, 15—30 мин, ежедневно, 10—15 процедур.

ЭП УВЧ битемпорально бестепловая доза, 7—9 мин первые 3 процедуры, слаботепловая доза 7—9 мин следующие процедуры, ежедневно, 10 процедур.

ЭФ лекозима эндоназально 17,5—70 МЕ в 2 мл бидистиллированной воды t 36—40°C, с анода и одновременно ЭФ эуфиллина 2,4% раствора с катода; 20-25 мин, ежедневно, 10-15 процедур. *Противопоказан* при повышенной свертываемости крови.

ЭФ мумие, гумизоля по глазнично-затылочной методике, 15 мин, ежедневно, 10-15 процедур.

Шейно-лицевая гальванизация по Келлату; 15 мин, ежедневно, 10-12 процедур.

Аэрозольтерапия лазикса, гидрокортизона, сосудистых препаратов по показаниям эндоназально, 15—20 мин, ежедневно, 10—15 процедур.

Бальнеотерапия: общие ванны — хвойные, жемчужные, йодобромные.

2. Физиотерапия гипотиреоза в сочетании с нейроэндокринным бесплодием и лактореей

Скипидарные ванны общие из белой эмульсии: 20—70 мл эмульсии на 200 л воды, t 38—39°C, 10—15 мин, ежедневно или через день, 14-16 процедур. *Противопоказаны* при заболеваниях почек, непереносимости скипидара.

Контрастные общие ванны: t 38—40°C 3 мин — 25—26-20°C 1 мин; 3-4 перехода; заканчивается процедура холодным бассейном, ежедневно, 14-16 процедур.

ДМВ на проекцию щитовидной железы: слаботепловая доза, 6 мин на каждую долю железы, ежедневно, 14—15 процедур. *Противопоказаны* при узловой форме зоба, гиперэстрогении.

ДМВ на проекцию надпочечников: слаботепловая доза, 15 мин, ежедневно, 14—16 процедур. *Противопоказаны* при гиперэстрогении, сахарном диабете.

ЭП УВЧ на щитовидную железу, слаботепловая доза, 8-12 мин, ежедневно, 12 процедур.

ЭФ йода на проекцию щитовидной железы и ЭФ фосфора на шею сзади; 20 мин, ежедневно или через день, 15—18 процедур.

УФО общие по ускоренной схеме через день.

Циркулярный душ, 133—35°C 2 мин, через день, 10—12 процедур.

Ингаляции морской воды, 10 мин, ежедневно, длительно.

Массаж воротниковой зоны, ежедневно, 10—12 процедур.

3. Физиотерапия ожирения в сочетании с нейроэндокринным бесплодием

Контрастные общие ванны: t 38—40°C, 3 мин - 25-26-20°C, 1—3 мин, 6 переходов; активная гимнастика в холодной воде; заканчивается процедура холодным бассейном; 5 раз в неделю, 14—16 процедур. *Показаны* при ожирении II—III степени, гипофункции яичников, депрессии средней тяжести, длительности НЭС не более 3 лет. *Противопоказаны* при гиперэстрогении.

Общий ручной массаж, ежедневно или через день, 12—15 процедур.

Подводный душ-массаж, t 34—37°C воды с давлением от 100 до 400 кПа; 10—15 мин, ежедневно, 10-12 процедур.

Общий лабильный глубокий вакууммассаж, 30-45 мин, через 2 дня на 3-й, 10 процедур.

Душ шотландский контрастный, t 40—42°C, 30 с, затем 12—15°C, 15 с, 3—4 смены температуры; ежедневно, 10—15 процедур.

Углекислые ванны, t 30—34°C, 8—10 мин, ежедневно, 10-12 процедур.

Азотные ванны, t 35—36°C, 15 мин, ежедневно, 10—12 процедур.

Сульфидные ванны, 0,05—0,1 г/л, t 34—36°C, 5—10 мин, через день, 10-12 процедур.

Гидроколонотерапия, 30—50 мин, через 2 дня на 3-й, 6 процедур с пресной или минеральной водой.

Электростимуляция больших мышечных групп и мест отложения жира — передней стенки живота, бедер любыми нейростимуляторами с частотой стимулов 10—100 Гц и длительностью полупериодов тока 4—12 с, по 20—30 мин, ежедневно или через день, 12—15 процедур. *Противопоказания:* все установленные для электростимуляции.

Общая криотерапия — криосауна с t от -20° до -180°C, длительность процедуры 0,5—3 мин, ежедневно, 10—12 процедур. *Противопоказания:* общие для ФТ, заболевания сердца, болезнь Рейно, непереносимость холода.

Лечебная гимнастика регулярно.

4. *Физиотерапия гипоталамо-гипофизарного синдрома в сочетании с нейроэндокринным бесплодием*

Эндогенный или трансцеребральный ЭФ кальция (по показателям содержания), транквилизаторов, антигистаминных препаратов, спазмолитиков, α - и β -адреноблокаторов, анестетиков, препаратов гиалуронидазы; 10-12 мин, ежедневно, 10—15 процедур.

Общий электрофорез по Вермелю или воротник по Щербак (12—15 мин, ежедневно, 10—12 процедур), рекомендуемые препараты для ЭФ:

- бром-магний, эуфиллин, но-шпа, баралгин, папаверин, дибазол при склонности к сосудистым церебральным спазмам, повышению артериального давления;
- седативные препараты и транквилизаторы при эмоциональной неустойчивости, невротической симптоматике, нарушениях сна;
- кальций при артериальной гипотензии;
- противовоспалительные препараты, препараты гиалуронидазы, папаина при последствиях перенесенной нейроинфекции, церебральных васкулитах;
- анестетики группы новокаина, кетанов, баралгин при краниалгиях напряжения, сосудистых, вертеброгенных.

Электросон, 5—10 Гц с уточнением оптимальной частоты, 15—30 мин, ежедневно или через день, 10—12 процедур.

Транскраниальная аналгезия, ежедневно, 12—15 процедур.

СМВ, ДМВ, ИКВ от резонансного индуктора, битемпорально, в бестепловой дозе, 8-12 мин, ежедневно, 10-12 процедур.

СМТ или ДДТ-ультрафорез обзидана, новокаина 5%, кавинтона, эуфиллина на шейные симпатические узлы, 12—14 мин, ежедневно, 10—12 процедур.

При сосудистой гипотензии:

- продольная гальванизация позвоночника, 15 мин, ежедневно, 12 процедур;
- углекислые ванны, 1—1,5 г/л, t 34—36°C, 12—15 мин, ежедневно, 12 процедур;
- сульфидные ванны, 0,05-0,1 г/л, t 36—37°C, 8—12 мин, ежедневно, 12 процедур;
- радоновые ванны, 1,5—3 кБк/л, t 35-36°C, 10-12 мин, ежедневно, 12 процедур;
- хвойно-жемчужные ванны, 35-36°C, 10—12 мин, ежедневно, 12 процедур.

5. *Физиотерапия сосудистых краниалгий, краниалгий напряжения без ликворной и венозной интракраниальной гипертензии, в том числе при гипертонической болезни I—II степени в сочетании с нейроэндокринным бесплодием*

При смешанном типе вегетативной дисфункции:

ЭФ на воротниковую зону новокаина, магния, эуфиллина, папаверина, седуксена, брома, плотность тока 0,01 мА/см², 15—20 мин, ежедневно или через день, 10—15 процедур.

Электрофорез транскраниальный, эндоназальный или на шейные симпатические узлы гальваническим током: анестетиков, а- или Р-адреноблокаторов, кетанова, кавинтона, спазмолитиков, антигистаминных препаратов, транквилизаторов, салицилатов; плотность тока 0,01 мА/см², 15—20 мин, ежедневно или через день, 10—15 процедур.

СМТ-, ДДТ-фонофорез на шейные симпатические узлы анестетиков, а- или р-адреноблокаторов, кетанова, кавинтона, спазмолитиков, антигистаминных препаратов, транквилизаторов, салицилатов по стандартным методикам.

Транскраниальная электроаналгезия.

Электросон, 10—20 Гц или 90—120 Гц, с уточнением оптимальной частоты, 30—40 мин, ежедневно или через день, 10—12 процедур.

ДМВ, СМВ, УВЧ, ИКВ от резонансного индуктора транскраниально, бестепловая доза.

Дарсонвализация волосистой части головы и шеи сзади средним искровым разрядом, 5—8 мин, ежедневно, 10—12 процедур.

Циркулярный, дождевой душ, t 33—36°C, 10—12 мин, ежедневно, 10-12 процедур.

Углекислые ванны, t 35—32°C, 5—15 мин, 3—4 раза в неделю, 10—12 процедур.

Расслабляющий массаж волосистой части головы, шейно-воротниковой зоны.

ПМП на воротниковую зону, затылок, 10—15 мин, ежедневно, 12 процедур.

При симпатикотонии:

ДЦТ-аналгезия на проекцию верхнего шейного симпатического Узла с каждой стороны, поочередно, по 3 мин, затем на проекцию

поверхностной височной артерии, по 3 мин с каждой стороны 10—12 процедур.

СМТ-форез ганглиоблокаторов или новокаина на субокципитальные и надключичные области с обеих сторон, РВ, III—IV pp 50%, 80 Гц, по 3 мин на точку, ежедневно, 1—12 процедур.

Фонофорез ганглиоблокаторов или новокаина на эти же зоны импульсный режим 10 мс, 0,05 Вт/кв², стабильно, по 3 мин на каждую зону, ежедневно, 10 процедур.

Транскраниальная аналгезия.

Грязевые аппликации на воротниковую зону, t 36—38°C, 15—20 мин ежедневно или через день, 10—12 процедур.

При ваготонии:

ЭФ кальция, витамина B_1 на воротниковую зону, трансцеребрально или на проекцию шейных симпатических узлов по стандартным методикам.

Общие УФО или УФО воротниковой зоны при отсутствии гиперэстрогении, 3—5 биодоз, через день, 8—10 процедур.

ИКВ стоп, слаботепловая доза, 10—15 мин, ежедневно, 10-12 процедур.

Радоновые ванны при отсутствии гипоэстрогении, 1,5—3,0 кБк/л, 36°C, 10-12 мин, через день, 10-12 процедур.

Хлоридно-натриевые ванны, t 36°C, 10—15 мин, 3—4 раза в неделю, 10—12 процедур.

6. Физиотерапия краниалгии при компенсированной ликворной церебральной гипертензии, венозной интракраниальной недостаточности в сочетании с нейроэндокринным бесплодием

ПеМП на затылок, шею сзади, 12—15 мин, ежедневно, 12 процедур.

Дарсонвализация головы и шеи сзади сильным искровым разрядом, 10—12 мин, ежедневно, 12 процедур.

Транскраниальный или эндоназальный ЭФ гальваническим током; ДДТ, СМТ-форез или паравертебральный фонофорез на шейном уровне гепарина, салицилатов, анестетиков, венотоников, противовоспалительных препаратов.

Кальций-электрофорез на воротниковую зону.

ДМВ, СМВ, слаботепловая доза, на воротниковую зону.

УФО, полями на 4 поля поочередно (1 поле в день) паравертебрально от среднегрудного уровня до крестца, 3—4 биодозы, 2—3 цикла.

Хвойные ванны, t 35—36°C, 15 мин, через день, 12 процедур.

Отсасывающий массаж и самомассаж головы и шеи, ежедневно, 2—3 раза в день, по 5 мин.

Умывание контрастной водой, t 20-40°C, по 4—5 смен температуры воды, 1—3 раза в день.

Дождевой душ с чередующимся контрастным обливанием, с захватом головы, разницей температур 5—20°C, ежедневно.

Ножные ванны, t 38—40°C, горчичные, скипидарные из белой эмульсии, пресные, 15—20 мин, ежедневно, лучше вечером.

Циклические неотягощенные физические упражнения с исключением наклонов туловища и головы вниз, 50—10 мин, ежедневно, 2-3 раза в день.

7. Физиотерапия НЭС, протекающих с гипоэстрогенией

Транскраниальная электроаналгезия.

ИКВ от резонансного индуктора (электрод вихревых токов), или УВЧ, или ДМВ, или СМВ, битемпорально, в слаботепловой дозе (см. показания, противопоказания и методики выше).

Электросон, 20—60 Гц, с уточнением частоты тока по клиническим показателям, 30—40 мин, ежедневно, с одновременным электрофорезом витамина B_1 других препаратов по показаниям в связи с сопутствующими вегетативно-сосудистыми, обменными синдромами.

Эндонозальная гальванизация по методике Кассиля в модификации В.М.Стругацкого: анод эндонозально, катод на шее сзади в области краниовертебрального перехода, сила тока возрастает с каждой процедурой от 0,3 до 0,7 мА, продолжительность процедуры увеличивается от 10 до 20 мин, ежедневно, 10—15 процедур.

Гальванизация зоны трусов по Щербаку по стандартной методике, 15 мин, ежедневно, 10-12 процедур.

Гальванизация воротниковой зоны по Щербаку в модификации В.М.Стругацкого: анод на воротниковую зону, катод на пояснично-крестцовую область, сила тока 2—16 мА, продолжительность процедуры 2—16 мин, с увеличением параметров через процедуру, ежедневно, можно 2 раза в день с перерывом не менее 2 ч, 15 процедур.

ЭФ ганглиоблокаторов или новокаина на шейные симпатические узлы по стандартной методике, 10—15 мин, ежедневно, 12—15 процедур.

Фонофорез ганглиоблокаторов или новокаина на шейные симпатические узлы, 0,2 Вт/см², РН, лабильно, 5—6 мин с каждой стороны, ежедневно, 12—14 процедур.

ЭФ 2% раствора сульфата меди гальваническим или синусоидальным модулированным током, поперечно-надлобково-крестцовое расположение электродов, 20 мин, ежедневно или 2 раза в день с перерывом не менее 2 ч, 20 процедур.

Ультразвуковая терапия надлобковой и паховых областей РИ, 10 мс, лабильно; 0,4-1,0 Вт/см², 6—10 мин, ежедневно, 10—15 процедур.

Общие УФО, курсом через день, с 1/3 до 3 биодоз, по 2 поля на процедуру, 15—20 процедур.

Скипидарные ванны общие из белой эмульсии: 20—70 мл эмульсии на 200 л воды, t 38—39°C, 10—15 мин, ежедневно или через день, 14-16 процедур. *Противопоказаны* при заболеваниях почек, непереносимости скипидара.

Хлоридно-натриевые общие ванны высокой концентрации, 50 г/л, t 35—37°C, 12—15 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на третий, 12—14 процедур.

Сероводородные общие ванны, вагинальные орошения 100—200 мг/л, t 36—37°C для ванн и 37—38°C — для вагинальных орошений,

10—15 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 12—14 процедур. *Показаны* при хронических воспалительных процессах женской половой системы, при невынашивании беременности, гипофункции яичников, при редких скудных болезненных менструациях, вторичной аменорее, гипоплазии матки. *Противопоказаны* при гиперполименорее, метроррагии, гиперэстрогении, заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Азотные общие ванны, вагинальные орошения 21—23 мг/л: для вагинальных орошений t 38—39°C, продолжительность 10 мин, для общих ванн — 36—37°C, 10—15 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 12—15 процедур. *Показаны* при хронических заболеваниях женской половой системы, гипофункции яичников, гипоменструальном синдроме, предменструальном синдроме, тиреотоксикозе легкой и средней тяжести. *Противопоказаны* при меноррагии, гиперэстрогении.

Мышьяковистые ванны с мышьяксодержащей минеральной водой: для вагинальных орошений t 38—39°C, продолжительность 10—15 мин, для общих ванн — 36—37°C, 10—15 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 12—15 процедур. *Показаны* при хронических воспалительных заболеваниях женской половой системы с гипофункцией яичников, бесплодием, невынашиванием беременности, редких скудных болезненных менструациях, НЦД по гипотоническому типу, тиреотоксикозе. *Противопоказаны* при непереносимости мышьяксодержащих вод.

Грязевые аппликации, гальваногрязь на область трупсов, t 39—40°C, одномоментно ректально и вагинально, t 40—42°C, 10—20 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 10—12 процедур.

Парафин, озокерит аппликационно на область трупсов — стандартная методика, 15—20 мин, ежедневно или через день, 12 процедур.

Курортные факторы южного горного, экваториального и тропического климата для северян и жителей средней полосы.

8. Физиотерапия НЭС, протекающих с гиперэстрогенией

Радоновые воды: ванны, ингаляции, вагинальные орошения, 1,5—6 кБк/л, для гинекологических орошений t 38°C, 10 мин, общие ванны t 36—37°C, 8—15 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 12-15 процедур. При лечении больных с гормонозависимыми образованиями температура воды не должна превышать 36°C.

Показаны:

- с концентрацией радона 3—4,5 кБк/л при хроническом воспалительном процессе женской половой системы, спаечном процессе в малом тазу, болевом тазовом синдроме, гиперэстрогении, нарушении менструальной функции по типу меноррагии и альгоменореи, миоме матки размером не более 12 нед. бессимптомной;
- с концентрацией радона 6 кБк/л при хроническом воспалительном процессе женской половой системы, выраженном спаечном

процессе в малом тазу, стойком болевом тазовом синдроме, гиперэстрогении, нарушении менструальной функции по типу гиперполименореи и альгоменореи, выраженном гипертонусе маточных труб, миоме матки размером не более 12 нед. бессимптомной. *Противопоказаны* при гипофункции яичников, снижении сократительной активности маточных труб.

Йодобромные воды: общие ванны, вагинальное орошение из расчета концентрации йода 0,04 г/л; для гинекологических орошений t 38°C, 10 мин, для общих ванн t 36—37°C, 8—15 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 12—15 процедур. При лечении больных с гормонозависимыми образованиями температура воды не должна превышать 36°C.

ЭФ 10% йода на область таза поверхностно, ректально, вагинально по стандартным методикам, 10—20 мин, ежедневно, 15 процедур.

9. *Физиотерапия НЭС, протекающих со снижением активности желтого тела (НЛФ)*

Электрофорез цинка на область таза поверхностно, ректально, вагинально.

Интерферирующие токи на область таза.

Низкоинтенсивное лазерное излучение на область таза поверхностно, ректально, вагинально.

Фонофорез оксипрогестерона капроната на надлобковую и паховые области или вагинально, ректально, на процедуру 2 мл масляной эмульсии, содержащей 250 мг 12,5% раствора оксипрогестерона капроната, по стандартным методикам, 12—14 процедур, ежедневно или через день.

Фонофорез витамина *E* вагинально, ректально или на надлобковую и паховые области, на процедуру 2 мл масляного раствора, по стандартным методикам, 12—14 процедур, ежедневно или через день.

10. *Комплексные методы физиотерапии при нарушении менструальной функции центрального генеза*

• *Гипоталамический синдром пубертатного периода*

Физиотерапевтический комплекс включает методы, регулирующие функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы. При наличии гирсутизма не назначаются методы, стимулирующие выработку тестостерона.

Транскраниальная электроаналгезия.

ИКВ от резонансного индуктора (электрод вихревых токов), или УВЧ, или ДМВ, или СМВ, битемпорально, в слаботепловой дозе.

Электросон, 20—60 Гц, с уточнением частоты тока по клиническим показателям, 30—40 мин, ежедневно, с одновременным электрофорезом витамина *B₁*, других препаратов по показаниям в связи с сопутствующими вегетативно-сосудистыми, обменными синдромами.

Эндоnazальная гальванизация по методике Кассиля в модификации В.М.Стругацкого: анод эндоnazально, катод на шее сзади

в области краниовертебрального перехода, сила тока возрастает с каждой процедурой от 0,3 до 0,7 мА, продолжительность процедуры возрастает от 10 до 20 мин, ежедневно, 10—15 процедур.

Гальванизация области трусов по Щербаку по стандартной методике, 15 мин, ежедневно, 10—12 процедур.

Гальванизация воротниковой зоны по Щербаку в модификации В.М.Стругацкого: анод на воротниковую зону, катод на пояснично-крестцовую область, сила тока 2—16 мА, продолжительность процедуры 2—16 мин, с увеличением параметров через процедуру, ежедневно, можно 2 раза в день с перерывом не менее 2 ч, 15 процедур.

Грязевые аппликации, гальваногрязь на область трусов, t 39—40°C, 10—20 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 10—12 процедур.

Парафин, озокерит аппликационно на область трусов — стандартная методика, 15—20 мин, ежедневно или через день, 12 процедур.

Общие УФО, курсом через день, с 1/3 до 3 биодоз, по 2 поля на процедуру, 15—20 процедур.

Физиотерапия сопутствующих синдромов — ожирения, гипотиреоза, НЦД, диэнцефального, краниалгий (см. выше).

ЛФК регулярно.

• *Лакторея-аменорея функционального генеза*

Комплекс физиотерапии включает методики, стимулирующие гормональную функцию яичников, гипофиза, эпифиза, а также методы физиотерапии синдромов, сопутствующих основному заболеванию. При наличии гирсутизма не назначаются методы, стимулирующие выработку тестостерона.

Транскраниальная электроаналгезия (см. методику выше).

ИКВ от резонансного индуктора (электрод вихревых токов), или УВЧ, или ДМВ, или СМВ, битемпорально, в слаботепловой дозе (см. показания, противопоказания и методики выше).

Электросон, 20—60 Гц, с уточнением частоты тока по клиническим показателям, 30—40 мин, ежедневно, с одновременным электрофорезом витамина B_1 других препаратов по показаниям в связи с сопутствующими вегетативно-сосудистыми, обменными синдромами.

Эндоназальная гальванизация по методике Кассиля в модификации В.М.Стругацкого: анод эндоназально, катод на шее сзади в области краниовертебрального перехода, сила тока возрастает с каждой процедурой от 0,3 до 0,7 мА, продолжительность процедуры возрастает от 10 до 20 мин, ежедневно, 10—15 процедур.

Гальванизация области трусов по Щербаку по стандартной методике, 15 мин, ежедневно, 10—12 процедур.

Гальванизация воротниковой зоны по Щербаку в модификации В.М.Стругацкого: анод на воротниковую зону, катод на пояснично-крестцовую область, сила тока 2—16 мА, продолжительность процедуры 2—16 мин, с увеличением параметров через процедуру, ежедневно, можно 2 раза в день с перерывом не менее 2 ч, 15 процедур-

ЭФ ганглиоблокаторов или новокаина на шейные симпатические узлы по стандартной методике, 10—15 мин, ежедневно, 12—15 процедур.

Фонофорез ганглиоблокаторов или новокаина на шейные симпатические узлы, 0,2 Вт/см², РН, лабильно, 5—6 мин с каждой стороны, ежедневно, 12—14 процедур.

ЭФ 2% сульфата меди гальваническим или синусоидальным модулированным током, поперечно-надлобково-крестцовое расположение электродов, 20 мин, ежедневно или 2 раза в день с перерывом не менее 2 ч, 20 процедур.

Ультразвуковая терапия надлобковой и паховых областей РИ, 10 мс, лабильно, 0,4-1,0 Вт/см², 6—10 мин, ежедневно, 10-15 процедур.

Общие УФО, курсом через день, с 1/3 до 3 биодоз, по 2 поля на процедуру, 15-20 процедур.

Скипидарные ванны общие из белой эмульсии: 20—70 мл эмульсии на 200 л воды, t 38—39°C, 10-15 мин, ежедневно или через день, 14—16 процедур. *Противопоказаны* при заболеваниях почек, непереносимости скипидара.

Хлоридно-натриевые общие ванны высокой концентрации, 50 г/л, t 35—37°C, 12—15 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 12—14 процедур.

Сероводородные общие ванны, вагинальные орошения, 100—200 мг/л, t 36-37°C для ванн и 37—38°C для вагинальных орошений, 10-15 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 12-14 процедур.

Азотные общие ванны, вагинальные орошения, 21—23 мг/л: для вагинальных орошений t 38—39°C, продолжительность 10 мин, для общих ванн — 36—37°C, 10—15 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 12—15 процедур.

Мышьяковистые ванны с мышьяксодержащей минеральной водой для вагинальных орошений t 38-39°C, продолжительность 10-15 мин, для общих ванн — 36—37°C, 10—15 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 12—15 процедур.

Грязевые аппликации, гальваногрязь на область трупсов, t39—40°C, одномоментно ректально и вагинально, t40—42°C, 10—20 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 10—12 процедур.

Парафин, озокерит аппликационно на область трупсов — стандартная методика, 15—20 мин, ежедневно или через день, 12 процедур.

Курортные факторы южного горного, экваториального и тропического климата для северян и жителей средней полосы.

Физиотерапия сопутствующих синдромов — ожирения, гипотиреоза, НЦД, диэнцефального, краниалгий.

* *Физиотерапия при поликистозе яичников (ПКЯ)*

Физиотерапия ПКЯ проводится при центральном генезе заболевания. Лечебные комплексы различны в дооперационном и после-

операционном периодах. При наличии выраженного гирсутизма не назначаются методы, стимулирующие выработку тестостерона.

Транскраниальная электроаналгезия.

ИКВ от резонансного индуктора (электрод вихревых токов), или УВЧ, или ДМВ, или СМВ, битемпорально, в слаботепловой дозе.

Электросон, 20—60 Гц, с уточнением частоты тока по клиническим показателям, 30—40 мин, ежедневно, с одновременным электрофорезом витамина *В*₆; других препаратов по показаниям в связи с сопутствующими вегетативно-сосудистыми, обменными синдромами.

Эндоназальная гальванизация по методике Кассиля в модификации В.М.Стругацкого: анод эндоназально, катод на шее сзади в области краниовертебрального перехода, сила тока возрастает с каждой процедурой от 0,3 до 0,7 мА, продолжительность процедуры возрастает с 10 до 20 мин, ежедневно, 10—15 процедур.

Гальванизация воротниковой зоны по Щербаку в модификации В.М.Стругацкого: анод на воротниковую зону, катод на пояснично-крестцовую область, сила тока 2—16 мА, продолжительность процедуры 2—16 мин, с увеличением параметров через процедуру, ежедневно, можно 2 раза в день с перерывом не менее 2 ч, 15 процедур.

ЭФ ганглиоблокаторов или новокаина на шейные симпатические узлы по стандартной методике, 10—15 мин, ежедневно, 12—15 процедур.

Трансцеребральный или эндоназальный электрофорез витаминов *В*, *С*, никотиновой кислоты, биостимуляторов, спазмолитиков.

Фонофорез ганглиоблокаторов или новокаина на шейные симпатические узлы, 0,2 Вт/см², РН, лабильно, 5—6 мин с каждой стороны, ежедневно, 12—14 процедур.

Фонофорез витамина *Е* вагинально, ректально или на надлобковую и паховые области, на процедуру 2 мл масляного раствора, по стандартным методикам, ежедневно или через день, 12—14 процедур.

Сероводородные общие ванны, вагинальные орошения, 100—200 мг/л, *t* 36—37°C для ванн и 37—38°C для вагинальных орошений, 10—15 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 12—14 процедур.

Хвойно-жемчужные ванны, через день, 10 процедур.

Грязевые аппликации, гальваногрязь на область трусов, *t* 39—40°C, одномоментно ректально и вагинально, *t* 40—42°C, 10—20 мин, через день или 2 дня подряд с перерывом на 3-й, 10-12 процедур.

Физиотерапия сопутствующих синдромов — ожирения, гипотиреоза, НЦД, диэнцефального, краниалгий (см. выше).

Лечебная физкультура, климатолечение.

Предоперационная физиотерапевтическая подготовка больных ПКЯ

Предоперационная подготовка больных этой группы проводится с целью возможного уменьшения послеоперационных общих и местных осложнений, особенно инфильтративно-воспалительного

и спаечного процессов в малом тазу. Применяют как регулирующие общие, так и местные методы ФТ. Общие воздействия:

- транскраниальная электроаналгезия, 5—10 процедур;
- электросон, 20-40 Гц, 30-40 мин, 5—10 процедур;
- ЭФ новокаина на воротниковую зону по стандартной методике, ежедневно, 10 процедур.
- инфита-терапия низкочастотным электростатическим полем на открытые глаза, на расстоянии 30 см, частота 40 Гц, 3 мин, 2 раза в день с перерывом 2 ч, 10 процедур.

Воздействия на зону предстоящего хирургического вмешательства:

- инфита-терапия по наддобково-крестцовой методике, частота 30 Гц, 15 мин, 2 раза в день с перерывом не менее 2 ч, 15 процедур.
- ЭФ гальваническим током или СМТ-форез аскорбиновой кислоты на крестец и антибиотиков в области планируемой операционной раны поперечно, РВ, I pp, 150 Гц, 50%, 20 мин, ежедневно, 5 процедур. Прекращение воздействия не менее чем за 3 дня до операции в случае применения гальванического и 5 дней — синусоидального модулированного тока;
- УФО зоны предстоящего операционного разреза, субэритеменная доза, через день, 3—5 процедур, прекращение воздействий не менее чем за 5 дней до операции;
- низкоинтенсивная лазеротерапия или магнитолазеротерапия зоны предстоящего операционного разреза, ежедневно, 7—10 процедур. Прекращение воздействий не менее чем за 5 дней до операции.

Ранняя послеоперационная профилактика осложнений после операции по поводу ПКЯ по В.М.Стругацкому, К.Н.Арсланян (1996):

- низкочастотная магнитотерапия от аппарата «Полюс 1» и «Полюс 2» в проекции операционной раны через марлевую повязку прямоугольным индуктором через 24 ч после операции; возможно одновременное введение полостного индуктора; режим прерывистый, ток пульсирующий, интенсивность «4», 15 мин, ежедневно или 2 раза в день с перерывом не менее 2 ч, 15 процедур;
- низкочастотная магнитотерапия вагинально аппаратом «Индуктор 2», 2 мТл, 15 мин, 2—3 раза в день с перерывом не менее 2 ч, 15 процедур;
- инфита-терапия ректально, 20 Гц, 15 мин, 1—2 раза в день с перерывом не менее 2 ч, 15 процедур.

Физиотерапия больных ПКЯ в позднем послеоперационном периоде

Выбор метода лечения зависит от результата хирургического лечения и возможных осложнений.

При наличии спаечных или инфильтративных процессов после операции:

- вагинальные грязевые тампоны — ежедневно или чередовать с ректальными, 8-16 процедур;

- озокерит, нафталанская нефть, сероводородные, мышьяковистые, хлоридно-натриевые, азотные ванны;
- фонофорез гиалуронидазы, растворенной в 20—40% растворе диметилсульфониде, вагинально или ректально;
- вагинальный фонофорез витамина *E*;
- магнитотерапия вагинально;
- микроволновая терапия, слаботепловые дозы вагинально.

При неэффективности хирургической коррекции ПКЯ с проявлением клиники ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) рекомендуется проводить лечение как при клинике несостоятельности лютеиновой фазы или ановуляции.

11. Синдром ановуляции и несостоятельности лютеиновой фазы (НЛФ)

- УВЧ, ДМФ-терапия на гипоталамо-гипофизарную область (методику см. в разд. «Лечение больных ПКЯ до хирургического лечения»).

Трансцеребральный или эндоназальный электрофорез витаминов. Шейно-лицевая, трансцеребральная гальванизация.

Электрофорез меди и цинка по методике В.М.Стругацкого (см. разд. «Гипоменструальный синдром»).

Электростимуляция шейки матки по С.Н.Давыдову (1974), начиная с 8—10-го дня менструального цикла, 10—12 процедур.

Лазерное воздействие на шейку матки и на биологические точки (Сангаре Драман, 1980). Автор рекомендует этот метод с одновременным назначением клостилбегита и ХГ. Как и метод электростимуляции шейки матки по С.Н.Давыдову (1974), этот метод способствует получению шеечно-гипоталамо-гипофизарного рефлекса. При этом автор выявил участие и эпифиза (шишковидной железы) в осуществлении указанного действия.

Лазерное воздействие по методике В.Н.Грищенко (1989). Авторы проводили эхоскопический контроль доминантного фолликула и электропроводимости слизи цервикального канала. Воздействие лазера на периферические рецепторы, по их данным, вызывает уменьшение активности эпифиза (выработки мелатонина), что способствует нормализации гипофизарно-яичниковой системы, в частности уменьшению продукции пролактина с улучшением условий для развития фолликула и созревания ооцита.

Аутогемотерапия кровью, облученной ультрафиолетовыми лучами (Грищенко В.Н. и др., 1989). При применении этого метода у 106 женщин с бесплодием беременность наступила в 18% случаев.

Лечебная физкультура, климатолечение, воздушные и солнечные ванны. В процессе лечения вести менограмму и измерять ректальную температуру.

12. Гипоменструальный синдром, или аменорея

Лечение должно быть направлено на нормализацию эндокринного гомеостаза.

- Микроволновая терапия (аппарат «Ромашка»). Терапия направлена на стимуляцию гипоталамо-гипофизарной системы. УВЧ, битемпорально (см. раздел «Лечение ПКЯ»).
- Грязевые аппликации на зону трусов, ежедневно, 12—15 процедур-
- Влагалищные грязевые тампоны, ежедневно, 8—10 процедур.
- Эндоназальный электрофорез витамина B_1 15 процедур.
- Аппликации грязи на воротниковую зону, 6-7 процедур.
- Импульсные токи - абдоминально-сакрально, в стимулирующих и раздражающих режимах.
- Гинекологический массаж, ежедневно, продолжительность 5—10 мин, 15—20 процедур.
- Дарсонвализация сильной искрой перианогенитальной зоны, ромба Михаэлиса, 10-12 процедур.
- Контрастные сидячие ванны, 10—12 процедур.
- Электрофорез меди и цинка по методу В.М.Стругацкого. Электрофорез сульфата меди (0,5—2%) проводится в 1-й фазе цикла для повышения эстрогенной активации яичников; во 2-й фазе — курс электрофореза сульфата цинка (1—2%), способствует нормализации процесса овуляции и активации функции желтого тела. Депонированные в тканях, эти препараты в процессе процедур оказывают продолжительное действие. Целесообразно дополнительно назначать во 2-й фазе цикла аскорбиновую кислоту.
- Вагинальный фонофорез витамина E .
- Климатолечение, лечебная физкультура, солнечные, воздушные ванны.

13. Синдром олигоменореи

С учетом того, что данный синдром преимущественно центрального генеза, наряду с гормональной терапией, направленной на восстановление цикличности менструального цикла, должны применяться физические методы, направленные на стимуляцию гипоталамо-гипофизарной системы. С этой целью рекомендуется следующее:

- общие ванны: хвойные, азотные, жемчужные, йодобромные, оказывающие вазотропный эффект;
- шейно-лицевая гальванизация по Келлату для нормализации мозгового кровообращения;
- низкочастотная непрямая электростимуляция диэнцефальной области;
- электрофорез цинка, способствующий формированию желтого тела;
- вибрационный массаж паравертебральных зон на уровне нижнегрудных и поясничных позвонков.

14. Синдром лютеинизации табулировавшего фолликула (ЛНФ)

Выбор метода физиотерапии зависит от поражения звена репродуктивной системы.

При наличии в анамнезе воспалительных процессов гениталий либо остаточных явлений следует начинать лечение с рассасывающей и общеукрепляющей терапии.

- Сероводородные ванны через день, 9—10 процедур.
- Лечебные грязи на зону трусов, 6—8 процедур.
- Влагалищные сероводородные орошения, ежедневно, 8—10 дней.
- УФО на зону трусов.
- Влагалищные грязевые тампоны, ежедневно, 5—10 дней.
- Скипидарные ванны (из белой эмульсии). Эти ванны особенно целесообразны при сочетании нарушения менструальной функции с остаточными явлениями воспаления гениталий и гипертиреозом, а при сочетании с сердечно-сосудистой патологией — углекислые или азотные ванны.

Дополнительно рекомендуются преформированные методы: гинекологический массаж или сегментарный пояснично-крестцовой области, 20 процедур; электрофорез меди, лечебная физкультура и др.

При центральном генезе этого синдрома, связанного с функциональными изменениями гипоталамо-гипофизарной системы, рекомендуется седативная терапия в виде общих ванн (хвойных — перед сном), жемчужных, йодобромных, оказывающих вазотропный эффект; гальванизация шейно-лицевой зоны по Келлату для нормализации мозгового кровообращения; низкочастотная электростимуляция шейки матки или гальванизация влагалищная, или зоны трусов; электрофорез цинка для формирования функциональной активности желтого тела.

15. Синдром резистентных яичников

При данном синдроме с учетом большой вероятности поражения рецепторной системы яичников рекомендуются физические методы, преимущественно направленные на зону гениталий.

Влагалищные грязевые тампоны либо грязевые аппликации на зону трусов; электрофорез аскорбиновой кислоты на нижний отдел живота во 2-й фазе цикла; электрофорез цинка и меди по В.М.Стругацкому; магнито- и лазеротерапия вагинально; вибрационный массаж паравerteбральной области, затем электростимуляция шейки матки по методу С.Н.Давыдова. Тонизирующие водные процедуры ежедневно. Витаминотерапия (E, B, C). Лечебная физкультура.

16. Синдром гиперандрогении и гирсутизма

Многие нейроэндокринные синдромы и заболевания протекают с синдромом гирсутизма.

Известно, что длительная избыточная инсоляция повышает уровень андрогенов у женщин и вызывает экзогенную форму гирсутизма (Богданова Е.А., Телунц А.В., 2002). Не повышает уровень андрогенов воздействие на органы малого таза токами надтональной частоты (Стругацкий В.М., Арсланян К.Н., 1996). Физиотерапия женщин с нейроэндокринными формами бесплодия и синдромом гир-

сутизма требует углубленной дифференцированной диагностики и формы НЭС, и причины гирсутизма. В случае гирсутизма, вызванного нарушением функции коры надпочечников при врожденной гиперплазии, гормонпродуцирующих опухолях надпочечников, физиотерапия возможна только как местная симптоматическая противовоспалительная, бактерицидная. Общая, сегментарная физиотерапия, особенно предполагающая воздействие на проекцию надпочечников, не должна проводиться. Гиперкортицизм невыявленной природы является *противопоказанием* для назначения любых общих и сегментарных ФТ-воздействий, а также местных на проекцию надпочечников. При гирсутизме вследствие гиперинсулинемии и инсулинрезистентности *показаны* лечебная гимнастика и низкочастотная электростимуляция больших мышечных групп. Перед назначением физиотерапии при гирсутизме вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной области необходимо дифференцировать болезнь Иценко—Кушинга, опухоли гипофиза, когда физиотерапия *противопоказана*. При функциональном гипоталамическом синдроме физиотерапия *разрешена*, и она эффективна. При гирсутизме вследствие нарушения половой дифференцировки физиотерапия не противопоказана. При формах гирсутизма, развивающихся без нейроэндокринной патологии, физиотерапия применяется в случае его экзогенной формы и при поражениях центральной нервной системы, а также при некоторых формах идиопатического гирсутизма вследствие заболеваний печени, почек, щитовидной железы.

В любом случае гиперандрогении и гирсутизма назначение физиотерапии требует тщательной диагностики их причины.

Глава 4

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ СИНДРОМАХ

В настоящее время эндокринные нарушения у женщин занимают ведущее место в акушерско-гинекологической патологии, но вопросы тактики ведения беременности и родов при них освещены недостаточно.

Наиболее частым осложнением у женщин с нейроэндокринными синдромами являются невынашивание беременности, гестозы (до 80%), анемия и перинатальная патология. По данным литературы, среди многообразных причин невынашивания беременности в 60—80% случаев ими являются эндокринные нарушения. Эти осложнения в период беременности и родов у данного контингента женщин связаны не только с первичной несостоятельностью организма при наличии нейроэндокринных синдромов, но, вероятно, и с включением в организм новой системы — мать—плацента—плод. Все это вызывает значительные изменения эндокринного гомеостаза и общего статуса.

Необходимо отметить, что рост и развитие плода зависят от интенсивности метаболических процессов в организме матери и от особенностей эндокринных взаимоотношений между матерью и плодом.

Для полной картины этих взаимоотношений мы решили представить краткую информацию о гормональной перестройке организма беременной женщины в связи с включением новой эндокринной железы — плаценты — как мощного гормонального органа, действующего дополнительно с железами внутренней секреции плода.

Известно, что гормональные факторы имеют большое значение в становлении, развитии и жизнедеятельности внутриутробного плода. Следует отметить, что многие изменения в организме беременной — адаптационные процессы, гармоничное завершение беременности, дальнейшее течение родового акта — обуславливаются уровнем и взаимоотношением гормонов плаценты и матери. Гормональные нарушения в плаценте — например, резкое падение уровня эстрогенов и прогестерона — могут привести к невынашиванию беременности, гибели эмбриона и другим осложнениям.

Одновременно с развитием плаценты у беременной изменяется функциональное состояние передней доли гипофиза, что выражается в повышении секреции тропных гормонов, в частности аденокортикотропного и тиреотропного, и торможении выделения гонадотроп-

ных, кроме лютеотропного и пролактина, секреция которых с прогрессированием беременности увеличивается. Повышается функциональная активность коры надпочечников, щитовидной, поджелудочной железы, подавляется циклическая деятельность яичников.

Формирование плаценты

С 5—6 нед. беременности идет чрезвычайно интенсивное формирование плаценты, в этот период темпы развития плаценты опережают темпы развития эмбриона. Переход к плацентарному кровообращению происходит к 7—10 нед. беременности и завершается в 14—16 нед. При неполноценной плаценте часто происходят выкидыш и задержка развития плода; гестозы второй половины беременности; возможно приращение плаценты при слишком глубокой инвазии хориона и т.д. (Сидельникова В.М., 2002). На 16-й неделе беременности происходит выравнивание массы плаценты и плода, и в дальнейшем плод быстро обгоняет массу плаценты до конца беременности.

В процессе беременности плацента продуцирует основные белковые гормоны, соответствующие гипофизарному или гипоталамическому гормонам, и стероидные гормоны. Приводим перечень гормонов плаценты (в транскрипции автора):

Белковые гормоны беременности

Белковые гормоны, продуцируемые плацентой	Белковые гормоны, продуцируемые матерью
<p>Гипоталамоподобные гормоны: гонадотропин-рилизинг-гормон; кортикотропин-рилизинг-гормон; тиреотропин-рилизинг-гормон; соматостатин.</p> <p>Гипофизарноподобные гормоны: хорионический гонадотропин; плацентарный лактоген; хорионический кортикотропин; адренкортикотропный гормон.</p> <p>Факторы роста: инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1); эпидермальный фактор роста (EGF); тромбоцитарный фактор роста (PGF); фактор роста фибробластов (FGF); трансформирующий фактор роста (3 (TGFβ)); ингибин; активин.</p> <p>Цитокины: интерлейкин-1 (И-1); интерлейкин-6 (И-6); колониестимулирующий фактор 1 (CSF-1).</p> <p>Белки, специфические для беременности: Р-1-гликопротеин (SP1);</p>	<p>Децидуальные протеины: проктин; релаксин; протеинсвязывающий инсулиноподобный фактор роста 1 (IGFBP-1); интерлейкин-1 (И-1); колониестимулирующий фактор 1 (CSF-1); прогестеронассоциированный — эндометриальный протеин.</p>

эозинофильный основной протеин рМВР;
растворимые белки $PP_{1-2\sigma}$;
мембраносвязывающие белки и ферменты.

Хорионический гонадотроп (ХГ) — гормон беременности. Он является гликопротеином, по своему действию сходен с ЛГ, продуцируется синцитиотрофобластом.

ХГ появляется на 8-й день после овуляции, через день после имплантации плодного яйца, поддерживает развитие и функцию желтого тела беременности до 7 нед., участвует в продукции стероидов у плода. Обнаружена экспрессия гена ХГ в тканях плода — почках, надпочечниках, что указывает на участие ХГ в развитии этих органов. Рецепторы к ХГ найдены в миометрии и сосудах миометрия, в щитовидной железе.

Уровень ХГ колеблется в зависимости от срока беременности: в 8—10 нед. беременности — 100 000 ГОД; с 16 до 34 нед. уровень снижается до 10 000—20 000 IU/l; в 34 нед. появляется второй пик ХГ.

Плацентарный лактоген (ПЛ) биологически и иммунологически имеет сходство с гормоном роста. Синтез этого гормона начинается с момента имплантации, и его уровень увеличивается параллельно с массой плаценты; является антагонистом инсулина. Плацентарный лактоген — основной метаболический гормон, обеспечивающий плод питательным субстратом.

В крови плода ПЛ мало — 1—2% от количества его у матери, но нельзя исключить того, что он непосредственно воздействует на метаболизм плода (Сидельникова В.М., 2002).

Гормон роста, или хорионический гормон роста, определяется в крови матери во II триместре, его содержание увеличивается до 36 нед. Биологическое действие гормона роста сходно с плацентарным лактогеном. Кроме белковых гормонов плацента продуцирует большое количество факторов роста и цитокинов; считают, что они необходимы для роста и развития плода и иммунных взаимоотношений матери и плода, обеспечивают сохранение беременности.

Развитие эндокринной системы плода

Гипоталамус плода. Гипоталамические ядра дифференцируются к 14-й неделе беременности (Lemire, 1974). Завершается морфологическое развитие гипоталамо-гипофизарной системы к 19—21-й неделе беременности.

Гипофиз плода. АКТГ в гипофизе плода определяется на 10-й неделе развития, он не проникает через плаценту; высокий уровень ЛГ и ФСГ — у плода в середине беременности (20—29 нед.), снижается к концу беременности (Kaplan S. et al., 1976).

Пролактин (ПРЛ). С периода появления пролактина (12 нед. беременности) в гипофизе внутриутробного плода его уровень нестабилен, меняется до рождения плода. Концентрация его достигает

максимума к концу беременности (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992). После рождения ребенка, с появлением дофамина (до рождения дофамин у плода отсутствует) и с резким снижением количества эстрогенов наступает активация пролактинингибирующих механизмов, что приводит к быстрому снижению уровня ПРЛ.

Во время беременности и в период лактации показатели пролактина повышаются. Одни авторы объясняют это увеличением объема гипофиза на 25—40% за счет «клеток беременности», другие — стимуляцией плацентарными стероидами (эстрогены), которые стимулируют рост пролактинсекретирующих клеток гипофиза.

Несмотря на увеличение пролактина во время беременности, лактации у женщин не бывает вследствие блокирования выделения пролактина плацентарными стероидами. Синтез ПРЛ резко снижается в активной фазе родов с последующим резким выбросом его в течение первых 2 часов после родов с сохранением такого уровня до 4—6 нед. после родов. Через 3 мес. после родов содержание его становится нормальным. Однако всплеск секреции ПРЛ наблюдается при каждом кормлении грудью (Thorner M.V., 1998).

Надпочечники плода. Надпочечники плода достигают к середине беременности размера почки плода. Концентрация кортизола в крови плода и в амниотической жидкости возрастает в последние недели беременности (Murphy B. et al., 1975).

Щитовидная железа. Характерные морфологические черты и гормональная активность проявляются с 10—12 нед. беременности.

Вилочковая железа — тимус — появляется на 6—7-й неделе беременности и считается одной из важнейших желез плода. Дифференциация тимуса на две зоны (кортикальную и мозговую) происходит в 12 нед. беременности (Horst E. et al., 1990). Процесс дифференциации всех рецепторов завершается к 20-й неделе беременности на уровне взрослого человека (Bonati A. et al., 1992).

Гонады плода. Яички плода выявляются уже к 6-й неделе беременности, интерстициальные его клетки продуцируют тестостерон. Яичники морфологически выявляются на 7—8-й неделе развития, активный стероидогенез яичниками плода начинается только к концу беременности.

В период беременности значительно увеличивается количество половых стероидных гормонов (прогестерон, эстроген). Причем в первой половине беременности прогестерон яичниковой природы, во второй — плацентарной. Прогестерон оказывает стимулирующее влияние на эндометрий, молочные железы, жировой обмен и ингибирующее - на сократительную функцию миометрия.

До формирования плаценты эстрогены образуются яичниками и частично надпочечниками матери; во второй половине беременности они являются продуктом одной фетоплацентарной системы. Синтез этих гормонов в плаценте осуществляется из андрогенных предшественников - ДЭА и ДЭАС и других, образующихся в надпочечниках плода.

На основании показателей ХГ и прогестерона можно судить о функциональном состоянии плаценты, а по содержанию эстрогенов — определить состояние внутриутробного плода. В основном эстрогены накапливаются во второй половине беременности.

Таким образом, нарушение взаимосвязи сложной системы мать-плацента—плод должно рассматриваться как один из причинных факторов осложнений в период беременности и родов, особенно у женщин с первоначально нарушенным гормональным гомеостазом.

Приходим к выводу, что благополучный исход гестационного процесса и родов возможен при стойкой ремиссии заболевания, достигнутой в результате комплексной терапии до беременности. С наступлением беременности женщины данной категории должны быть отнесены к группе высокого риска по невынашиванию беременности и других осложнений.

На основании вышесказанного мы рекомендуем следующую тактику ведения беременности и родов.

4.1. Тактика ведения беременности при нейроэндокринных нарушениях у женщин в условиях женской консультации

1. Ранний прием на учет беременных с нейроэндокринными нарушениями.

2. Обследование беременных с целью исключения экстрагенитальной патологии и решения вопроса о возможности продолжения беременности.

3. Обследование гормонального статуса (исследование гормонов и изучение тестов функциональной диагностики).

4. Проведение профилактических курсов лечения для предупреждения невынашивания в критические сроки беременности:

- 5—6 нед. — период имплантации плодного яйца, эмбриогенеза и начала плацентации;
- 12—14 нед. — период регресса желтого тела и окончания плацентации, начала функционирования плаценты как эндокринной железы;
- 18—20 нед. — период прекращения гипертрофии маточной мускулатуры и начала ее пассивного растяжения растущим плодным яйцом;
- 22—24 нед. — период формирования ряда морфологических структур и функций, которые приближают плод к организму новорожденного, в связи с чем повышается чувствительность плода;
- 28—32 нед. — период увеличения околоплодных вод и массы плода;
- в сроки предыдущих выкидышей.

5. Необходимо обратить внимание на возможность возникновения истмико-цервикальной недостаточности, так как у беременных

с нейроэндокринными нарушениями подобная функциональная несостоятельность нередко встречается.

6. Своевременная диагностика гестозов, анемии беременных, внутриутробной дистрофии и гипоксии плода.

7. Госпитализация в стационар — за 7—10 дней до родов, для повторного обследования и решения вопроса о плане ведения родов и подготовки к родоразрешению.

Кроме того, в зависимости от характера нейроэндокринного синдрома решается вопрос о необходимости специальной тактики ведения беременности — кроме базисной.

4.2. Комплексная патогенетическая терапия беременных при нейроэндокринных нарушениях

До назначения комплексной терапии беременные этой группы должны пройти обследование с использованием соответствующих методов — исследование гормонального статуса, измерение базальной температуры, гормональная кольпоцитология, исследование уровня серотонина и его метаболита, на предмет инфекции половых органов, а в процессе лечения — дополнительно вегетативные пробы и ЭЭГ.

Патогенетическую терапию мы разделяем на основную (базисную), которая проводится независимо от характера эндокринных нарушений и синдромов, и специальную — с учетом патогенетических факторов нейроэндокринных синдромов, в частности с учетом превалирования нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы либо нарушения функции коры надпочечников или щитовидной железы и др.

Основная (базисная) терапия

Она направлена на предотвращение прерывания беременности, необходима для нормального развития внутриутробного плода; проводится обязательно в условиях стационара. В основную терапию включены:

1. Импульсные токи по методике электросна или электроаналгезии.

2. Психотерапия. (Воздействие на психоэмоциональную сферу беременной — беседы врача, аутотренинг, подкрепление эффекта седативными средствами).

3. Электрорелаксация матки.

4. Акупунктура.

5. Гормональная терапия: дюфастон, утрожестан.

6. Витамин *E*, витамины группы *B* (B_6 , B_{12}), фолиевая кислота, аскорбиновая кислота.

Витамин *E* используется как мощный антиоксидант и средство для профилактики тромбофилии.

Витамины группы *B* отдельно или содержащиеся в «Мульти-Табс» — по 1 табл. 1—3 раза в день в течение 2—3 мес. для профилактики плацентарной недостаточности, тромбофилии и нормализации гормонального профиля. Кроме того, под их воздействием выявлены снижение уровня гомоцистеина в периферической крови и нормализация показателей свертывания (Гузов В.С. и др., 2000). - _

Фолиевая кислота — с целью профилактики тромбофилии и плацентарной недостаточности.

7. Эндоназальный электрофорез витамина *B1*.

8. Дегидрационная терапия в зависимости от генеза нейроэндокринных нарушений.

Подобная терапия необходима для профилактики и лечения не только при угрозе прерывания беременности, но и при других осложнениях в период гестации и родов (гестозы беременных, гипоксия плода).

9. Альтернативным методом терапии В.М.Сидельникова (2002) считает использование препарата *магне-В6*. Препарат снижает интенсивность тревоги (на 60%). Магний является катализатором деятельности энзимов, инициирует метаболизм протеинов, нуклеидов, липидов и глюкозы. Магний препятствует проникновению внутрь клетки кальция и таким образом снимает спазм мышц, оказывает антитромботическое действие путем воздействия на метаболизм простаглицлинов.

Препарат назначается в дозе 4 табл. в день (2 табл. утром, 2 — вечером). Длительность приема от 2 нед. до окончания срока беременности. Автор наблюдала седативный эффект у 200 женщин: отмечены уменьшение чувства тревоги, нормализация сна у 85% беременных, уменьшение болей внизу живота у 65%, нормализация работы кишечника у всех беременных, страдавших запорами.

Кроме этого препарата автор рекомендует противоспазматическую терапию (но-шпа, по 0,04 г 3 раза в сутки, свечи с папаверином).

Электросон — нелекарственная нейротропная терапия. Включение электросна в комплексную терапию обосновано тем, что у беременных с нейроэндокринными нарушениями имеются еще различные функциональные нарушения в гипоталамо-гипофизарной и нервной системах. В основе электросна лежит лечебное воздействие на головной мозг импульсными токами низкой частоты и малой силы. Для электросна рекомендуются монополярные токи прямоугольной формы при длительности импульса 0,2—0,3 мс, частотой 5-150—160 Гц (Стругацкий В.М., 1981). Ведущими в терапевтическом механизме электросна являются его седативное и стимулирующее действия в зависимости от исходного состояния функциональных систем организма, способствующие восстановлению нарушенных нейрососудистых, нейроэндокринных и других систем, обеспечивающих гомеостаз организма. Электросон способствует нормализации биоэлектрической активности мозга. Данные ЭЭГ, РЭГ

подтверждают сосудорасширяющий и нормализующий корково-подкорковые взаимоотношения эффект воздействия электросна.

Воздействие на ЦНС беременной с помощью импульсных токов вызывает улучшение функционального состояния коры головного мозга, снижает эмоциональное напряжение, нормализует гемодинамику мозга, маточно-плацентарное кровообращение, тем самым улучшает состояние внутриутробного плода. Кроме того, снижается повышенный тонус матки, так как сократительная активность матки находится в прямой зависимости от функционального состояния ЦНС. Импульсные токи оказывают положительное влияние на серотониновый обмен (Курицына Л.К., Боголюбова И.М., 1983). Нарушение серотонинового обмена, по мнению ряда авторов, является одной из причин преждевременного прерывания беременности.

У беременных с нейроэндокринными нарушениями при угрозе прерывания беременности в I триместре было выявлено увеличение содержания серотонина в крови и уменьшение экскреции его метаболита - 5-ОИУК — с мочой (Акперова Ф.Ф., 1983). В процессе комплексной терапии показатели системы серотонин — 5-ОИУК корригировались одновременно с улучшением клинических данных.

Электрорелаксация матки — воздействие переменным током на нервно-мышечный аппарат матки через электроды, расположенные на передней брюшной стенке и в крестцово-поясничной области. Используется переменный синусоидальный ток в диапазоне частот 50—500 Гц, силой до 10 мА. Продолжительность процедуры 30 мин, на курс до 3 процедур. Электрорелаксация матки может быть использована для оказания экстренной помощи при угрозе прерывания беременности.

Акупунктура направлена на торможение преждевременно возникающей сократительной активности матки. Независимо от этиологических факторов прерывания беременности Т.П.Зефирова (1985), Г.М.Воронцова (1982), О.К.Петухова (1998) и др. для ликвидации патологической возбудимости миометрия рекомендуют именно этот немедикаментозный метод лечения — акупунктуру. Предлагаем следующие рецепты по иглорефлексотерапии при невынашивании беременности.

Т.П.Зефировой для торможения сократительной активности матки были использованы следующие биологически активные точки: цзу-сань-ли, синь-цзянь, вай-чуань. Продолжительность процедуры от 10 до 30 мин, сила раздражения средняя. На курс лечения — 5—10 сеансов. При недостаточной эффективности этой терапии автор рекомендует дополнять ее медикаментозной терапией.

Г.М.Воронцова рекомендует воздействие на точки 36E (36Ш, цзу-сань-ли), 5TR (5X, вай-гуань) и 2F (2XII, синь-цзянь).

Методика проведения иглотерапии:

Рецепт М1: 1-й сеанс (1-й день) - 36E справа (или слева у левшей); 2-й сеанс (2-й день) — 36E слева; 3-й сеанс (3-й день) - 36E

справа в сочетании с воздействием на точку 5TR слева; 4-й сеанс (5-й день) — 36E слева и 5TR справа; 5-й сеанс (7-й день) — 36E справа и 5TR слева; 6-й сеанс (9-й день) — 36E слева и 5TR справа.

Этот рецепт автор рекомендует в лечении беременных с повышенной сократительной активностью матки, артериальной гипотензией и астенизацией.

Рецепт №2: 1-й сеанс (1-й день) — 2F справа; 2-й сеанс (2-й день) — 2F слева; 3-й сеанс (3-й день) — 2F справа и 5TR слева; 4-й сеанс (5-й день) — 2F слева и 5TR справа; 5-й сеанс (7-й день) - 2F справа и 5TR слева; 6-й сеанс (9-й день) — 2F слева и 5TR справа.

Данный рецепт автор рекомендует при нормальном и повышенном артериальном давлении, отсутствии астенизации, при ожирении, при АТС.

О.К.Петухова (1993) в лечении беременных с нейроэндокринным генезом невынашивания рекомендует применение микроиглотерапии. Этот метод способствует коррекции психовегетативных расстройств, профилактике невынашивания и снижению объема медикаментозной терапии. Микроиглотерапия является методом длительного воздействия на точки акупунктуры специальными микроиглами. Рекомендуется 2 схемы:

Схема 1 — для снятия болевого синдрома и лечения угрозы прерывания. Игла вводится в БАТ: V31-34; V28,29,30; Rp 4,6,10; E25; J7; TR5; R6,3.

Схема 2 — для беременных с гиперандрогенией и выраженными психоэмоциональными нарушениями, вегетативной дисфункцией.

В рецептуру схемы включаются точки F2,3; Gi 10,11 и точки ушной раковины - шень-мень (T55), коры головного мозга (T34), ствола мозга (T25), шейного отдела позвоночника (T34), сердца (T100 - первая), легкого (T101). Лечение проводится курсами по 10—14 дней с 6—8 нед. беременности.

Л.П.Петева (1998) рекомендует при угрозе прерывании беременности использовать лазерную рефлексотерапию (ЛРТ) в импульсном режиме излучения частотой 4 Гц, направленную на органозависимые точки и дополнительно на 5 АТМХШ2а; продолжительность воздействия — 8—15 с. Курс лечения 4—5 дней. Автор считает, что под влиянием ЛРТ восстанавливается маточно-плацентарная гемодинамика, улучшается метаболическая и транспортно-трофическая функция плаценты.

Таким образом, выработаны следующие *показания* для иглорефлексотерапии:

- признаки угрозы невынашивания беременности, проявляющиеся преждевременным развитием сократительной деятельности матки;
- безуспешность медикаментозной терапии невынашивания;
- непереносимость лекарственных средств и другие виды аллергии;
- необходимость уменьшения дозы и ограничения длительности приема лекарственных средств;

- повышенный тонус матки при истмико-цервикальной недостаточности до и после оперативного вмешательства на шейке матки;
- наличие некоторых заболеваний, осложняющих беременность: вегетососудистая дистония, астенизация с признаками угрозы прерывания беременности;
- прерывания беременности, сопровождающиеся частой задержкой стула.

Гормональная терапия — дюфастон, утрожестан. В.М.Сидельникова рекомендует назначать эти препараты до 20-й недели беременности, причем утрожестан считает целесообразным применять интравагинально (по 1 капсуле 2—3 раза в день). Полная информация об этих двух препаратах представлена в прил. 3.

Витамин *E* (токоферол) является биостимулятором тканей, имеет самое близкое отношение к процессам размножения. Под влиянием витамина *E* уменьшаются регрессивные явления в плаценте, повышается физиологическая активность ее. Витамин *E* является мощным антиоксидантом и активно участвует в стероидогенезе яичников, под его влиянием наблюдается снижение тонуса, амплитуды и частоты сокращения матки, чувствительности матки к питуитрину.

С целью выяснения эффективности проводимой терапии, прогрессирования беременности наряду с другими методами обследования проводилось кольпоцитологическое исследование — как метод достаточно информативный, безопасный, дешевый, позволяющий проводить динамический контроль за гормональным статусом. Кольпоцитологическое исследование до начала и в процессе патогенетической терапии позволяет выявить гормональный фон беременных и проводить динамический контроль в процессе лечения. Динамическое изучение влагалищных мазков давало возможность выявить первичный (до начала лечения) гормональный фон беременных, проводить индивидуальную подготовку перед патогенетической терапией, судить об эффективности лечения, а также прогнозировать исход беременности.

У госпитализированных нами беременных с нейроэндокринными нарушениями была выявлена кольпоцитологическая картина гипогормонального типа во все сроки беременности.

Изучение в динамике кольпоцитогрaмм как показателя функционального состояния яичников и плаценты позволяет своевременно проводить патогенетическую терапию, контролировать ее эффективность и прогнозировать исход беременности (Мухаметшина Р.А., 1985).

Об этом методе исследования беременных, особенно с нейроэндокринными нарушениями, нельзя забывать, особенно в условиях, в которых невозможно быстро и часто использовать иммунорадиологические методы исследования гормонов.

Таким образом, комплексная, сохраняющая беременность терапия позволяет добиться лучших результатов в ведении гестац-

онного периода и родов у беременных с нейроэндокринной патологией, относящихся к группе высокого риска по невынашиванию. Необходимо отметить, что включение электросна дает возможность снизить дозы применяемых гормональных и спазмолитических средств.

Далее мы представляем свои наблюдения о течении беременности и родов при некоторых нейроэндокринных синдромах.

4.3. Специальная (в зависимости от характера нейроэндокринных нарушений) тактика ведения беременности и родов

Специальной тактики ведения беременности и родов мы придерживаемся в дополнение к базисной (см. выше), учитывая особенности нарушений эндокринного статуса в анамнезе. Например, в случаях ведения беременных после хирургической коррекции ПКЯ; после длительной гормональной стимуляции овуляции; при несостоятельности желтого тела (НЛФ); при галакторее и аменорее, при наличии в анамнезе заболеваний коры надпочечников, щитовидной железы.

Беременность после длительной стимуляции овуляции

Особенностью тактики ведения беременных после длительной стимуляции овуляции является следующее.

При подозрении у этих женщин беременности (гипертермическая базальная температура, положительная реакция мочи на беременность) они должны быть госпитализированы в стационар до появления клинических признаков беременности для проведения профилактической комплексной терапии. Одновременно следует использовать общеклинические методы исследования, а также определить гормональный, акушерский статус. Затем в зависимости от этих данных решать вопрос о необходимости усиления гормональной коррекции или включения других методов.

Беременность после консервативной и хирургической коррекции ПКЯ

В связи со значительными осложнениями у беременных данной группы в период гестации и родов они должны пройти этапную госпитализацию в стационар для проведения базисной патогенетической терапии и быть на специальном учете в женской консультации, а за 3 нед. до родов — направлены в родильное отделение.

План ведения родов должен включать:

- 1) проведение профилактики инфекции при преждевременном отхождении вод;
- 2) проведение своевременной стимуляции родовой деятельности;
- 3) профилактику кровотечения в 3-м периоде родов;
- 4) в послеродовом периоде — лечение гипогалактии.

Беременность при функциональной и органической гиперпролактинемии

Во время беременности необходимы контроль за уровнем пролактина, консультация окулиста, МРТ. При стабильном течении беременности и родов в послеродовом периоде важны тщательное обследование специалистами лучевой диагностики (рентгенокраниография, МРТ), консультация окулиста для решения вопроса о характере дальнейшего лечения (либо агонисты дофамина, либо лучевая терапия, либо хирургическое вмешательство).

Беременные должны быть госпитализированы в стационар для полного обследования с целью уточнения генеза гиперпролактинемии (исследование уровня пролактина, функционального состояния щитовидной железы, МРТ головного мозга, консультация окулиста и др.), одновременной профилактики прерывания беременности (урожестан, дюфастон до 16 нед. беременности), проведения базисной терапии. В последующем рекомендуется поэтапное наблюдение за состоянием внутриутробного плода: определение α -фетопротеина, эстрадиола, плацентарного лактогена в срок 18—20 нед. беременности; исследование маточно-плацентарного кровотока с помощью доплерометрии в 28—32 нед.; фето- и плацентометрии в 22—24 и 36 нед. беременности (Давлетшина Л.Т., Тухватуллина Л.М., 2002). Кроме того, авторы рекомендуют прекращение приема агонистов дофамина в период беременности, продолжение терапии гипотиреоза до конца гестации (если гиперпролактинемия вызвана гипотиреозом).

Ведение родов и послеродового периода. Ведение родов консервативно, хирургическое родоразрешение — *только по акушерским показаниям.*

Несмотря на стабильное течение беременности и родов, в послеродовом периоде необходимо тщательное обследование (рентгенокраниография, МРТ, исследование уровня пролактина, консультация окулиста) для решения вопроса о характере гиперпролактинемии, т.е. для исключения пролактиномы, и соответствующего лечения этих больных. При выявлении пролактиномы прекратить лактацию.

У детей, зачатых на фоне терапии парлоделом, в подростковом возрасте в 44,4% случаев отмечены проявления психической дезадаптации с тенденцией к преобладанию изменений психики (Судакова О.Д., 1997). Однако Л.Т.Давлетшина, Л.М.Тухватуллина и соавт. (2002) не отмечают отрицательного влияния дофаминергических препаратов на течение беременности, родов и состояние здоровья новорожденных.

Беременность при синдроме НЛФ

С первых недель беременности рекомендуется контроль за развитием плаценты и всех образований плодного яйца (Сидельникова В.М., 2002). Автор отмечает, что у пациенток при синдроме НЛФ матка отстает в развитии — не соответствует сроку гестации; низкий и медленный подъем ХГ, ТБГ (трофобластический специфический

в1-гликопротеин). При УЗИ выявляются кольцевидный хорион, раннее исчезновение желточного мешка.

Синдром НЛФ имеет различные механизмы формирования: это гиперсекреция ЛГ, гипосекреция ФСГ с гипоэстрогенией, гиперандрогения, поражение рецепторного аппарата эндометрия и др.; поэтому В.М.Сидельникова (2002) рекомендует проводить терапию синдрома обязательно с учетом механизма его развития.

При снижении уровня эстрадиола, приводящем к неполноценной продукции прогестерона с последующей неполноценностью секреторной трансформации эндометрия, автор рекомендует дюфастон (мы — утрожестан) до 16 нед. беременности. Дополнительно антиоксиданты (витамин *E*), антигипоксанты и профилактику плацентарной недостаточности с I триместра беременности.

При поражении рецепторного аппарата эндометрия и нормальном уровне гормонов с целью стимуляции рецепторного аппарата необходимы иглорефлексотерапия и прогестины. К.Fanchin et al. (2001), В.М.Сидельникова (2002) рекомендуют ХГЧ, который стимулирует не только продукцию стероидных гормонов, но и оказывает прямое действие на эндометрий, повышая его чувствительность к прогестерону и способствуя децидуализации. Назначается ХГЧ в дозе 5000 ЕД 2 раза в неделю под контролем ХГ с момента диагностики беременности до 10—12 нед., одновременно — профилактика плацентарной недостаточности. При недостаточном эффекте ХГЧ с недельного срока беременности — дюфастон (10 мг 2 раза в день) или утрожестан (по 100 мг 2—3 раза внутрь или вагинально до 16—20 нед. беременности).

При повышенном уровне андрогенов необходимо назначение гестагенов — от начала зачатия до 16 нед. беременности и дополнительно — дексаметазон в дозе от 0,005 до 0,00125 г вечером после еды до 20—24 нед. беременности при яичниковом генезе гиперандрогении, а при смешанной форме — до 35 нед.

Кроме того, В.М.Сидельникова (2002) на основании многолетнего опыта с целью профилактики выкидыша при НЛФ рекомендует иммунизацию лимфоцитами мужа или доноров в зависимости от совместимости по системе HLA. Автор считает чрезвычайно эффективным в I триместре данный метод терапии привычного выкидыша, связанного с НЛФ, пороками развития матки, гипоплазией матки или хроническим эндометриозом.

Беременность при постпубертатной форме АГС

Беременность у женщин с АГС наступает после соответствующей терапии глюкокортикоидами. Течение беременности характеризуется значительными осложнениями вследствие изменений стероидогенеза.

В период всей беременности должна проводиться стероидная терапия под контролем экскреции 17-КС. В.М.Сидельникова (2002) рекомендует терапию дексаметазоном проводить под контролем 17-КС и 17-ОП (оксипрогестерон) и ДЭА-С. При этом считает необходимым

обратить внимание на сроки беременности — 13; 24 и 28 нед., так как эти сроки связаны с активной продукцией гормонов плацентой и плодом. Если уровень 17-КС и 17-ОП нормальный и ДЭА-С не повышенный, то терапию дексаметазоном можно проводить только до 16 нед. беременности. К этому сроку начинает функционировать плацента, обеспечивающая организм эстрогенами. В остальных случаях — продолжать терапию до конца беременности с постепенным снижением дозы и полным прекращением на 7—8-й день после родов. Кроме того, автор считает нецелесообразным назначение препаратов прогестерона, так как у беременных данной группы наблюдается гиперпрогестеронемия. Терапия дексаметазоном должна сопровождаться назначением препаратов калия. Дети, рожденные от матерей с адреногенитальным синдромом, нуждаются в тщательном наблюдении и обследовании функций коры надпочечников.

После рождения ребенка необходимо сообщить неонатологу о дозах и длительности приема дексаметазона матерью для предотвращения у ребенка синдрома отмены глюкокортикоидов (Сидельникова В.М., 2002).

С целью профилактики АТС у ребенка автор рекомендует пренатальную диагностику АГС, так как ген АГС может передаваться матерью и отцом. Поэтому в 17—18 нед. беременности проводится исследование крови матери для определения уровней L, FP, ХГ, Э2 и 17-ОП с целью диагностики АГС или болезни Дауна у плода. При повышенном уровне 17-ОП рекомендуется сделать амниоцентез для определения в амниотической жидкости уровня 17-ОП. Высокий уровень указывает на наличие АГС у плода. В этих случаях вопрос о необходимости прогрессирования беременности решают родители, либо в I триместре (9—11 нед.) проводится биопсия хориона. Если у плода находят экспрессию гена АГС и плод — девочка, лечение проводят до конца беременности; у плода мужского пола признаки вирилизации не являются патологией.

Одним из осложнений в период беременности у 2/3 женщин с АГС является истмико-цервикальная недостаточность, которая может привести к прерыванию беременности. Поэтому необходима своевременная диагностика (УЗИ, вагинальное исследование) данной патологии для ее коррекции.

В случае отсутствия АГС у матери, но муж — носитель гена АГС и в семье дети рождались с АГС, рекомендуется назначить пациенткам дексаметазон с момента ранней диагностики беременности для профилактики вирилизации у плода.

Беременность у женщин с генитальным инфантилизмом

В этой группе беременных необходимо проведение следующих мероприятий:

1. Беременные с этой патологией должны быть взяты на учет при 12-13-недельном сроке беременности.

2. Профилактические курсы терапии невынашивания беременности должны быть проведены в следующие критические сроки беременности:

- 5—6 нед. - период эмбриогенеза и начало плацентации;
- 12—16 нед. — стадия регрессии желтого тела и окончание плацентации;
- 18—20 нед. — период прекращения гипертрофии маточной мускулатуры и начало ее интенсивного растяжения растущим плодом;
- 23—28 нед. — стадия повышения контрактильной активности недоразвитой матки;
- в сроки предыдущих выкидышей.

В вышеуказанные сроки беременности профилактические курсы лечения проводятся в женской консультации либо в условиях стационара, особенно в сроки 23—28 нед. и в сроки прерывания предыдущих беременностей.

3. Во время беременности молочные железы должны быть подготовлены к лактации, так как беременным данной группы свойственны плоские и втянутые соски, недоразвитые молочные железы. Все это в послеродовом периоде может явиться причиной серьезных осложнений — гипогалактии, трещин сосков, маститов и т.п. В эту подготовку включаются соблюдение личной гигиены тела, ежедневное утреннее и вечернее обмывание молочных желез, ЛФК, а с 20—24 нед. — воздушные ванны, с 28—30 нед. — дополнительно УФО, рациональное питание, прием витаминов *A, B, C, E*; при плоских и втянутых сосках — их вытягивание. С целью профилактики гаполактации — физиофилактическая подготовка беременных, своевременная диагностика и лечение осложнений беременности (гестозы, анемия и др.).

4. Беременные с генитальным инфантилизмом должны быть заранее госпитализированы в родильные отделения с целью подготовки к родам и выбора метода родоразрешения. Комплексная подготовка к родам заключается в создании глюкозовитамино-гормонально-кальциевого фона, в назначении спазмолитиков и препаратов, стимулирующих процессы тканевого обмена (кокарбоксилаза, АТФ, витамины группы *B* и др.). Профилактика внутриутробной асфиксии плода, преждевременного отхождения вод и слабости родовой деятельности, кровотечения в 3-м и раннем послеродовом периодах. С учетом возможности ряда осложнений в родах у этой группы беременных важно своевременное решение о необходимости родоразрешения кесаревым сечением.

5. В послеродовом периоде — профилактика субинволюции матки, гнойно-септических заболеваний и гипогалактии, причем диагноз последней необходимо определять только после периода лактогенеза, т.е. не ранее 6—7 дней послеродового периода.

Профилактика гипогалактии — раннее прикладывание ребенка к груди, полное опорожнение молочных желез после кормления,

местные воздушные ванны, прием церукала 3—4 дня, гормональная терапия (пролактин по 6 МЕ 2 раза в день в течение 5—6 дней, окситоцин по 2 МЕ 2 раза в день в течение 5—6 дней), витаминотерапия (витамин А по 100 000 единиц внутримышечно 1 раз в сутки в течение 20—25 дней, витамин B_{12} по 50 мкг внутримышечно в течение 2 нед., витамин РР по 0,05 г перорально 2 раза в день за 10 мин до кормления в течение 7—10 дней, витамин С по 0,3 г перорально в течение 10-14 дней); физиотерапия (УФО молочных желез, соллюкс, электрическое поле УВЧ, вибрационный массаж, ультразвук, стимуляция гипофизарно-гипоталамической области), психотерапия. Обязателен контроль за уровнем пролактина.

Беременность при гипокортицизме - Аддисоновой болезни

Беременность обычно наступает у леченных больных (после хирургического вмешательства или терапии преднизолоном). Несмотря на лечение, у этих больных все-таки остается хроническая недостаточность надпочечников.

Беременность может быть рекомендована при следующих условиях:

1. После операции адреналэктомии беременность рекомендуется спустя год в случае компенсации надпочечниковой недостаточности и при постоянном приеме небольших доз препаратов коры надпочечников.

2. Пролонгирование беременности разрешается при отсутствии обострения, в случае эффективности соответствующей терапии.

3. Беременные, перенесшие ранее адреналэктомию, подлежат диспансерному наблюдению у эндокринолога и акушера.

Осложнение при беременности и в родах при гипокортицизме — развитие острого криза надпочечниковой недостаточности. При этом выделяются *три периода*, опасные в отношении развития криза надпочечниковой недостаточности: ранние и поздние сроки беременности, роды и послеродовой период.

1. Развитие надпочечникового криза в ранние сроки беременности происходит вследствие раннего токсикоза, приводящего к нарушению электролитного баланса, потере жидкости, гипогликемическому и гипохлоремическому состоянию. Кроме того, гипогликемический шок может наступить в I триместре — в период адаптации к стрессовому состоянию в связи с беременностью.

С 4-го месяца беременности наступает резкое клиническое улучшение состояния беременной благодаря фетальной, плацентарной и супраренальной коррекции кортизона и альдостерона и увеличению 17-КС до $(20,2+0,3)$ мкмоль/сут. Однако эти сдвиги не дают основания прекращать гормональное лечение.

В последние месяцы беременности возможны следующие осложнения: перенашивание беременности вследствие низкой продукции эстрогенов; преждевременная отслойка плаценты; поздние гестозы,

связанные с передозировкой стероидных гормонов. Иногда наблюдается и благоприятное течение беременности благодаря компенсаторному воздействию гормонов плода и плаценты, и беременные не нуждаются в лечении. Пигментация кожи исчезает.

2. Вторым критическим периодом для развития аддисонова криза являются роды, которые рассматриваются как травматический и болезненный процесс. Усугубляет криз удаление из организма матери плода, плаценты как гормонально активного комплекса. Дополнительно усугубляет состояние криза повышенная кровопотеря.

3. Третьим, наиболее опасным, критическим, периодом для развития криза является послеродовой период (первые сутки). При этом развитие криза связано с резким падением продукции кортикостероидов в связи с удалением из организма матери плода, плаценты и неизбежной кровопотерей в родах и усилением диуреза, приводящими к уменьшению жидкости и солей, особенно у больных, которые при лечении получали преднизолон.

Тактика ведения беременности:

1. В период беременности необходимо проводить контроль за массой тела, электролитами крови, артериальным давлением, ЭКГ и гликемией.

Допускать донашивание беременности при болезни Аддисона следует с большой осторожностью и только при доброкачественном течении болезни.

2. Беременные должны быть неоднократно госпитализированы в эндокринологическое отделение даже при удовлетворительном состоянии.

3. При нарастающих явлениях надпочечниковой недостаточности, не поддающейся терапии, — досрочное родоразрешение.

Целесообразно госпитализировать беременных в стационар в I триместре, в 28 нед. и за 3 нед. до родов.

4. При прерывании беременности в течение 2 дней назначать преднизолон — 10—15 мг/сут. или 125 мг гидрокортизона с повторным введением его тут же после аборта.

Лечение в период беременности. Необходимо продолжать систематическое лечение глюкокортикоидами: преднизолон, дополнительно назначается ДОКСА (дезоксикортикостерон ацетат-минералокортикоид). В первой половине беременности — преднизолон по 10—15 мг/сут. или дексаметазон 1—2 мг/сут. и ДОКСА по 5 мг внутримышечно через 2 дня, во второй половине — доза преднизолона уменьшается до 5 мг/сут. или дексаметазона до 0,5 мг/сут. и включается ДОКСА. Препарат ДОКСА назначается для улучшения электролитного обмена — задерживает в организме ионы натрия и повышает выделение калия. Доза гормональных препаратов подбирается под контролем 17-КС.

Дополнительно рекомендуется полноценное питание, поваренная соль до 10 мг (селедка), аскорбиновая кислота 1,0 мг в сутки, ограничивается прием солей калия.

Тактика ведения родов должна быть выжидательной.

- В родах — интенсивное обязательное обезболивание.
- Своевременная коррекция слабости родовой деятельности — профилактика затяжных родов.
- Профилактика кровотечения в 3-м и раннем послеродовом периодах. Кровопотеря должна быть минимальной или полностью возмещенной.
- Роды целесообразно вести через естественные родовые пути. Хирургическое родоразрешение — только по строгим показаниям.
- Оксигенация.
- Артериальное давление не должно быть ниже 100/70 мм рт.ст.
- Интенсивная терапия в родах стероидными гормонами. Гидрокортизон до 200—300 мг внутримышечно в общей сумме. В среднем 50 мг гидрокортизона, затем 5 мг ДОКСА; это лечение повторяется каждые 3—4 часа. В 1-м периоде родов внутривенно капельно 500 мл 5% раствора глюкозы, 0,9% хлористого калия + 1 мл 0,6% корглюкона + 5 мл кортина + 10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты. Лечение проводится под контролем АД. При падении АД повторяют введение ДОКСА.
- В послеродовом периоде лечение такое же, но интервал введения гидрокортизона и ДОКСА увеличивается с уменьшением дозы гидрокортизона и с переходом на прием внутрь. В послеоперационном периоде необходимы обезболивание и введение жидкостей. На 3—4-й день после родов гидрокортизон назначается по 50 мг через 8 ч и ДОКСА 5 мг один раз в сутки. На 5-е сутки — гидрокортизон 50 мг утром и преднизолон 10—15 мг. В дальнейшем больные переводятся на фиксированные дозы, применяемые ранее.

При передозировке стероидных гормонов возникают преходящая гипертензия, отечный синдром, диспептические явления.

Лечение проводится стероидными гормонами под контролем АД и данных уровня 17-КС.

При плановых операциях. За сутки до операции — гидрокортизон по 50 мг внутримышечно 3 раза в течение дня. В день операции — 75 мг внутримышечно гидрокортизона, по ходу операции внутривенно капельно 75-100 мг гидрокортизона в физиологическом растворе, гемотрансфузия.

Исход родов для плода. Дети могут родиться маленького роста, кушингоидного типа, возможны врожденные уродства, внутриутробная дистрофия плода. Здоровым рождается лишь 1 на 500 родов при этой патологии. Мертворождаемость — 3 случая на 100 родов, аномалия развития — в 2% случаев.

Для профилактики адреналиновой недостаточности плода (гипотония, недостаточность дыхательной функции) назначаются небольшие дозы гидрокортизона — по 5—10 мг внутримышечно первые

24 часа, вливание изотонического раствора натрия и глюкозы. В дальнейшем новорожденным не требуется специального лечения.

Беременность при гиперкортицизме

В период беременности у ряда женщин отмечаются нерезко выраженные признаки гиперкортицизма: стрии, гипертония, задержка жидкости. Эти изменения связывают с участием в стероидном обмене и надпочечников плода. Обычно у здоровых беременных эти явления после родов исчезают.

К патологии коры надпочечников с проявлением первичного гиперкортицизма относятся: опухоль коры надпочечников — кортикостерома или опухоли других органов, продуцирующих АКТГ-подобные вещества, вторичный гиперкортицизм функционального генеза вследствие нарушений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, кортикотропная аденома гипофиза — болезнь Иценко—Кушинга.

Тактика ведения беременности. Независимо от срока беременности при кортикостероме показаны удаление опухоли и прерывание беременности.

Во II триместре беременности в случае сохранения беременности у больных с кортикостеромой проводится лечение аспирином вплоть до родов (500 мг каждые 6 часов).

В III триместре рекомендуется срочное родоразрешение после подготовительной симптоматической терапии.

В родах — интенсивная глюкокортикоидная терапия.

Тактика ведения беременности у женщин, подвергшихся ранее тотальной адреналэктомии, заключается в назначении им кортикостероидной терапии, а в родах следует повышать их дозу и использовать парентеральное введение. Особенно необходимым считается подбор стероидов в 1-е сутки после родов.

После адреналэктомии (тотальной) к концу беременности и особенно в период родов возникает реальная угроза острой надпочечниковой недостаточности у больных. Однако считается, что к концу беременности потребность организма матери в кортикостероидах снижается за счет их выработки либо плацентой, либо надпочечниками плода.

Осложнения в период беременности:

1. Ухудшение течения основного заболевания, состояния внутриутробного плода и исхода беременности вследствие значительного повышения уровня 17-КС, 17-ОКС, некоторого увеличения прегнандиола, прегнантриола, снижения количества эстрогенов, особенно эстрогена.

2. Самопроизвольное прерывание беременности.

3. Раннее развитие тяжелых форм гестоза.

4. Внутриутробная асфиксия плода, дистрофия плода вследствие резкого снижения эстриола и развития гестоза.

Прерывать беременность следует в сроки до 3 мес. с применением усиленной стероидной терапии.

Тактика ведения родов. Тактика ведения родов должна быть выжидательной, важны адекватное обезболивание, снижение до минимума кровопотери в родах. Показания для кесарева сечения строго акушерские. Досрочное родоразрешение — по показаниям. Роды после двусторонней адреналэктомии на фоне адекватной заместительной терапии протекают так же, как у здоровых женщин. В послеродовом периоде — обычная кортикостероидная терапия под контролем уровня экскреции 17-КС. Период лактации может ухудшить течение основного заболевания.

Дети от матерей, страдавших адренкортицизмом, рождаются с признаками гипотрофии.

Беременность при вторичном гиперкортицизме - болезни Иценко-Кушинга

Беременность при болезни Иценко-Кушинга допустима только при *стойкой ремиссии процесса*. Данный вопрос решается при совместной консультации эндокринолога, специалиста по лучевой диагностике и акушера-гинеколога. В случае наступления беременности при активной стадии заболевания она должна быть обязательно прервана на ранних стадиях беременности.

Беременность у этих больных должна рассматриваться как фактор высокого риска для жизни матери и ребенка. При пролонгировании беременности должен быть контроль за общим состоянием, статусом, АД, массой тела, отеками, за показателями уровня гормонов надпочечников, содержания сахара в крови. В каждом триместре беременности необходима совместная консультация с эндокринологом для решения вопроса о возможности продолжения беременности и гормональной коррекции.

Рекомендуются диета с ограничением соли, углеводов, назначение витаминов, дифенина как противосудорожного препарата, снижающего функцию коры надпочечников (по 300 мг/сут. в течение 3 нед.).

Осложнения при беременности и в родах:

- 1) угроза прерывания беременности в ранние сроки;
- 2) преждевременные роды;
- 3) гестозы с проявлением в 26—28 нед. беременности;
- 4) артериальная гипертензия.

В родах: слабость родовой деятельности; преждевременное отхождение вод; тяжелые гестозы с высокой гипертензией; часто - необходимость оперативных вмешательств в родах; кровотечения в послеродовом и послеродовом периодах; острая надпочечниковая недостаточность в раннем послеродовом периоде. Последнее осложнение объясняется исключением плацентарных кортикостероидов. Кроме того, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы или крово-

излияния в мозг. Одним из осложнений является внутриутробная асфиксия плода. После родов — рецидив основного заболевания.

Тактика ведения родов:

- При консервативном ведении родов необходима своевременная стимуляция родов, при повышенном АД — виодрил, оказывающий выраженное спазмолитическое, гипотензивное и противосудорожное действие. При необходимости — управляемая гипотензия арфонадом или гигроний (0,05—0,1% раствор в 5% растворе глюкозы).
- Следить за сердцебиением плода.
- Своевременная диагностика преждевременной отслойки плаценты.
- Роды вести при развернутой операционной.

При выборе тактики ведения родов необходимо исходить из вышеперечисленных осложнений для матери и плода. *Осложнения для плода:*

1. При активной фазе заболевания дети рождаются кушингоидного типа, так как у внутриутробного плода происходит нарушение функции коры надпочечников, в частности недостаточность образования стероидных гормонов.

2. Развитие клиники сахарного диабета.

3. Рождение плода с глубокой недоношенностью (до 10% случаев).

4. Врожденная гипотрофия плода (до 18%).

5. Макросомия (до 20%) вследствие нарушения углеводного обмена у матери.

Дети, родившиеся у матерей с болезнью Иценко—Кушинга, нуждаются в длительном наблюдении.

При малой массе ребенка, низком уровне АД и повышенной экскреции с мочой 17-КС и 17-ОКС необходимо назначение глюкокортикоидов. В дальнейшем эти дети должны находиться на диспансерном учете у эндокринолога и невропатолога.

Таким образом, беременность у больных с заболеванием коры надпочечников (первичного или вторичного характера) должна рассматриваться как фактор высокого риска для жизни матери и ребенка.

Беременность при яичниковой и смешанной форме гиперандрогении

Наиболее частым осложнением при этой патологии является угроза прерывания беременности. По данным В.М.Сидельниковой (2002), эти осложнения наблюдаются в пределах до 36% случаев. Для подбора гормональной терапии необходимо определение уровня и динамики ХГ, ДЭА-С, 17-КС, Э₂ и Р. При выявлении гиперандрогении автор рекомендует назначение дексаметазона не более 0,5 мг, при низком уровне ХГ — поддерживающие дозы ХГ.

Назначение дюфастона или утрожестана показано при относительной гиперэстрогении, когда соотношение Э₂ и П больше 1,5.

Если соотношение в нормальных уровнях, то лечение можно не назначать. Гормональную терапию гестагенами автор рекомендует прекратить в 16 нед. беременности. При яичниковой форме гиперандрогении лечение дексаметазоном может быть прекращено после 16 нед., а при смешанной — после 35—36 нед.

При этих формах эндокринных нарушений в 30,8% случаев отмечена истмико-цервикальная недостаточность (Сидельникова В.М., 2002).

Далее мы представляем анализ клинических наблюдений по результатам проведения комплексной профилактики и лечения 3 групп беременных с нейроэндокринными нарушениями. В анамнезе этих женщин — поликистоз яичников (ПКЯ), гормональная стимуляция овуляции и галакторея-аменорея.

1. Беременные после лечения ПКЯ. Всего было 96 беременных после консервативной и хирургической коррекции ПКЯ, причем у 37 женщин ПКЯ оказался первичным — центрального генеза, у 10 — в сочетании со стертой формой аденогенитального синдрома, у 4 — с седловидной маткой, у 5 — истмико-цервикальная недостаточность. Необходимо отметить, что у 63 женщин после хирургической коррекции ПКЯ беременность наступила только после гормональной стимуляции овуляции. В этой группе беременных был высокий процент угрозы прерывания беременности (72,85%), особенно в I триместре (66,7%), и неоднократно — в 43,14% случаев.

Гестозы первой и второй половины беременности выявлены в 30—42% случаев, самопроизвольные выкидыши — в 22,41%, анемия беременных — в 1,65%. В родах — несвоевременное отхождение вод, слабость родовой деятельности (29,5%) и кровотечения в 3-м периоде родов.

Проведенная комплексная терапия способствовала сохранению беременности у 84,2% женщин; снижению частоты самопроизвольных выкидышей — в пределах до 11,42%, гестозы первой и второй половины беременности — до 14,6%. Значительно уменьшилось количество осложнений в родах: слабость родовой деятельности — до 5,5%; внутриутробная гипоксия плода — до 8,7% (в контроле — 12%); асфиксия новорожденных — до 8% (в контрольной группе - 12,6%).

Нами не отмечены случаи гипотрофии плода (в контрольной группе — 12%); anomalies развития плода (в контрольной группе - 3%), кровопотери в 3-м и раннем послеродовом периодах. Акушерские и оперативные вмешательства составили 7% (в контрольной группе — 22%).

Таким образом, комплексная терапия оказала благоприятное воздействие в период беременности и родов у женщин со значительными нейроэндокринными нарушениями.

2. Беременные после длительной стимуляции овуляции (46 женщин). Анализ течения беременности и родов у женщин после длительной гормональной стимуляции овуляции свидетельствовал о большом количестве (50%) самопроизвольных выкидышей в I триместре, поздних гестозах — в 22,2% случаев, угроз прерывания беременности в ранние ее сроки — в 27,7%, в поздние — в 22,2% случаев, анемии беременности — в 5,5%.

Необходимо отметить, что у этой группы женщин с самого начала беременности кольпоцитогрaмма была регрессивного типа с парабазальными клетками до 8%. Все это свидетельствовало о более выраженном нарушении У них гормонального статуса, что подтверждалось клиническим течением

беременности. После проведения комплексной профилактики и лечения число имевшихся осложнений в период беременности значительно уменьшилось. В частности, число самопроизвольных выкидышей уменьшилось более чем в 2 раза, составило 18% случаев, поздние гестозы — 11,4%, угроза прерывания беременности в ранние сроки беременности — до 12,4%, в поздние — до 6,2%, анемия беременных — до 2,1%.

Роды разрешились при 36—38-недельном сроке беременности в 72,2% случаев жизнеспособным плодом с массой 3200—3600 г; преждевременные роды были в 21,1% случаев, с массой плода 1700—2250 г. Кесарево сечение по акушерским показаниям проведено в 16,6% случаев. В родах были отмечены небольшой процент преждевременного отхождения вод, слабость родовой деятельности, у одной роженицы была преждевременная отслойка плаценты. У одного ребенка выявлена врожденная патология — ихтиозиформная эритродермия Брока.

Можно сделать вывод, что проведенная комплексная терапия в период беременности также привела к благоприятному исходу беременности и родов.

3. Беременные с гиперпролактинемией. Под нашим наблюдением (З.Ш.Гилязутдинова, РАМухаметшина, ФА.Сулейманова, ИАГилязутдинов) находились 82 женщины с бесплодием при наличии гиперпролактинемии различного генеза. В 73% случаев беременность наступила после лечения парлоделом и другими агонистами дофамина гиперпролактинемии функционального генеза, у 9 женщин с аденомой гипофиза (пролактинома) также наступлению беременности способствовало лечение парлоделом, а у одной из них — лучевая терапия.

С наступлением беременности они вновь в условиях стационара обследованы: МРТ, исследование уровня пролактина и других гормонов, консультация окулиста, специалиста по лучевой диагностике. Кольпоцитология характеризовалась умеренным типом, но с прогрессированием беременности выявились ладьевидные и цитолитические типы мазков. С учетом данных кольпоцитологии пациенткам во время беременности уменьшалась дозировка гормональных препаратов.

Исход беременности оказался следующим: у одной — самопроизвольный выкидыш при сроке беременности 14 нед., у остальных роды произошли в срок (у 5 женщин была аденома гипофиза; 1 пациентка — после лучевой терапии). Дети родились доношенными, с массой 3200—3600 г. Признаков плацентарной недостаточности во время беременности и родов у больных с аденомой гипофиза не выявлено.

На контрольных рентгенограммах черепа через 2—6 мес. после родов прогрессирования процесса не отмечено, продолжено лечение парлоделом.

Таким образом, анализ наших наблюдений за пациентками с различными формами нейроэндокринных синдромов и заболеваний в период беременности и родов свидетельствует о необходимости выделения их в группу высокого риска по невынашиванию беременности и другим осложнениям и индивидуальной тактики ведения беременности и родов.

При разработке метода комплексной патогенетической профилактики и лечения беременных, имевших в анамнезе серьезные нейроэндокринные нарушения, мы учли результаты воздействия фармакотерапии на состояние системы мать—плацента—плод и резко ограничили медикаментозную нагрузку на организм беременной и внутриутробного плода.

Тактика ведения беременности и родов при нейроэндокринных синдромах и заболеваниях имеет свои особенности и зависит от характера нейроэндокринных нарушений. Исходя из этого, мы предлагаем базисную и специальную комплексную патогенетическую профилактику и лечение возможных осложнений в период беременности и родов женщин данной категории.

Заболевания щитовидной железы и беременность

Одной из причин акушерских осложнений у беременных являются заболевания щитовидной железы. За последние годы отмечается существенный рост заболеваний щитовидной железы у беременных, и объясняется это недостаточным потреблением йода. Необходимо отметить, что вся территория России является йоддефицитной и эндемичной по зобу (Мурошко Л.Е. и др., 2003).

Во время беременности недостаточное поступление йода вызывает изменение функциональных параметров щитовидной железы как у матери, так и у плода (СИпоег Б., 1997). Известно, что беременные и кормящие матери имеют большой риск развития йоддефицитных расстройств, в частности формирования зоба и последующих изменений функции щитовидной железы.

По оценке ВОЗ, суточная потребность в йоде для беременных составляет 200—250 мкг, а реальное потребление йода на территории России не превышает 40—80 мкг в день.

Заболевания щитовидной железы развиваются в результате изменения биосинтеза тиреоидных гормонов, нарушений механизмов регуляции ее функции на уровне ЦНС, гипоталамуса, гипофиза, периферических регуляторных механизмов. Причиной нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов является недостаток или избыток поступления в организм йода, а при длительном приеме йодидов происходят изменения в щитовидной железе, подобные хроническому тиреоидиту или струме Хашимото.

Щитовидная железа секретирует 3 гормона: тироксин (T_4), трийодтиронин (T_3) и тиреокальцитонин (ТСТ), продуцирующийся С-клетками.

В период гестации могут встречаться следующие заболевания Щитовидной железы: гипотиреоз, диффузный токсический зоб, или тиреотоксическая аденома; диффузный нетоксический зоб, эндемический зоб, узловатый нетоксический зоб, базедова болезнь, тиреоидиты различного генеза, скрытый, «молчащий» тиреоидит, фиброзно-инвазивный тиреоидит Риделя.

В нашей монографии «Экстрагенитальная патология и беременность» (1998) имеется более подробное описание этих заболеваний, методов диагностики и лечения как во время беременности, так и небеременных. Поэтому в данном руководстве ограничимся кратким описанием наиболее часто встречающихся заболеваниях щитовидной железы и тактики ведения беременности и родов.

Во время беременности происходит увеличение размеров щитовидной железы, что связывают с двумя причинами. *Первая* — возникающий во время беременности йодный дефицит (Romano R. et al., 1991). Автор объясняет это тем, что часть запаса йода переходит через плаценту и расходуется на синтез тиреоидных гормонов плода. *Вторая* причина роста щитовидной железы у беременных связана со стимулирующим влиянием хорионического гонадотропина. Это положение объясняется повышением уровня свободного тироксина и трийодтиронина в период максимальной продукции ХГ (Voshivura M., 1990). Кроме увеличения размеров щитовидной железы в период беременности происходит усиление ее функциональной активности, в частности повышается общий тироксин под влиянием плацентарных эстрогенов. ТСТ увеличивается вдвое в I триместре беременности.

Следовательно, все эти морфологические и функциональные изменения щитовидной железы в период беременности могут способствовать ухудшению основного патологического процесса в ней и привести к ряду серьезных осложнений в период беременности и родов. Например, в этиологии невынашивания беременности значительное место отводится гипотиреозу. Усиление функции щитовидной железы может привести к прерыванию беременности, нарушению процессов имплантации плодного яйца и нормального процесса созревания плода (макросомия, гипотрофия), развитию гестоза и железодефицитной анемии.

Представляем тактику ведения беременности и родов при некоторых заболеваниях щитовидной железы.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ)

При планировании семьи у женщин с ДТЗ необходимо добиться устранения тиреотоксикоза и исключения из циркуляции в крови тиреостимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ) до наступления беременности, так как ТСИ вследствие трансплацентарного переноса могут оказать стимулирующее влияние на щитовидную железу плода с развитием врожденного тиреотоксикоза.

При наступлении беременности у больных с ДТЗ в I же триместре беременности необходимо решить вопрос о возможности сохранения беременности. Следует помнить, что продолжение беременности у этих больных ухудшает течение тиреотоксикоза. При этом ухудшается состояние сердечно-сосудистой системы и возникает возможность преэклампсии. В этих случаях ставится вопрос о прерывании беременности. При отказе женщины от прерывания беременности или возникновении ДТЗ во II или III триместрах беременности проводится лечение тиреостатическими препаратами — в основном для подготовки к операции, несмотря на возможность отрицательного воздействия на плод.

При ухудшении состояния или возникновении осложнений в период беременности (угроза прерывания, гестозы беременных и др.) женщины должны быть госпитализированы в стационар.

Лечение:

- соблюдение правильного режима работы и отдыха (покой по 12—14 ч в сутки);
- ранняя коррекция нарушений функций щитовидной железы;
- исключение психических травм, стрессов;
- пища должна быть богата витаминами;
- седативные средства (настой корня валерианы, пустырника, белласпон, микстура Кватера и др.);
- при проявлении тиреотоксикоза — резерпин в дозе 0,25 мг 2 раза в день в течение 10 дней или другие подобные препараты;
- витамины, содержащие йодиды;
- патогенетическая терапия; при легкой форме — препараты органического йода (дийодтирозин по 0,05 г 2 раза в день в течение 20 дней с перерывом в 10 дней; при средней тяжести - лечение в течение всей беременности, антиструмин по 1—2 табл. 2 раза в день с 10-дневным перерывом; дийодтирозин по 0,15—0,2 г/сут.).

При достижении эутиреоидного состояния необходимо сделать перерыв с целью предупреждения возникновения гипотиреоидного состояния и у матери, и у плода. Лечение препаратом прекращается за 2—3 нед. до родов.

Хирургическое лечение показано в случае отсутствия эффекта от консервативного лечения при средней тяжести заболевания и узловатом зобе. Операцию считают целесообразным проводить в начале II триместра беременности (от 16 до 25 нед.) с соответствующей подготовкой йодистыми препаратами, преднизолоном, витаминами.

В послеоперационном периоде используются методы, сохраняющие беременность. В последующем беременность протекает благополучно.

При выраженных формах заболевания и отказе беременной от хирургического лечения считается допустимым назначение мерказолила (меркаптоимизалол, титазол, тирозол) даже в ранние сроки беременности при контроле за уровнем тиреоидных гормонов.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что тиреотоксикоз с зобом или без него является *показанием для прерывания беременности* до 28-недельного срока. Тяжелые формы ДТЗ являются прямым указанием для прерывания беременности с учетом возможных осложнений для ребенка.

Противопоказано продолжение беременности, если больная лечилась метилурацилом. Препарат легко проникает через плацентарный барьер и вызывает у плода развитие коллоидного зоба и различные формы аномалии развития.

Родоразрешение больных с ДТЗ. Родоразрешение проводится на фоне эутиреоза, иначе возможно развитие тиреотоксического криза. Тактика — выжидательная. Контроль за сердечно-сосудистой системой (ЭКГ). Помнить о необходимости проведения кардиальной терапии.

Роды у этих больных протекают без особых осложнений. Характерным является быстрое течение родов (6—8 ч), что может вызвать асфиксию внутриутробного плода, травму родовых путей. Быстрые роды объясняются тем, что все обменные и окислительные процессы идут на высоком уровне. Возможны кровотечения в 3-м периоде и раннем послеродовом периоде вследствие нарушения в системе гемостаза. Поэтому до родов и в родах должна быть определена коагулограмма.

Ребенок переводится на искусственное вскармливание.

Для правильной ориентации в клинических проявлениях заболеваний щитовидной железы у новорожденных необходимо после рождения исследовать функциональное состояние щитовидной железы.

В послеродовом периоде у половины рожениц отмечаются гиполактация, обострение тиреотоксикоза в первые сутки после родов. Все это связывают с лактацией, и поэтому при этих ситуациях рекомендуется подавление лактации парлоделом и лечение больных мерказолином.

Гипотиреоз

Беременность при гипотиреозе наступает редко вследствие неблагоприятного влияния дефицита тиреоидных гормонов на репродуктивную функцию. Механизм этого процесса заключается в том, что при низком уровне тиреоидных гормонов по обратной связи повышается количество тиреотропного релизинг-гормона (тиреолиберин), который стимулирует не только ТТГ гипофиза, но и пролактин; и повышение его уровня подавляет функцию гонад с появлением клиники гиперпролактинемического гипогонадизма с различной степенью выраженности (гипо- и аменорея, лакторея).

Беременные при гипотиреозе относятся к группе высокого риска развития материнской и перинатальной патологии.

Различают первичный и вторичный гипотиреоз. При первичном — страдает ткань самой щитовидной железы. Вторичный гипотиреоз развивается вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной системы.

Жалобы больных при гипотиреозе: вялость, сонливость, ослабление памяти, сухость кожи, отечность век, выпадение волос, ломкость ногтей, упорные запоры.

Объективный статус: бледность кожных покровов, отечность подкожно-жировой клетчатки, медлительность в движении, замедленная речь, хриплый голос, брадикардия (52—60 уд/мин).

С прогрессированием беременности эти симптомы несколько уменьшаются вследствие перехода тиреоидных гормонов плода в материнский организм.

Осложнения в период беременности: поздний гестоз (отеки, ОПГ-гестозы, эклампсия), железodefицитная анемия беременных, или так называемая тиреоидная анемия, спонтанные выкидыши,

внутриутробная гибель плода (последние осложнения связаны с несостоятельностью плаценты). **Тактика ведения беременности:**

- При стойкой ремиссии легкой формы гипотиреоза беременность не противопоказана. При этом необходимо проводить лечение тиреоидином в индивидуально подобранной дозировке с учетом гормонального статуса щитовидной железы.
- При средней тяжести болезни показано прерывание беременности с последующим лечением.
- При врожденных формах гипотиреоза решение о продолжении беременности принимается самой беременной, так как есть большой риск рождения неполноценного ребенка. Если беременность наступает при первичном гипертиреозе на фоне заместительной терапии, то доза тиреоидина не должна меняться до конца беременности (Потин В.В. и др., 1989).
- При *микседеме* беременность *категорически противопоказана*.
- Госпитализация в стационар в I триместре для клинической оценки состояния больных, степени проявления гипотиреоза. Основанием для выписки из стационара является нормализация лабораторных показателей и клинических проявлений гипотиреоза.

В первой половине беременности рекомендуется назначение тиреоидина по 0,1 г 2 раза в день, трийодтироксина по 25 мкг 2 раза в день. Оба препарата назначаются вместе. *Во второй половине* беременности доза препарата уменьшается, так как в организм матери попадают гормоны плода. Следовательно, на фоне полного замещения недостаточной функции щитовидной железы должен быть контроль за уровнем тиреоидных гормонов в крови. Необходимо помнить, что во второй половине беременности возникают клинические симптомы гиперфункции щитовидной железы, которая проявляется прежде всего тахикардией, есть и другие симптомы.

Течение и тактика ведения родов. Характерными для рожениц с гипотиреозом являются слабость родовой деятельности, атония матки в 3-м и раннем послеродовом периодах. В связи с вышесказанными осложнениями важны следующие меры:

- своевременное выявление слабости родовой деятельности;
- стимуляция родов;
- профилактика атонии матки внутривенным введением сокращающих матку средств, начиная с конца 2-го периода родов;
- в послеродовом периоде лечение гиполактии тироксином.

Исход родов для плода при гипотиреозе у матери:

1. При компенсированном гипотиреозе у матери исход родов для плода благоприятный.

2. При выраженном гипотиреозе или недостаточной компенсации возможно рождение детей с гипотрофией, гидроцефалией, болезнью Дауна, тяжелой микседемой.

При первичном гипотиреозе аутоиммунного генеза или при гипотиреозе, развившемся после операции по поводу диффузно-токсического зоба, частым осложнением для плода является врожденная недостаточность щитовидной железы. При этом материнские аутоантитела могут проникать через плаценту от матери к плоду.

Мертворождаемость при гипотиреозе в 2 раза выше.

Диффузный нетоксический зоб - эутиреозидит (ДНЗ)

Нередко в период беременности наблюдается увеличение размеров эндемического и спорадического диффузного нетоксического зоба при нормальной функции щитовидной железы (Потин В.В. и др., 1994). При наличии увеличенной щитовидной железы до беременности у 1/3 женщин наблюдается дальнейшее увеличение объема железы на 20—130% от исходной величины. У этой группы женщин отмечается стойкое повышение соотношения Т3/Т4 и уровня тиреолиберина в крови, что свидетельствует о функциональной недостаточности щитовидной железы. Концентрация ТТГ возрастает, но не превышает нормы (Чобитько В.П., Солтун М.Н., 1994).

В местностях с дефицитом йода следует проводить индивидуальную йодную профилактику исходя из того, что потребность человека в йоде составляет 100—150 мкг в сутки (0,5 табл. антиструмина 2 раза в неделю).

Беременность и роды при ДНЗ протекают без особых осложнений. На плод отрицательных воздействий он не оказывает, иногда возможно некоторое напряжение адаптационных механизмов у новорожденных. В послеродовом периоде — небольшая гиполактия у матери.

Эндемический зоб

Для эндемического зоба характерна гиперплазия щитовидной железы либо увеличение ранее существовавшего зоба как компенсаторная реакция на йодную недостаточность. Однако гиперплазию щитовидной железы I степени рекомендуют отнести не к защитной функции организма, а к начальной стадии заболевания, так как при этой стадии имеются субклинические признаки, характерные для гипотиреоза.

Наличие эндемического зоба неблагоприятно влияет на показатели красной крови у беременных. У беременных с зобом отмечается более низкий уровень сывороточного железа.

Тактика ведения беременности. Беременность женщин с эндемическим зобом осложняется выкидышами, недонашиванием беременности, нефропатией, анемией, эклампсией в родах.

Лечение во время беременности: калий-йод, тиреоидин по 0,05—0,01 г через день или ежедневно, антиструмин и др. препараты с постепенным повышением их дозы.

Течение родов. Возможна слабость родовой деятельности, поэтому необходимы своевременная стимуляция родовой деятельности, профилактика атонии матки в 3-м и раннем послеродовом периоде.

Дети от таких матерей рождаются с малой массой и со сниженной реактивностью.

Узловатый нетоксический зоб

Узловатый нетоксический зоб характеризуется структурной гетерогенностью щитовидной железы, что считают *показанием* для хирургического лечения.

Клиника проявляется увеличением щитовидной железы при сохранении эутиреоидного состояния больных. Узловатый нетоксический зоб включает в себя ряд патологических процессов щитовидной железы: злокачественные опухоли, аденомы, кисты, ограниченные гиперплазии и др. Окончательный диагноз ставится после проведения клинико-инструментально-лабораторного исследования (анамнез, УЗИ, гормональный статус щитовидной железы, пункция, онкоцитология, тонкоигольчатая биопсия и др.).

Тактика ведения беременности и родов:

- Беременность допускается при исключении злокачественного процесса щитовидной железы.
- Во время беременности назначаются антиструмин по 1 табл. 2 раза в неделю в течение месяца и более (с учетом общего состояния), аскорбиновая кислота.
- В родах — наблюдение за родовой деятельностью, за состоянием роженицы и внутриутробного плода.

Показания для операции определяют индивидуально с учетом степени риска развития злокачественного процесса и во избежание сдавливания трахеи при 16—28-недельном сроке беременности. Операция проводится одновременно с терапией, сохраняющей беременность. В послеоперационном периоде назначаются субкомпенсирующие дозы тиреоидных препаратов.

Больным необходимо назначать максимально переносимые дозы тиреоидных препаратов. С учетом того, что эти дозы подавляют после родов лактацию, дополнительно назначается парлодел (2,5 мг 2—3 раза в сутки) в течение 5—10 дней.

Дети, рожденные от этих матерей, переводятся на искусственное вскармливание.

Базедова болезнь (болезнь Грейвса, экзофтальмический зоб, тиреотоксикоз)

В основе заболевания лежит гиперфункция увеличенной щитовидной железы с тяжелой клиникой тиреотоксикоза. Заболевание проявляется зобом, экзофтальмом, тахикардией. Одновременно развивается недостаточность функции коры надпочечников. При любом клиническом течении базедовой болезни беременность *противопоказана*.

Лечение:

- внутривенное введение глюкозы 40% — 20 мл с аскорбиновой кислотой;

- истощенным больным — инъекции инсулина в дозе 5—10 ЕД;
- препараты йода (раствор Луголя по 5—10 капель 2 раза в день);
- тразикор (оксипренолол от 0,02 до 0,08 г в сутки) как адреноблолирующее средство, снижающее сердечно-сосудистую недостаточность.

Исход для плода. У плода возможен неонатальный гипотиреоз вследствие перехода тироксина через плаценту.

Тиреоидиты

Во время беременности наиболее часто встречается аутоиммунный тиреоидит с наличием в крови антител к тиреоглобулину и микросомальному антигену (Потин В.В. и др., 1994). Лечение проводится тиреоидными гормонами. Во время беременности наблюдение за больными совместно с эндокринологом. Возможны гестозы второй половины беременности.

При проявлении гипертиреоидной фазы аутоиммунного тиреоидита проводится в основном симптоматическое лечение (ф-адреноблокаторы), в последующем, при развитии эутиреоидной фазы, оно дополняется тироксином.

Послеродовой тиреоидит. Встречается у 5—15% женщин после родов и сочетает ряд признаков аутоиммунного тиреоидита. Объективно — безболезненное уплотнение щитовидной железы, лимфоцитарная инфильтрация, наличие антитиреоидных антител в крови. Иногда послеродовой тиреоидит может проявиться через 1—2 мес. после родов симптомами тиреотоксикоза с последующим переходом в преходящую гипотиреоидную фазу. Послеродовой тиреоидит не требует лечения.

Тактика ведения беременных с заболеванием щитовидной железы в женской консультации. При гипер- и гипотиреозе необходимо решить вопрос о возможности беременности до ее наступления. Зачатие рекомендуется только при стойкой ремиссии заболевания в течение 2—3 лет. При заболевании средней тяжести больные должны предохраняться от беременности ВМС. При наступлении беременности — прерывание ее до 11—12-недельного срока. Осмотр беременных с болезнью щитовидной железы должен проводиться при участии акушера, эндокринолога или терапевта. При этом должен быть разрешен вопрос о возможности пролонгирования беременности. Диспансерное наблюдение эндокринологом (терапевтом) проводится 1 раз в месяц в первую половину беременности и каждые 2 недели - во вторую половину. При ухудшении состояния беременной — госпитализация в родильное отделение.

Л.Е.Мурашко и соавт. (2003) в связи со значительным дефицитом йода во время беременности рекомендуют профилактику этого дефицита и эндемического зоба назначением калия йодида по 200 мкг в сутки (препарат «Йодомарин»).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Гормональные пробы

Гормональные пробы проводятся для уточнения функционального состояния различных отделов репродуктивной системы и выяснения резервных возможностей гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, яичников и эндометрия, для выбора метода лечения в зависимости от ведущего звена патогенеза заболевания. Следует отметить, что гормональные пробы позволяют своевременно выявить противопоказания для гормональной терапии. Известно, что в 18—20% случаев гормональное лечение противопоказано при нарушениях репродуктивной системы. В эту группу заболеваний входят следующие: гормонально-активные опухоли яичников; органические заболевания гипофиза, мозга, коры надпочечников, щитовидной железы, поджелудочной железы, деструктивные изменения печени, почек. Также необходимо отметить, что гормональная терапия дает заместительный эффект только в 20—25% случаев, например при синдроме Шихана, посткастрационном синдроме, и является неэффективной при маточной форме аменореи. В этих случаях для установления диагноза и выбора метода лечения приходят на помощь гормональные пробы.

Особую ценность представляют гормональные пробы, которые позволяют проводить *дифференциальную диагностику* эндокринных нарушений, так как клиническая картина при разных заболеваниях может быть одинакова.

- Для дифференциальной диагностики *первичной аменореи* обязательным является проведение гормональных проб с прогестероном; эстрогенами и прогестероном; гонадотропинами и гонадолиберинами.
- При *симптомах вирилизации* показаны пробы с дексаметазоном и определение содержания в крови тестостерона до и после пробы.
- Дифференциальная диагностика *гиперпролактинемии* проводится по содержанию в крови пролактина; более информативны тесты с тиреолиберинем, церукалом, парлоделом (бромкриптином).
- При *опухолевых заболеваниях* гипофиза для определения генеза заболевания проводят пробу с дексаметазоном, а при

нормальной концентрации в крови кортизола — пробу с кортикотропином.

- При *гипогонадотропной аменорее* показано применение дифференциально-диагностических проб с прогестероном и люлиберинном (положительная).
- При *синдроме истощения яичников* имеют ценность пробы с прогестероном, гонадотропинами и гонадолиберинами (отсутствие реакции на их введение указывает на необратимые изменения в яичниках и эндометрии).
- При *синдроме рефрактерных яичников* проводятся гормональные пробы с кломифеном, гонадотропинами и гонадолиберинами - при этом синдроме они отрицательные; с прогестероном — положительная.

Различают следующие пробы: на стимуляцию; на подавление; оказывающие избирательное действие.

I. Пробы на стимуляцию (прямые):

- 1) гестагенная;
- 2) эстрогенная;
- 3) эстроген-прогестероновая;
- 4) комбинированная (эстроген-гестагенная);
- 5) с ХГ;
- 6) с ФСГ;
- 7) комбинированная (ФСГ и ХГ);
- 8) кломифеновый тест;
- 9) с гипоталамическим РГ;

10) с АКТГ;

- 11) с тиреоидными гормонами (ТТГ);
- 12) с эстроген-гестагенными препаратами;
- 13) с метаклопрамидом;
- 14) с человеческим менопаузальным гонадотропином.

II. Пробы на подавление функции яичников (обратные):

- 1) кортизоновая;
- 2) прогестероновая;
- 3) с комбинированными эстроген-гестагенными препаратами;
- 4) комбинированная с эстроген-гестагенными препаратами и глюкокортикоидами;
- 5) с парлоделом.

III. Пробы на избирательное действие гормонов:

- 1) с АКТГ;
- 2) с ХГ;
- 3) с эстроген-гестагенными препаратами и АКТГ;
- 4) комбинированная с преднизолоном и ХГ.

Функциональные пробы; основаны на учете специфических реакций, которые они вызывают в организме. Гормоны, вводимые в организм, обладают теми же свойствами, что и вырабатываемые в организме. Гормоны периферических эндокринных желез и их

синтетические аналоги оказывают специфическое воздействие на определенные органы, блокируют выделение соответствующих тропных гормонов гипофиза.

Гипофизарные гормоны избирательно воздействуют на определенные клетки периферических эндокринных желез, стимулируя выработку необходимых гормонов.

Гормональные пробы на стимуляцию (прямые)

Они помогают выяснить, связана ли недостаточность функции периферических органов или эндокринной железы с поражением самого органа или с недостаточностью гормональной стимуляции. Если же введение стимулирующего гормона вызывает реакцию периферического органа или железы, усиливая его деятельность, то заболевание имеет центральный генез.

Если реакция отсутствует (т.е. ввели гормон, а ответа нет), то имеет место поражение самого органа или железы.

1. Прогестероновая проба. Цель проведения:

- для дифференциальной диагностики маточной и яичниковой форм аменореи;
- для выяснения эстрогенной активности яичников при всех формах аменореи любой этиологии.

Проба основана на том, что прогестерон вызывает секреторную трансформацию эндометрия с последующим менструальноподобным кровотечением, когда эндометрий достаточно подготовлен эстрогенами и имеет достаточную чувствительность к гестагенам.

Методика. Вводится 1,0 мл 1% раствора прогестерона внутримышечно ежедневно в течение 6 дней или 2,5% раствор через день, или 12,5% раствор оксипрогестерона капроната 2,0 мл однократно (кровотечение через 8 дней), или дюфастон по 1 табл. (10 мг) внутрь 2 раза в день — 6—7 дней. После отмены препарата должна появиться менструальноподобная реакция на 2—3—4-й день.

Положительная проба позволяет исключить маточный генез аменореи, что свидетельствует о достаточной эстрогенной активности яичников и указывает на несостоятельность желтого тела. Однако эта проба не позволяет уточнить причину несостоятельности яичников, т.е. связана ли она с самими яичниками либо обусловлена отсутствием стимуляции их гипофизом. *Отрицательная* проба может быть при выраженной эстрогенной недостаточности или при маточной форме аменореи.

2. Эстрогенная проба (самостоятельно редко применяется) направлена на активизацию рецептивности эндометрия.

Методика. Вводится 1—2 мл 0,1% раствора эстрадиола (бензоат) внутримышечно, или этинил-эстрадиол по 0,05 г 1-2 раза в день, или другие эстрогенные препараты в течение 20 дней. Проба считается *положительной* при появлении кровянистых выделений не позднее 8—10-го дня после отмены препарата.

3. **Эстроген-прогестероновая проба.** Цель — дифференциация маточной, гипоталамо-гипофизарной и яичниковой форм аменореи.

Методика. Вводятся эстрогенные гормоны начиная с любого дня (так как аменорея) в течение 14 дней в тех же дозировках, что и при эстрогенной пробе. Для оценки проводятся наблюдения за тестами функциональной диагностики.

После появления феномена «зрачка», «кристаллизации» шеечной слизи, увеличения КПИ до 60-70%, цервикального числа (ЦЧ) не менее 9 баллов назначается 1% раствор прогестерона (либо дюфастон) по 10—20 мг ежедневно, в течение 6 дней.

Положительная проба — появление менструальноподобной реакции, что указывает на отсутствие маточной формы аменореи и свидетельствует о первичной или вторичной (гипоталамо-гипофизарной) яичниковой недостаточности. *Отрицательная проба*, т.е. отсутствие менструальноподобной реакции, указывает на маточную форму аменореи (атрофия эндометрия, внутриматочные синехии, пороки развития матки и др. поражения). В этом случае для подтверждения диагноза далее проводятся зондирование, диагностическое выскабливание и др. дополнительные методы исследования.

4. **Комбинированная эстроген-гестагенная проба** проводится с целью выяснения реактивной способности эндометрия.

Препараты вводятся 1:10 (эстроген : гестаген) в одном шприце: 2 мг эстрадиол пропионата + 20 мг прогестерона. Ответная реакция должна быть в течение 6 дней.

При *положительной* реакции эндометрий реагирует.

Оценка пробы: см. выше.

5. **Проба с ХГ.** Данная проба преследует две цели:

- выяснить, является ли ановуляторный цикл первичным яичниковым или он связан с недостаточностью ЛГ гипофиза;
- относительная недостаточность функции желтого тела зависит от яичников или от гипофиза.

Проба основана на способности ХГ стимулировать активность выработки половых гормонов и позволяет исключить центральный генез заболевания, вызывающий снижение эстрогенной активности яичников.

Методика. Вводится ХГ по 1000-2000 ЕД внутримышечно ежедневно в течение 4—5 дней. При наличии регулярной менструации пробу начинают с 11—12-го дня цикла; при аменорее, опсоменорее — в любой день.

При *положительной* пробе повышается базальная температура на 0,4—0,7°C, появляется «прогестероновый» тип влажалищного мазка, исчезает феномен «кристаллизации» шеечной слизи, а также появляются менструальноподобные кровотечения через 10—14 дней после отмены препарата. Положительная проба указывает на недостаточность секреции ЛГ гипофизом и нормальную чувствительность яичников к ХГ, а появление кровотечения — на нормальное

состояние эндометрия. *Отрицательная* проба указывает на первичное поражение яичников вследствие понижения чувствительности яичников к ЛГ и снижения эстрогенной активности.

6. Проба с ФСГ способствует выяснению причины несостоятельности яичников (т.е. имеет ли место первичное их поражение, либо отсутствует гипофизарная стимуляция яичников). Проба проводится при аменореях в тех случаях, когда наблюдается снижение или отсутствие выработки эстрогенов яичниками. Для этого исследуются показатели эстрогенов или проводятся тесты функциональной диагностики. Данная проба позволяет выяснить, имеется ли первичное поражение яичников (за счет дисгенезии гонад, гипоплазии яичников и т.д.) или отсутствует гипофизарная стимуляция яичников (гипофизарный гипогонадизм и т.д.).

Методика. Вводится препарат ФСГ — пергонал-500 по 500—1000 ЕД в течение 10 дней внутримышечно ежедневно.

При *положительной* пробе происходит увеличение КПИ до 60—70%, появляются феномен «кристаллизации» шеечной слизи, симптом «зрачка» и растяжение слизи до 12—15 см либо увеличение показателей эстрадиола в крови, что свидетельствует об аменорее гипофизарного характера (вторичная недостаточность яичников). *Отрицательная* проба указывает на аменорею первичного происхождения.

7. Комбинированная проба с ФСГ и ХГ. Эта проба направлена на выявление общей гипофизарной недостаточности при аменорее для определения реакции яичников на стимуляцию гипофизарными гормонами.

Предлагается два варианта проведения этой пробы:

- 1) вводится препарат ФСГ в течение 4—5 дней, далее препарат ХГ в течение 4—5 дней;
- 2) вводится препарат ФСГ на 1-й, 4-й, 8-й день, далее препарат ХГ на 12-й, 14-й, 16-й день.

Положительная проба — наступление овуляции, развитие желтого тела, менструация, что указывают на общую гипофизарную недостаточность. *Отрицательная* проба свидетельствует о яичниковом генезе аменореи.

8. Кломифеновый тест. Будучи антиэстрогеном с частичным эстрогеновым эффектом, кломифен имеет три точки приложения: стимуляция секреции ЛГ РГ в гипоталамусе, прямое стимулирующее влияние на все гонадотропные клетки передней доли гипофиза и, наконец, яичники.

Кломифеновый тест служит для исследования нарушений нормогонадотропных и гипогонадотропных циклов, позволяет проверить гипоталамический резерв, прерывая обратную связь между эстрогенами и гонадотропинами.

В 1-м цикле, после положительного результата гестагенового теста, назначают кломифен по 50 мг в день с 5-го по 9-й день менструального цикла. Если это не провоцирует овуляцию, то дозу кломифена увеличивают до 100 мг в день во время 2-го и 3-го циклов.

Результат считается *положительным*, если 1-й, 2-й или 3-й цикл завершается менструацией. При этом подъем базальной температуры должен оставаться стабильным в течение, по крайней мере, 12 дней, а уровень прогестерона на 6-й и 12-й дни после овуляции — в пределах уровня нормальной секреторной фазы фертильной женщины.

9. Проба с гипоталамическим РГ направлена на уточнение генеза аменореи (гипофизарный или гипоталамический?).

Методика 1. Применяют синтетический РГ-ЛГ — 100 мкг внутривенно 1 или 2 раза с интервалом в 10 дней. Результат проверяется так же, как и при пробе с ХГ. *Положительная* проба указывает на поражение гипоталамуса, *отрицательная* — на аменорею гипофизарного происхождения.

Методика 2. Перед началом пробы — забор образца сыворотки крови. После этого вводится внутривенно болюсно 25 мкг РГ-ЛГ. Концентрацию ЛГ в сыворотке определяют через 25 мин, а концентрацию ФСГ — через 45 мин. Если подъем ЛГ превышает 100 нг/мл, то у больной нормальный (взрослый) тип реагирования. Это означает, что секреция ЛГ характеризуется нормальным физиологическим поведением, как это происходит при преовуляторном пике ЛГ в ответ на повышение эстрадиола.

Резервная способность гипофиза тем не менее редуцирована, если коэффициент ФСГ/ЛГ явно смещен в сторону ФСГ. Это пубертатный тип реагирования, и, следовательно, более тяжелое и прогностически неблагоприятное нарушение обнаруживается, когда ЛГ повышается менее чем на 50 нг/мл.

10. Проба с АКТГ направлена на выяснение надпочечниковой недостаточности (первичной) или вторичной (гипофизарной).

Методика. Предварительно определяется исходный уровень экскреции 17-КС. АКТГ вводится по 25—40 ЕД внутримышечно в течение 2 дней, или АКТГ-цинк фосфат (продолгованный препарат) однократно 40 ЕД, или 25—40 ЕД в 500 мл физраствора внутривенно капельно в течение 4—5 ч однократно. Через 24 или 48 ч проверяются показатели экскреции 17-КС.

Положительная проба указывает на гипофизарный генез заболевания, при этом после 1-го дня пробы экскреция 17-КС увеличивается в 2 раза с последующим возрастанием на 2-й день. *Отрицательная* проба свидетельствует о первичной недостаточности функции коры надпочечников. При этом отсутствует повышение уровня 17-КС.

11. Проба с ТТГ направлена на выяснение генеза гипотиреоза и основана на повышении функциональной активности щитовидной железы после введения ТТГ, что устанавливается по степени поглощения радиоактивного йода.

Методика. После определения исходного показателя поглощения радиоактивного йода вводится ТТГ внутримышечно по 4 ЕД в течение 2 дней. При *положительной* пробе происходит увеличение поглощения йода на 100%, что подтверждает центральный генез гипотиреоза.

При этом нарушение функции щитовидной железы рассматривается как вторичное. При *отрицательной* пробе выявляется отсутствие или незначительное повышение поглощения радиоактивного йода, что свидетельствует о первичном поражении щитовидной железы.

Данная проба должна проводиться при участии эндокринологов.

12. Проба с комбинированными эстроген-гестагенными препаратами (КОК) назначается при отрицательном гестагеновом тесте. Применяется один из оральных контрацептивов в течение 21 дня. Если после отмены развивается кровотечение, то результат *положительный* (страдает фолликулиновая фаза цикла). *Отрицательный* результат говорит о глубоком угнетении эндометрия.

13. Проба с метаклопрамидом (церукалом). Цель — выяснение генеза гиперпролактинемии [опухолевый или гипоталамический (функциональный)?]. Проба основана на том, что метаклопрамид является антагонистом дофамина.

Методика. 10 мг препарата вводится внутривенно, и через 1—3 ч определяется уровень пролактина в крови. У здоровых уровень ПРЛ в крови повышается в 7—10 и более раз; при пролактиноме — практически не изменяется; при функциональной гиперпролактинемии — ослабленная реакция.

14. Тест стимуляции человеческим менопаузальным гонадотропином (МГЧ). Служит для исследования функционального состояния яичников. МГЧ вводят внутримышечно ежедневно по 150 ЕД в течение 10 дней, производится измерение эстрадиола. Явное увеличение уровня эстрадиола выше 200 пг/мл является индикатором нормальной реакции яичников на гонадотропины. О функциональном состоянии яичников также можно судить по тестам функциональной диагностики (выраженный симптом «зрачка» и др.).

Гормональные пробы на подавление функции яичников (обратные)

Эти пробы позволяют выяснить, связана ли дисфункция периферических эндокринных желез с заболеваниями самой железы или избыточной стимуляцией со стороны гипофиза.

Для подавления тропной функции гипофиза вводится соответствующий гормон. Если после введения препарата секреция железы снижается, то это указывает на гипофизарную гиперстимуляцию; если не изменяется — заболевание имеет периферический генез.

1. Кортизоновая (преднизолоновая, дексаметазоновая) *проба* проводится с целью выяснения генеза гиперандрогении и дифференциальной диагностики гиперплазии и опухоли коры надпочечников. Проба основана на том, что при введении глюкокортикоидов происходит торможение выделения АКТГ гипофизом, что приводит к снижению продукции корой надпочечников гормонов (андрогенов).

Методика. Необходимо определить исходный уровень экскреции 17-КС, ДЭА. Кортизон назначается по 100 мг (в 4 приема) в день, или

преднизолон по 20 мг (в 4 приема) в день в течение 5 дней, или дексаметазон по 4 мг (по 0,5 мг через каждые 6 часов) в течение 2 дней. Далее проводится контроль уровня 17-КС в суточной моче. При *положительной* пробе происходит снижение экскреции 17-КС на 50% и более и ДЭА на 80—90%, что является фактором, подтверждающим функциональные нарушения коры надпочечников (гиперплазия), наблюдаемых при синдроме АТС. При отрицательной пробе происходит незначительное снижение уровня экскреции 17-КС или отсутствие изменений исходных величин, что может быть обусловлено опухолью яичников (андробластома) или коры надпочечников (адренобластома), так как при этих процессах гиперандрогения имеет самостоятельное происхождение и не подчиняется действию АКТГ гипофиза.

2. Прогестероновая проба. Цель: *та же*. При этой пробе происходит подавление секреции ЛГ гипофизом вторично, что приводит к понижению андрогенной активности яичников, так как секреция яичниковых андрогенов контролируется ЛГ.

Методика. Определяется исходная экскреция 17-КС. Вводится раствор прогестерона по 10 мг внутримышечно в течение 6—8 дней (или оксипрогестерона капронат—1 раз 120 мг, 12,5%—1,0 однократно).

При *положительной* пробе уровень экскреции 17-КС уменьшается на 50% и более, что указывает на гиперандрогению яичникового происхождения, при *отрицательной* — происходит незначительное снижение уровня 17-КС, что свидетельствует о надпочечниковом генезе гиперандрогении.

3. Проба с комбинированными эстроген-гестагенными препаратами. Цель: *та же*. Проба основана на тормозящем влиянии этих препаратов на гонадотропную функцию гипофиза с последующим по давлением андрогенпродуцирующей функции яичников.

Методика. Необходимо определить исходный уровень 17-КС. Назначается один из комбинированных эстроген-гестагенных препаратов по 2 табл. в день в течение 10 дней. Далее определяется уровень 17-КС. При положительной пробе происходит снижение экскреции 17-КС на 50% и более, что подтверждает яичниковый генез гиперандрогении. При отрицательной пробе экскреция 17-КС не изменяется, что свидетельствует о надпочечниковом генезе гиперандрогении.

4. Комбинированная проба с эстроген-гестагенными препаратами и глюкокортикоидами. Целью этой пробы является выяснение генеза гиперандрогении (яичниковый или надпочечниковый?). Преимуществом этих проб является сокращение времени обследования.

Методика. Цель — определить исходный уровень экскреции 17-КС. Вначале назначается эстроген-гестагенный препарат по 2 табл. в течение 10 дней, затем определяется уровень 17-КС, далее одновременно с ним вводится преднизолон по 20 мг (в 4 приема) в течение 5 дней или дексаметазон по 2 мг (в 4 приема) в течение 2 дней. Исследуется уровень 17-КС в конце пробы.

При *яичниковом генезе* гиперандрогении после окончания приема эстроген-гестагенных препаратов уровень 17-КС снижается более чем на 50%; после совместного применения препаратов происходит дополнительное небольшое снижение уровня 17-КС, а при *надпочечниковом генезе* — незначительное снижение 17-КС после приема эстроген-гестагенных препаратов и выраженное снижение после совместного применения. В случае *сочетанного генеза*, т.е. при заинтересованности яичников и надпочечников, происходит выраженное снижение показателей 17-КС после приема эстроген-гестагенных препаратов и дальнейшее снижение 17-КС при совместном приеме препаратов.

5. *Проба с парлоделом*. Цель — дифференциальная диагностика гиперпролактинемии (опухолевого или функционального генеза?). Основана на том, что парлодел является рецепторным агонистом дофамина, тормозит секрецию пролактина.

Методика. Назначается 2,5—5,0 г препарата однократно (утром натощак), в последующем в течение первых 2—4 часов исследуется уровень пролактина в крови.

Реакция при опухолях гипофиза (пролактиноме) отсутствует.

При функциональной гиперпролактинемии происходит снижение уровня пролактина почти вдвое по сравнению с исходным.

Пробы на избирательное действие гормонов

Применяются при дисфункции периферических эндокринных желез с целью определения патологии соответствующей железы. Если введение одного из тропных гормонов усиливает дисфункцию, то заболевание связано с поражением той железы, которая стимулируется этим тропным гормоном.

1. *Проба с АКТГ* проводится при невысоком уровне 17-КС с целью выяснения генеза заболевания. Предварительно определяется исходный уровень 17-КС.

Методика. Вводится АКТГ 40 ЕД внутримышечно однократно. *Положительная* проба (резкое увеличение 17-КС) указывает на заболевание коры надпочечников (при синдроме АТС), *отрицательная* (незначительное увеличение уровня 17-КС) — на яичниковый генез гиперандрогении.

2. *Проба с ХГ* основана на непосредственной стимуляции андрогенпродуцирующей функции яичников. Цель — определить исходный уровень экскреции 17-КС.

Методика. Вводится препарат ХГ по 1500—2000 ЕД внутримышечно в течение 4—5 дней. При *положительной* пробе, т.е. резком подъеме 17-КС на 50% и более, имеет место яичниковый генез гиперандрогении; *отрицательная* проба (отсутствие изменений уровня 17-КС) позволяет предположить надпочечниковый генез заболевания.

3. *Комбинированная проба* с эстроген-гестагенными препаратами и АКТГ. Цель — определить исходный уровень 17-КС.

Методика. Назначается эстроген-гестагенный препарат по 2 табл. в течение 10 дней, далее определяется уровень 17-КС, затем одновременно вводится АКТГ по 25—40 ЕД в течение 3 дней. При *яичниковом генезе* после приема эстроген-гестагенного препарата происходит снижение 17-КС на 50% и более, после добавления АКТГ — увеличение 17-КС в 2 раза. При *надпочечниковой гиперандрогении* после приема эстроген-гестагенного препарата уровень 17-КС снижается незначительно, после дополнительного введения АКТГ резко возрастает.

4. Комбинированная проба с глюкокортикоидами и ХГ. Цель — определить исходный уровень 17-КС.

Методика. Вводится преднизолон по 20 мг (в 4 приема) в течение 5 дней или дексаметазон по 2 мг (в 4 приема) в течение 2 дней, затем одновременно назначается препарат ХГ 1500—2000 ЕД внутримышечно в течение 3 дней.

При яичниковой гиперандрогении после приема глюкокортикоидов происходит незначительное снижение или отсутствие изменений экскреции 17-КС и заметное увеличение после добавления ХГ.

При надпочечниковом генезе после приема глюкокортикоидов отмечается снижение уровня 17-КС более чем на 50% и отсутствует заметное изменение после добавления ХГ.

Необходимо отметить, что оценка результатов гормональных проб должна обязательно сочетаться с другими дополнительными методами исследования и клиническими данными больной. Вышеизложенные гормональные пробы - это тесты, дополняющие обследование пациентки.

Приложение 2

Тесты функциональной диагностики

К тестам функциональной диагностики относятся:

- измерение базальной температуры;
- исследование цервикального секрета;
- гистологическое исследование эндометрия;
- кольпоцитология;
- прогестероновый индекс.

Базальная температура является простым информативным показателем произошедшей овуляции. Измерять можно оральную, вагинальную, ректальную температуру; однако, учитывая, что ректальная температура является более постоянной, оценивать рекомендуется именно ее. Базальную температуру измеряют ежедневно утром (после 6-часового и более длительного сна), в одно и то же время, в течение 5—8 мин, не вставая с постели, до опорожнения мочевого пузыря, кишечника, до принятия пищи, воды, до коитуса.

Van de Velde (1904) впервые связал изменения базальной температуры с овуляцией и влиянием желтого тела на этот процесс. При нормальной функции желтого тела продолжительность лютеиновой фазы составляет 12-14 дней с перепадом температуры между

фазами на 0,6—0,8°C. Все это является отражением термического эффекта прогестерона на терморегулирующий центр гипоталамуса (Хейфец С.Н., 1983; Сафарян Г.Н., 1985).

При овуляторном менструальном цикле кривая базальной температуры имеет двухфазный характер: ровный, не превышающий 37°C, уровень температуры в первой половине цикла; с началом фазы желтого тела — подъем температуры до 37°C и выше (в течение 12 дней). Во время менструации базальная температура понижается.

При чтении кривой базальной температуры необходимо учитывать артериальное давление и температуру тела пациентки. При гипотонии имеет место небольшая гипотермия, поэтому уровень базальной температуры не достигает отметки 37°C, сохраняя при этом двухфазность. Такой тип кривой следует расценивать как вариант нормы.

Для фиксации графика уровня базальной температуры пациенткам рекомендуется использовать тетрадь в клетку (1 клетка — 0,1°). Менограмма (уровень кровопотери) заполняется параллельно.

Существует несколько вариантов овуляторного подъема кривой нормальной базальной температуры в течение менструального цикла:

- быстрый (в течение 1 дня);
- медленный (в течение 5—6 дней);
- ступенеобразный.

По температурной кривой судить можно только о действии гестагенов.

Цервикальное число отражает эстрогенную насыщенность организма. Оценивается по шкале Инслера в баллах.

Критерии оценки цервикального числа:

- количество слизи;
- длина цервикальной нити;
- симптом «листа папоротника»;
- симптом «зрачка».

Симптом растяжения шеечной слизи (длина цервикальной нити) достигает максимума в дни овуляции и составляет 12-15 см. Это обусловлено образованием в слизи длинных параллельных нитей, скользящих друг по другу. Такое параллельное расположение нитей и физико-химические изменения слизи при овуляции обеспечивают транспорт спермы.

Феномен «листа папоротника» позволяет уточнить эстрогенную насыщенность организма, а также наличие овуляции. Под воздействием эстрогенных и гестагенных гормонов меняются физические свойства цервикальной слизи.

Папаниколау в 1945 г. описал кристаллизацию высушенного на воздухе секрета из цервикального канала, назвав ее феноменом арборизации. Ридберг назвал этот феномен образованием «листа папоротника».

Техника правильного приготовления препарата слизи очень проста: во влагалище вводится зеркало и обнажается шейка матки. В канал шейки на глубину 0,5 см вводится закрытый анатомический

пинцет. Пинцет слегка раскрывается, чтобы захватить немного слизи, затем закрывается и выводится. Раскрыв бранши пинцета, полоской наносят слизь на сухое предметное стекло и подсушивают на воздухе в течение 40 мин, далее оценивают результат под малым увеличением микроскопа. За цикл необходимо получить 5-8 препаратов, строго обозначив их порядок.

Считается, что образование кристаллов зависит от взаимодействия хлористого натрия с полисахаридами, коллоидами и муцином.

С 1-го по 5-й день менструального цикла препараты имеют аморфный вид, кристаллы не образуются. С 6—8-го дня начинается кристаллизация: сначала отдельные кристаллы, стебли, небольшие участки «папоротника». На 10-й день кристаллизация уже заметна четко. К моменту овуляции — максимальная выраженность фигуры из кристаллов.

Через 24 ч после овуляции происходит фрагментация, и к расцвету желтого тела (на 21—22-й день) мазок вновь приобретает аморфный вид.

Феномен «зрачка» отражает изменения секреции шейечной слизи в зависимости от степени эстрогенной насыщенности организма. При нормальном менструальном цикле на 8-9-е дни наружное отверстие шейечного канала расширяется и в нем появляется стекловидная прозрачная слизь, напоминающая зрачок глаза. В последующие дни происходит зияние наружного маточного зева шейечного канала и увеличивается количество слизи. К моменту овуляции (14-й день менструального цикла) диаметр наружного отверстия шейки матки достигает 1/4—1/3 см. Симптом «зрачка» исчезает на 20—24-е дни цикла.

Оценка результатов цервикального числа производится по баллам (от 0 до 3) (см. табл. ниже).

Подсчет цервикального числа, в баллах

Критерий оценки цервикального числа	Характеристика	Количество баллов
1	2	3
Количество слизи (измеряется с помощью туберкулинового шприца)	0 мл	0
	0,1 мл	1
	0,2 мл	2
	0,3 мл и более	3
Вязкость слизи	Чистая, липкая	0
	Вязкая	1
	Маловязкая	2
	Водянистая	3
	Нет кристаллизации	0
Кристаллизация слизи	Атипично расположенный «папоротник»	1
	Первичные и вторичные «ветви папоротника»	2

Продолжение таблицы

1	2	3
Растяжимость слизи	Третичные и четвертичные «ветви папоротника»	3
	1—4 см	0
	5-8 см	1
	9 см и более	2
		3

Тип реакции	Количество баллов	Оценка эстрогеновой насыщенности
Отрицательный	0-3	Глубокий эстрогеновый дефицит
Незначительный	4-6	Выраженная гипозэстрогения
Умеренный	7-9	Умеренная гипозэстрогения
Выраженный	10-12	Максимальная эстрогеновая насыщенность

Тип цервикальной реакции можно установить на основании цервикального числа (см. табл. выше).

Гистологическое исследование соскоба эндометрия (является весьма точным методом) позволяет судить о функциональном состоянии яичников.

При ненарушенном ритме менструаций диагностическое выскабливание производят за 2—4 дня до очередной менструации; при ациклических кровотечениях — во время кровотечения; при подозрении на сопутствующий эндометрит — **не** позднее 2—3 дней до начала менструации, так как появление мелкоклеточной и лейкоцитарной инфильтрации в дни, предшествующие десквамации эндометрия, могут симулировать картину эндометрита. Данные изменения всегда сопровождают десквамацию эндометрия при кровотечении.

Секреторный эндометрий, удаленный при выскабливании матки за 2—3 дня до начала менструации (с точностью до 92%), указывает на произошедшую овуляцию.

Для достоверной гистологической диагностики состояния эндометрия необходимо удалять весь функциональный слой. У больных с гиперпластическими процессами или атипией эндометрия недопустимо частичное выскабливание как проведение контроля за эффективностью гормональной терапии.

При подозрении на полипы, миоматозные субмукозные узлы выскабливание рекомендуется производить под визуальным гистероскопическим контролем.

Гистоструктура эндометрия у женщин с овуляторным циклом четко соответствует дню менструального цикла.

Дополнительно рекомендуется сопоставить данные гистологического исследования эндометрия во 2-й фазе цикла с показателями уровня прогестерона. В 50% случаев при несостоятельности 2-й фазы цикла происходит отставание секреторной трансформации эндометрия с одновременным снижением уровня прогестерона.

Кольпоцитология («гормональное зеркало») — цитологический метод исследования влагалищного содержимого. Изучается для

Изменения в эпителии и строме эндометрия в течение овуляторного менструального цикла

Фаза цикла	Дни цикла	Железы эндометрия	Строма эндометрия
Ранняя пролиферация	7...5	Прямые с маленьким круглым поперечным сечением, ядра расположены базально, митозы отдельные	Веретенообразные клетки с относительно большим ядром, митозы редки
Средняя пролиферация	10...5	Удлиненные с небольшой извитостью; ядра псевдостратифицированы, в некоторых из них содержатся мелкие ядрышки; множественные митозы	Строма разрыхлена, отечна, множественные митозы
Поздняя пролиферация	11...0	Значительно извитые, просвет широкий; ядра расположены на различных уровнях, увеличены, овальной формы	Отек уменьшается, ядра клеток более крупные, число митозов уменьшается
Ранняя секреция	2...4	Просвет широкий, ядра расположены базально, субнуклеарные вакуоли проникают в ядра, исчезают митозы	Относительно компактна, митозы редки
Средняя секреция	5...9	Пилообразно-зубчатой формы, максимальная секреция в просвете желез, митоза нет	Максимальный отек, появление псевдодецидуальных скоплений клеток вокруг мелких артерий
Поздняя секреция	10...13	Регрессия желез, усиление складчатости стенок, ядра некоторых клеток пикнотические	Максимальная предецидуальная реакция, инфильтрация лейкоцитами

оценки гормонального фона женщины и позволяет судить об эффективности гормональной терапии.

Техника взятия мазка. Мазок целесообразно брать из заднебокового свода влагалища, слизистая оболочка которого наиболее чувствительна к гормональным воздействиям. Мазок берется без какого-либо нажима на слизистую оболочку; он должен быть однослойным, поэтому инструментом, которым взят мазок, следует проводить лишь один раз по одному месту предметного стекла. Перед взятием мазка необходимо соблюдать следующие требования: в течение последних суток не следует проводить влагалищные спринцевания, влагалищные либо зеркальные обследования, обработку и вставление тампонов, а лечение гормонами должно быть прекращено за 15 дней до предстоящего обследования.

Характеристика влагалищного мазка основывается на морфологии форменных элементов, на индексах, вычисленных в процентах. При определении индексов необходимо установить количественное соотношение между отдельными видами клеток, находящихся в мазке.

Подсчитывают следующие индексы:

- *кариотикнотический индекс (КПИ)* — процентное отношение поверхностных клеток с пикнотическими ядрами к общему числу клеток в мазке;
- *эозинофильный индекс (ЭИ)* — процентное отношение эозинофильных поверхностных клеток к общему числу клеток в мазке;
- *атрофический индекс (АИ)* — процентное отношение базальных и парабазальных клеток к общему числу клеток в мазке;
- *индекс созревания, или зрелости (ИС)* — соотношение между базальными, промежуточными и поверхностными клетками: базальные/промежуточные/поверхностные (сдвиг в этой формуле влево означает увеличение количества незрелых базальных или промежуточных клеток, вправо — возрастание степени клеточной зрелости);
- *индекс загнутости, складчатости, скученности.*

Во влагалищных мазках нередко определяются дегенеративные изменения: аутолиз и цитолиз. Аутолиз происходит под влиянием патогенной влагалищной микрофлоры. Под цитоллизом понимают распад клеток под влиянием палочек Дедерлейна. При этом в мазках обнаруживается большое количество «голых» ядер и палочек Дедерлейна. Цитолиз чаще всего наблюдается во второй половине менструального цикла и при умеренной андрогенизации.

Рекомендуется брать мазки в течение цикла через каждые 2 дня, т.е. методом «длинной ленты». Однако такие анализы создают большую нагрузку для цитолога. Поэтому для амбулаторных больных допустима «короткая лента», когда берутся мазки на 7, 14, 21, 24-й дни цикла, т.е. в дни «пиков» гормонов.

Под влиянием гормонов яичников слизистая оболочка влагалища претерпевает циклические изменения. Влагалищный менструальный цикл делится на менструальную, фолликулиновую и прогестероновую фазу.

Менструальная фаза (1—5-е дни цикла). КПИ до 40%, ЭИ 5—20%, все виды клеток с преобладанием промежуточных.

Ранняя фолликулиновая фаза (6—9-е дни цикла). КПИ до 35%, ЭИ до 15%.

Средняя фолликулиновая фаза (10—13-е дни цикла). КПИ 50—60%, ЭИ 30—50%, в большом количестве палочки Дедерлейна.

Поздняя фолликулиновая фаза (14—16-е дни цикла). КПИ до 90%, ЭИ 50-70%.

Ранняя прогестероновая фаза (16—18-е дни цикла). КПИ 50—90%, ЭИ 30-40%.

Промежуточная прогестероновая фаза (19—24-е дни цикла). КПИ 20-30%, ЭИ 12-15%.

Поздняя прогестероновая фаза (предменструальная). КПИ 10—15%, ЭИ 3-5%.

Вагинальная цитодиагностика позволяет оценить лечебный эффект половых гормонов. Изменения в мазке наступают быстро, за 2—3 дня, и позволяют проследить за эффективностью лечения.

Об эффективности *эстрогеновой терапии* судят по нормализации величин ЭИ и КПИ, т.е. по увеличению количества поверхностных клеток. Результаты *терапии гестагенами* оценивают по сгибанию и загнутой, скученности клеток, снижению ЭИ, КПИ, увеличению количества промежуточных клеток. На эффективность *лечения андрогенами* указывают прогрессивное снижение ЭИ, КПИ, увеличение количества клеток глубоких слоев эпителия.

Кольпоцитологические данные при некоторых эндокринных заболеваниях

При гипоталамической, гипофизарной формах аменореи кольпоцитологическая картина указывает на низкую монотонную степень пролиферации или умеренную степень атрофии влагалищного эпителия. Аменореи яичникового генеза (недостаточная эстрогенная функция яичников) проявляются атрофическими и гипоэстрогенными мазками (базальные и парабазальные клетки). При маточной форме аменореи выявляется картина, соответствующая нормальному менструальному циклу. При аменореях вследствие гиперфункции коры надпочечников встречаются мазки смешанного вида, андрогенно-эстрогенного типов.

При дисгенезии гонад (синдром Шерешевского—Тернера) — атрофический тип.

При ПКЯ встречаются мазки андрогенно-эстрогенного типа, с низкими величинами КПИ, цитолизом.

При ановуляторных дисфункциональных маточных кровотечениях выделяются 6 типов кольпоцитогамм:

1) пролиферативный тип с низкой эстрогенной стимуляцией (КПИ менее 30%);

2) пролиферативный тип с умеренной эстрогенной стимуляцией (КПИ от 30 до 60%);

3) пролиферативный тип с высокой эстрогенной стимуляцией (КПИ более 60%);

4) с резкими колебаниями КПИ и ЭИ вследствие изменения уровня эстрогенных гормонов;

5) с постоянно возрастающей эстрогенной стимуляцией вплоть до резко выраженных пролиферативных изменений с повышением КПИ перед началом кровотечения;

б) напоминающая кольпоцитогамму при овуляторном менструальном цикле, но с более длительной высокой эстрогенной стимуляцией.

При предраковых заболеваниях матки кольпоцитологические исследования позволяют выявить чрезмерно высокие степени пролиферации, превосходящие возрастные физиологические нормы. Так, в климактерическом периоде КПИ в норме составляет в среднем $(20 \pm 9)\%$; при полипозе и железисто-мышечной гиперплазии $(52 \pm 14)\%$; при предраке эндометрия $(55 \pm 12)\%$. В менопаузе в среднем величина КПИ соответствует $(11 \pm 10)\%$; при полипозе и железисто-мышечной гиперплазии обнаруживаются более высокие цифры — $(22 \pm 9)\%$; при раке эндометрия — $(45 \pm 10)\%$.

Прогестероновый индекс для выявления полноценности лютеиновой фазы или несостоятельности его (НЛФ) был предложен E. del. Pozo (1979). Он равен произведению концентрации прогестерона в крови в постовуляторный период на количество дней лютеиновой фазы.

У здоровых фертильных женщин этот индекс при продолжительности 2-й фазы цикла от 12 до 18 дней в среднем равен (177 ± 35) ; индекс ниже 107 указывает на неполноценность функции желтого тела. В.Г. Орлова, Г.М. Сафарян (1985) рекомендуют вычислять прогестероновый индекс не только путем определения прогестерона в крови, но и в слюне за 5—8 дней до начала менструации. Нормальный уровень прогестерона в эти дни, по данным авторов, составляет 9,4 мг/мл или должен быть не ниже 10 мг/мл в течение 5 дней.

Прогестероновый индекс *вычисляется* следующим образом. Величина концентрации прогестерона в плазме крови, взятой за 5—8 дней до начала менструации, выраженной в мг/мл, умножается на продолжительность 2-й фазы цикла, выраженной в днях.

Тесты функциональной диагностики являются диагностически ценными и широкодоступными методами в оценке гормонального статуса женщины, они также могут быть использованы для оценки эффективности проводимого лечения с применением гормоносодержащих препаратов. Данные методы достаточно информативны, физиологичны, просты и быстры в практическом применении в условиях любого лечебно-профилактического учреждения.

Таблица эндокринных показателей в различные фазы менструального цикла (Манухин И.Б. и др., 2003)

Показатели	Фаза менструального цикла		
	фолликулиновая	овуляция	лютеиновая
Индекс созревания, %	0/80/20	0/15/18	0/65/35
Индекс кариопикноза, %	18±2,4	83±6,1	25±3,1
Раздельные	+	(++)-(+++)	—
Пласты	—	—	(++) - (+++)
Розетки	+	+	+
Феномен «папоротника»	(+) - (++)	+++	(+) - (-)
Феномен «зрачка»	(+) - (++)	+++	(+) - (-)
ЛГ, МЕ/мл	2,7-10	12-30	1,7-6,5
Э ₂ (эстрадиол), пг/мл	30-90	120-320	60-200
П (прогестерон), нмоль/л	0,1-6,4		6-64

Данный раздел был составлен по материалам М.Г.Арсеньевой (1973), В.Г.Орловой, Г.М.Сафарян (1985), З.Ш.Гилязутдиновой, Л.Г.Ситновой (1998), Р.А.Мухаметшиной, В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович (1998).

Приложение 3

Некоторые гормональные и лекарственные препараты

Дюфастон — синтетический прогестерон, не обладает андрогенной, эстрогенной или кортикоидной активностью, способствует образованию нормального секреторного эндометрия после предварительной терапии эстрогенами. После приема внутрь его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 ч. Связывание с белками плазмы составляет 97%. Метаболизируется в печени путем гидроксилирования. Выводится полностью с мочой через 72 ч.

Форма выпуска: таблетки, в 1 табл. 10 мг дидрогестерона.

Показания: эндометриоз, предменструальный синдром, дисменорея, вторичная аменорея, дисфункциональное маточное кровотечение, все случаи эндогенной прогестероновой недостаточности, профилактика привычного и угрожающего выкидышей, ассоциированных с доказанной прогестероновой недостаточностью, коррекция нерегулярного менструального цикла.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациенткам, имеющим в анамнезе выраженные нарушения функции печени. При приеме высоких доз дюфастона отмечаются тошнота, рвота, го-

ловокружение. В некоторых случаях возможны «прорывные» маточные кровотечения, купирующиеся назначением повышенных доз.

Лечение дюфастоном:

- При эндометриозе — по 10 мг 2—3 раза в сутки с 5-го по 25-й день цикла или в непрерывном режиме; минимальный курс лечения — 3 мес.
- При предменструальном синдроме — по 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день цикла, курс лечения — 3—6 мес.
- При вторичной аменорее на фоне эстрогенов в течение 25 дней, дополнительно дюфастон по 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день цикла в течение 3 мес.
- При бесплодии, вызванном лютеиновой недостаточностью, — по 5 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день цикла; курс лечения — 6 мес. В случае наступления беременности терапию продолжают в течение первых месяцев беременности — по 5 мг 2 раза в сутки.
- При привычном выкидыше — по 5 мг 2 раза в сутки. Лечение продолжается до 20-й недели беременности, затем препарат постепенно отменяют.
- При угрожающем выкидыше в первый прием назначают 20 мг, затем по 10 мг 2 раза в сутки. Прием дюфастона продолжается в течение 1 нед. после исчезновения симптомов угрозы прерывания.

Противопоказания: синдромы Дубина—Джонсона и Ротора.

Утрожестан — натуральный микронизированный прогестерон.

Форма выпуска: белые мягкие желатиновые капсулы для перорального и интравагинального применения, содержащие 100 мг натурального прогестерона в арахисовом масле. Упаковка: 30 капсул.

Молекула прогестерона была открыта в 1934 г., и только в 1980 г. во Франции появилась возможность получать микронизированную форму препарата. Микронизация прогестерона обеспечивает его всасывание в желудочно-кишечном тракте и во влагалище, масляный наполнитель ускоряет всасываемость. Желатиновая капсула растворяется как в желудочно-кишечном тракте, так и во влагалище.

Утрожестан разработан фирмой «Besins-Iscovesco» (Франция) и зарегистрирован более чем в 50 странах мира, включая США, под названиями *Progestin*, *Prometrium*, *Lugesteron*. Активное вещество препарата является гормоном желтого тела.

Препарат синтезирован из естественного предшественника, экстрагируемого из ямса (рода *Dioscorea*). По химической структуре идентичен прогестерону, продуцируемому яичниками (его эмпирическая формула $C_{21}H_{30}O_2$, молекулярная масса 314,47).

Утрожестан обладает всеми свойствами эндогенного прогестерона и оказывает следующие эффекты:

- прогестагенный;
- антиэстрогенный;

- антиальдостероновый — препятствует задержке жидкости в организме (прием утрожестана в дозе 200 мг дает эффект, идентичный приему 25—50 мг спиронолактона);
- антиандрогенный;
- транквилизирующий — способствует нормализации сна при приеме на ночь перорально;
- повышает базальную температуру.

Не обладает антигонадотропным и андрогенным действием.

Надо отметить, что седативное действие препарата отличает его от многих синтетических прогестинов, которые вызывают нарушения со стороны эмоциональной сферы (Magos A.L. et al, 1986). Седативный эффект утрожестана подобен физиологическому, тогда как многие синтетические прогестины могут вызывать изменения настроения. Наиболее оптимальный транквилизирующий эффект препарата — при назначении в дозе 200 мг перед сном (Delignieresh Vincensm, 1982). Транквилизирующий эффект обеспечивается метаболитами прогестерона — 5-а-прегаанолоном и 5-р-прегнаноолоном, которые образуются в печени. Таким образом, транквилизирующий эффект возникает только при пероральном применении утрожестана.

Кроме того, подтверждена антиальдостероновая активность утрожестана. Прогестерон является антагонистом альдостерона и способствует увеличению диуреза и экскреции натрия с мочой. Синтетические прогестины не обладают антиальдостероновой активностью в достаточной мере. В отличие от 19-нортестостерона или дериватов 17-гидроксипрогестерона утрожестан является физиологическим ингибитором альдостерона (Corvol P., Elkik F. et al., 1983).

Фармакокинетика.

При пероральном применении — абсорбция. Микронизированный прогестерон абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Уровень прогестерона в плазме крови повышается в течение первого часа лечения, максимальная концентрация отмечается через 1—3 ч после приема. Фармакокинетические исследования, проведенные на добровольцах, показывают, что после приема двух капсул одновременно уровень прогестерона в плазме крови изменяется следующим образом:

Через 1 ч	Через 2 ч	Через 3 ч	Через 6 ч	Через 8 ч
0,13-4,25 нг/мл	11,75 нг/мл	8,37 нг/мл	2,00 нг/мл	1,64 нг/мл

Метаболизм. Основными метаболитами в плазме крови являются 20-а-гидрокси- σ -4-а-прегнаноолон и 5-а-дигидропрогестерон.

95% выводимых с мочой метаболитов составляют глюкуронконъюгированные метаболиты, в основном 3-а-, 5-р-прегнандиол. Эти плазматические и почечные метаболиты аналогичны таковым, образуемым при физиологической секреции желтого тела.

При вагинальном применении — абсорбция. При вагинальном применении утрожестан абсорбируется очень быстро, и высокий уровень прогестерона в плазме наблюдается через час после введения.

Максимальный уровень прогестерона в плазме достигается через 2—6 ч после введения. При приеме по 100 мг препарата утром и вечером средняя концентрация сохраняется на уровне 9,7 нг/мл в течение 24 ч. При приеме доз, превышающих 200 мг в день, концентрация прогестерона аналогична таковой в I триместре беременности.

Метаболизм. Уровень 5- α -pregnanолонa в плазме не увеличивается, основная часть выводимых с мочой метаболитов составляет 3- α -, 5- β -pregнандиол.

Показания:

- При оральном применении (антиэстрогенный и транквилизирующий эффекты):
 - предменструальный синдром;
 - нерегулярные менструальные циклы;
 - ювенильные дисфункциональные маточные кровотечения;
 - аменорея (проведение первого этапа функциональной диагностики аменореи);
 - мастопатия;
 - гиперплазия эндометрия.
- При вагинальном применении (секреторная трансформация эндометрия с целью подготовки к гестации):
 - угроза прерывания беременности;
 - связанная с лютеиновой недостаточностью (в том числе у юных беременных);
 - при наличии противопоказаний (гепатопатия) и побочных эффектов (сонливость) для перорального применения.

Противопоказания: выраженные нарушения функции печени (для приема препарата внутрь).

Препарат следует применять перед сном и не совмещать с приемом пищи (за 1 ч до еды или через 1 ч после). У водителей транспортных средств может снизиться концентрация внимания.

Схема лечения

- Предменструальный синдром, нерегулярный менструальный цикл, фиброзно-кистозная мастопатия: утрожестан перорально по 2—3 капсулы в день с 17-го по 26-й день цикла (в течение 10 дней). Одна капсула утром, 2 - вечером перед сном, или только 2 капсулы вечером перед сном.
- При проведении первого этапа функциональной диагностики аменореи — пробы с прогестероном: утрожестан по 300 мг в день в течение 10—12 дней. (Появление менструальноподобной реакции после отмены препарата позволяет исключить маточную форму аменореи и указывает на то, что имелась полноценная фаза пролиферации в эндометрии перед назначением препарата.)
- При первых симптомах угрожающего аборта: утрожестан по 2—4 капсулы в день интравагинально до 12-й недели беременности. (При применении утрожестана достигается более благополучное клиническое течение беременности и меньшее число выкидышей в I триместре, чем при применении прогестерона внутримышечно.)
- Полное отсутствие прогестерона у женщин с нефункционирующими яичниками (донорство яйцеклеток).

• Гиперпластические процессы в эндометрии (при ювенильных маточных кровотечениях): утрожестан назначается по 300 мг в день в течение 10—12 дней. *Побочное действие:*

- 1) сонливость или скоропреходящее головокружение, появляющееся через 1—3 ч после приема препарата. Поэтому рекомендуется принимать перед сном и не совмещать с приемом пищи (за 1 ч до еды или через 1 ч после);
- 2) сокращение менструального цикла и промежуточные кровотечения.

Эти побочные эффекты могут наблюдаться только при приеме препарата внутрь.

Особое указание: следует применять с осторожностью во II и III триместрах беременности из-за риска нарушений функций печени.

Опубликованные результаты клинических исследований показали минимальное влияние утрожестана на уровень липопротеинов высокой плотности; препарат не повышает артериальное давление, не влияет на обмен углеводов даже у пациенток с инсулиннезависимым сахарным диабетом. Не повышает аппетит и массу тела, не влияет на гемостаз, хорошо переносится подростками, улучшает качество их жизни.

Фемостон (*Femoston*) — комбинированный двухфазный препарат для гормональной заместительной терапии. Эстрогенным компонентом является микронизированный 17-р-эстрадиол, гестагенным — дидрогестерон (дюфастон). Оба компонента химически и биологически идентичны эндогенным половым гормонам женщины, вырабатываемым в яичниках. Эстрадиол устраняет симптомы, вызванные недостатком эндогенного эстрогена в перименопаузе. Оказывает непосредственное воздействие на вегетативную нервную систему, обладает непрямым положительным психотропным действием, быстро купирует ночную потливость, «приливы» жара, раздражительность, лабильность настроения, депрессивное состояние, бессонницу, сосудистые кризы.

Препарат вызывает умеренную пролиферацию эндометрия и циклические изменения в шейке матки и во влагалище; улучшает трофику мочевыводящих путей и кожи; предотвращает развитие остеопороза и снижение массы костной ткани. Нормализует липидный обмен. Дидрогестерон (гестагенный компонент фемостона) не обладает андрогенным и анаболическим эффектами. При проведении комбинированной заместительной гормональной терапии он обеспечивает полную секреторную активность эндометрия в матке. Кроме того, он способствует сохранению благоприятного действия эстрогенов на липидный профиль крови и не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен.

Фемостон принимают по 1 табл. в сутки. В первые 14 дней 28-дневного цикла принимают ежедневно по 1 табл. оранжевого цвета, а в оставшиеся 14 дней — по 1 табл. желтого цвета. По истечении 28-дневного цикла следует начать следующий цикл лечения. Паци-

енткам с нерегулярными менструациями целесообразно начать курс с 10—14 дней монотерапии прогестероном. Больные, у которых последняя менструация была более 12 мес. назад, могут начать лечение в любое время.

Побочное действие: возможны болезненные ощущения в молочных железах, спорадически возникающие, ациклические менструальноподобные кровотечения в первые месяцы лечения.

Противопоказания: рак молочной железы, рак эндометрия или другие гормонозависимые новообразования; выраженные нарушения функции печени; острые венозные тромбозы и тромбоэмболические расстройства; маточные кровотечения неизвестной этиологии; установленная или предполагаемая беременность; лактация; повышенная чувствительность к компонентам препарата; лейомиома матки, эндометриоз (в том числе в анамнезе).

Лекарственное взаимодействие: возможно ослабление действия фемостона при одновременном применении барбитуратов, фенитина, рифампицина, карбамазипина. Эти препараты повышают активность ферментов печени и тем самым усиливают метаболизм компонентов фемостона.

Мексамин (*mexaminum*) — 5-метокситриптамина гидрохлорид. Белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде, трудно — в спирте. По химическому строению и фармакологическим свойствам мексамин как биогенное вещество близок к серотонину (5-окситриптамину).

Установлено, что мексамин как препарат, относящийся к группе индолалкиламинов, не является для организма чужеродным веществом, а образуется в процессе биотрансформации триптофана (Арутюнян Г.С., 1972). Автор изучил не только фармакологические свойства мексамина, но и воздействие его на центральные и периферические механизмы регуляции организма. Было установлено, что у различных видов лабораторных животных мексамин вызывает успокоение, адинамию, гипотермию, усиливает действие снотворных и возбуждающих ЦНС препаратов. Кроме того, автору удалось установить, что мексамин, в отличие от серотонина, не только предупреждает, но и снимает активизирующее влияние фенамина, перидрола и индолага на ЭЭГ. По основным показателям периферического действия он оказался близким к серотонину, хотя и несколько уступает ему по активности. Мексамин вызывает сокращение гладкой мускулатуры, сужение кровеносных сосудов, оказывает седативное действие, усиливает действие снотворных препаратов и анальгетиков. Одной из важных особенностей является его влияние на напряжение кислорода в тканях различных органов.

Т.В.Сумароковым (1966) установлено влияние мексамина на функцию шишковидной железы. Оказалось, что мексамин снижает окислительно-восстановительный потенциал и активность гидрокси-индол-метил-трансферазы, в результате чего снижается выработка мелатонина эпифизом.

Влияние мексамина на функцию эпифиза в клинике было подтверждено В.И.Грищенко и соавт. (1977,1979), НАЩербиной и соавт. (1977), Т.А.Роговской и соавт. (1980) в эксперименте и в акушерско-гинекологической практике: при невынашивании беременности, слабости родовой деятельности, гиполактрии, дисфункциональных маточных кровотечениях. На основе этих данных препарат был предложен для фармакотерапии гиперфункции эпифиза. НА.Щербина и соавт. (1977) изучили влияние серотонина, мелатонина на содержание биогенных аминов в гипоталамусе и гонадотропных гормонов гипофиза в эксперименте и выявили действие мексамина на функцию эпифиза и содержание гонадотропинов в гипофизе. Мексамин способствовал снижению уровня мелатонина в эпифизе, вызывал повышение содержания гонадотропных гормонов в гипофизе. Авторы считают, что применение мексамина может быть одним из важных методов лечения некоторых видов патологии репродуктивной системы, при которых наблюдается повышенное содержание мелатонина в организме.

С учетом этих данных мексамин нами был испытан при гиперфункции шишковидной железы у больных с различными проявлениями нейроэндокринных нарушений, в частности при синдромах лакторееи-аменореи, поликистозе яичников и др. Дозы, цикличность, продолжительность назначения препарата — соответственно синдромам и показателям мелатонина и пролактина (Гилязутдинова З.Ш., Фаттахова Ф.А., 1993).

При *лакторееи-аменореи функционального генеза* препарат назначали по 0,05 г 2 раза в день в течение 2 и более недель, затем включали парлодел по 1 табл. 2 или 3 раза в день до нормализации показателей пролактина и исчезновения клинических проявлений этого синдрома (лакторееи и аменореи). У большинства больных обычно восстанавливается овуляторный цикл, а при малой эффективности дополнительно назначался клостилбегит по обычной схеме или другие стимуляторы овуляции. Беременность у этой группы больных наступала в 38,7% случаев.

Препарат малотоксичен, хорошо переносится, и только в отдельных случаях возможны легкая тошнота, головокружение, боли в подложечной области, реже рвота. Побочные явления устраняются приемом кофеина.

Противопоказания: склероз сосудов сердца и мозга, сердечно-сосудистая недостаточность, бронхиальная астма, заболевания почек, беременность (Машковский М.Д., 1985).

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г (50 мг), покрытые оболочкой.

Препараты агонисты дофамина [бромкриптин (парлодел), норпролак, каберголин и др.]. В 1971 г. было установлено, что бромкриптин, используемый для лечения болезни Паркинсона, существенно подавляет секрецию ПРЛ. С этого момента началась «золотая эра» в лечении галакторееи-аменореи (гиперпролактинемии).

Различают агонисты дофамина трех поколений. Первое поколение — эргот и его производные (бромкриптин, парлодел, лизурид,

перголид, лисенил), второе поколение — неэрготсодержащие дофаминомиметики (норпролак), третье поколение — дофаминергический дериват эрголина — каберголин (достинекс).

Л.А.Марченко и А.А.Осипова (1998) представляют сравнительную характеристику препаратов трех поколений (в скобках указана фирма-производитель):

	Парлодел (Novartis)	Норпролак (Novartis)	Достинекс (Pharmacia & Upjohn)
Структура	Эргот.	Неэргот.	Эргот.
Период полураспада	4ч	12 ч	65 ч
Частота приема	2 раза в день	1 раз в день	1—2 раза в неделю
Потенция	+	+	++
Побочные реакции	+++	++	+

Биологический эффект агонистов дофамина основан на связывании их со специфическими дофаминергическими D₂-рецепторами на поверхности лактотрофов гипофиза, что приводит к снижению уровня цАМФ и внутриклеточного кальция. Агонисты дофамина, воздействуя на клеточный синтез ДНК, вызывают подавление роста опухоли, приводят к ее сморщиванию, выполняя роль ингибитора митоза клетки (Dalkin A. S. et al., 1989; Gunartne M., 1993). Таким образом происходит торможение секреции ПРЛ, а также снижение транскрипции гена ПРЛ и синтеза ПРЛ (медленный эффект наблюдается через несколько дней) (Conner P., Fried G., 1998; Bevan J.S. et al., 1999). При длительном применении агонистов дофамина отмечается протеолитическое расщепление пролактина, что, в свою очередь, вызывает периваскулярный фиброз и парциальный некроз клеток (Grosignani P.G., Ferrari C, 1990; Bevan J.S. et al., 1999).

Идентифицированы несколько подтипов дофаминергических D₁ и D₂-рецепторов в ЦНС (Балаболкин М.И., 1998; Дзеранова Л.К., 1999). Каждый дофаминергический препарат обладает сродством с определенными подтипами рецепторов, в связи с чем оказывает индивидуальное действие на эндокринную, центральную нервную и сердечно-сосудистую системы (Piscitelli G. et al., 1993).

Парлодел имеет синонимы: *Bromocriptinum mesilat*, *Pravidel*. Бромкриптин — полусинтетическое производное алкалоида спорыньи — эргокриптина. Наиболее распространенный аналог дофамина 1-го поколения, неспецифический агонист D₂-рецепторов, так как является стимулятором дофамина, повышает количество пролактинингибирующего гормона (ПИГ), тем самым подавляет секрецию гормонов передней доли гипофиза — пролактина, соматотропина, причем избирательно подавляет секрецию пролактина без воздействия на другие гормоны передней доли гипофиза, если они находятся в пределах нормы. При повышенном уровне гормона роста (СТГ - соматотропного гормона) у больных акромегали-

ей бромкриптин через стимуляцию допаминовых рецепторов снижает его уровень.

До настоящего времени бромкриптин остается «золотым стандартом» в лечении гиперпролактинемии. Эффективность восстановления репродуктивной функции при лечении бромкриптином у пациенток с гиперпролактинемией различного генеза составляет около 80-85% (Гилязутдинов И.А., 1990, 1998; Овсянникова Т.В., 1997; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1999).

Парлодел как специфический ингибитор секреции пролактина может применяться для предупреждения или подавления физиологической лактации, лечения патологических состояний, вызванных гиперсекрецией пролактина. При аменорее и (или) ановуляторных менструальных циклах (сопровождающихся или не сопровождающихся галактореей) парлодел может применяться с целью восстановления менструального цикла и овуляции. Парлодел восстанавливает уровень лютеинизирующего гормона, тем самым уменьшает выраженную клинику синдрома ПКЯ.

Парлодел оказывает благоприятное воздействие при доброкачественных процессах молочных желез, устраняя дисбаланс между прогестероном и эстрогенами, уменьшает болевой симптом. У больных мастопатией при повышенном уровне пролактина уменьшает секрецию этого гормона. Парлодел прекращает рост или уменьшает размеры пролактином (пролактинсекретирующей аденомы). Кроме того, оказывает благоприятное воздействие при пролактинзависимом мужском гипогонадизме, олигоспермии, при потере либидо, импотенции, болезни Паркинсона и акромегалии.

Заболевания, при которых применяется парлодел:

- Галакторея-аменорея функционального генеза; прием препарата по 2,5—5 мг в день в течение 3—4 мес.
- Галакторея-аменорея, связанная с гипотиреозом. Парлодел назначается по 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с тиреоидином по 0,05 г/сут.; продолжительность лечения до 6 мес. (Ткаченко Н.Н. и др., 1989).
- ПКЯ — при отсутствии ответной реакции на стимуляцию кломифеном и при гиперпролактинемии.
- Галакторея без аменореи [по 1 табл. 2 раза в день в течение 1 мес, затем по 1,25 мг (1/2 табл.) - 2 раза в день в течение месяца].
- Бесплодие вследствие гиперпролактинемии. Непрерывный прием в течение 6 мес, начиная с 2,5 мг до 10 мг в сутки. Существуют и другие формы назначения парлодела при бесплодии. Рекомендуется прием 2,5 мг 2 раза в день в течение 3 нед., затем по 1,25 мг 2 раза в день в течение 4 нед.
- Недостаточность 2-й фазы цикла — лютеиновая недостаточность (синдром НЛФ) и относительное повышение пролактина. Парлодел назначается в 1-й фазе цикла (с 5-го до 2-го дня подъема базальной температуры) в сочетании с кломифеном

с 5-го по 9-й день цикла по 50; 100; 150 мг, с повышением дозы последовательно каждый месяц; во 2-й фазе прогестерон 1 % — 1 мл 6—8 раз либо норколут с 16-го по 25-й день цикла по 1 табл. 2 раза в день.

- Нарушение менструальной функции вследствие гиперпролактинемии. Прием препарата следует начинать с 2,5—5,0 мг в день, повышая дозу до 7,5—10 мг в сутки, длительность лечения 5—6 мес. (Мануйлова И.М., Сотникова Е.И., 1984). Обязательный контроль МРТ для исключения опухоли гипофиза. При положительном эффекте, т.е. восстановлении менструации, дальнейший прием препарата с 5-го дня цикла до 2-го дня подъема базальной температуры по 5 мг в день в течение 2 менструальных циклов.

В.Н.Прилепская и соавт. (1991) при аменорее вследствие функциональной гиперпролактинемии рекомендуют парлодел до 5 мг в течение 6 мес. под контролем уровня пролактина в крови. Авторы отметили, что лечение парлоделом больных аменореей вследствие гиперпролактинемии не только приводит к восстановлению у них менструальной и репродуктивной функций, но и оказывает благоприятное воздействие на состояние молочных желез при различных формах мастопатии.

По данным международного опыта по применению парлодела (1984), при нарушениях менструального цикла и бесплодии, связанных с увеличением пролактина крови, положительный результат отмечен в пределах до 80% случаев.

- Аменорея, олигоменорея (сопровождающаяся и не сопровождающаяся галактореей).
- Гиперпролактинемические нарушения, вызванные лекарственными средствами (психотропными или антигипертензивными).
- Прولاктинзависимое женское бесплодие: при ПКЯ, ановуляторных циклах (парлодел назначается дополнительно к кломифену).
- Предменструальный синдром с нагрубанием молочных желез. Схема лечения: 1/2 табл. в день с 14-го дня цикла с постепенным увеличением дозы до 1 табл. 2 раза в день (5 мг) до появления менструации.
- Для подавления лактации после родов и при угрозе послеродового мастита и маститах. Одна или две разовые дозы снимают послеродовое нагрубание молочных желез без подавления лактации. Препарат может быть применен по 1 табл. 2 раза в день в течение 14 дней.
- Мастопатия, масталгия, макромастия и другие формы незлокачественных заболеваний молочных желез. Назначается в течение 3 дней по 7,5 мг, затем 11 дней по 5 мг. В дальнейшем с целью профилактики рецидива по 2,5 мг в течение 6 мес. (Петере Ф., 1984). В.Н.Прилепская и соавт. (1991) рекомендуют при этих процессах назначение парлодела по 5 мг в течение 6 мес. под контролем уровня пролактина. Подобная терапия, по данным авторов, спо-

способствует нормализации состояния молочных желез у больных с фиброзно-кистозной мастопатией и ее исчезновению. Влияние парлодела при этих процессах связывают со снижением блокирующего действия пролактина на молочные железы и повышением числа и активности рецепторов эстрадиола в клетках тканей молочных желез.

- Микро- и макроаденомы (пролактинома). Прием препарата рекомендуют от 5 мг до 12,5 мг в сутки. При малой эффективности суточная доза препарата может быть увеличена до 30 мг. При микроаденомах (диаметр опухоли до 10 мм) рекомендуется до 7,5 мг (по 1 табл. 3 раза в день), макроаденомах, когда опухоль более 10 мм или заполняет полость клиновидной пазухи и проникает в супраселлярную область. При быстром ограничении полей зрения и росте уровня пролактина в крови свыше 250 нг/мл рекомендуется хирургическое лечение. При этом парлодел применяется в период предоперационной подготовки для уменьшения объема опухоли и облегчения ее удаления, а также после операции, если уровень пролактина остается повышенным.

У пациенток с аденомой гипофиза могут наблюдаться признаки гипопитуитаризма вследствие сдавления или разрушения ткани гипофиза, у них необходимо проводить полную оценку состояния гипофиза и соответствующую заместительную терапию. При вторичной надпочечниковой недостаточности рекомендуется проведение заместительной терапии кортикостероидами.

- При невозможности определения уровня пролактина и явной клинике гиперпролактинемии можно назначать парлодел в течение 2-3 мес. не более 1 табл. 2 раза в день.

Длительность лечения парлоделом зависит от снижения уровня пролактина в сыворотке крови, восстановления менструации, исчезновения лактореи, данных краниографии, компьютерной томографии и других методов исследования.

Доза препарата при назначении его больным при отсутствии гиперпролактинемии должна быть наименьшая во избежание снижения пролактина ниже нормального уровня, в противном случае возможно снижение функции желтого тела. У этих пациентов следует определять уровень пролактина в плазме крови во 2-й фазе цикла. Низкая концентрация приводит к уменьшению прогестерона в лютеиновой фазе цикла, что объясняется ролью пролактина в активации энзима-В-ол-стероиддегидрогеназы, который участвует в нормальном синтезе прогестерона (Kauppila A. et al, 1988). При снижении показателей пролактина ниже нормы в процессе лечения необходимо назначать церукал.

Неселективность действия бромкриптина, обусловленная антагонистическим действием на D₁, α₁-адрено- и серотониновые рецепторы, у 10—70% пациенток может дать ряд побочных эффектов, таких как сонливость, тошнота, сухость во рту, рефлюкс-эзофагит, головная боль, ортостатический коллапс, головокружение, рвота, запоры, боли

в эпигастрии, насморк (Molitch M.E., 1992; Piscitelli G. et al., 1993; Но К.У., Thomer M.O., 1988; Dalkin A.C., Marshall J.C., 1989). При повышении дозы препарата возможны психические нарушения в виде спутанности сознания, психомоторного возбуждения, галлюцинаций.

Противопоказания: гипотония, недавно перенесенный инфаркт-миокарда, выраженные нарушения ритма сердца, спастические состояния периферических сосудов, заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенные процессы) и психические болезни, гестозы беременности, гипертония в родах и в раннем послеродовом периоде, гиперчувствительность к парлоделу или другим алкалоидам спорыньи. Необходимо соблюдать осторожность при приеме препарата при вождении транспортных средств, так как он может вызвать гипотонию.

Особые указания. При лечении парлоделом должны быть учтены следующие моменты.

1. Лечение парлоделом необходимо начинать с малых доз:

I день — 1,25 мг (1/2 табл.) на ночь после еды;

II день — по 1,25 мг 3 раза в день;

III день — по 1 табл. 2 раза в день.

Затем подбирается доза в соответствии с заболеванием.

При появлении тошноты, рвоты на ранних стадиях лечения рекомендуется антагонист периферических допаминовых рецепторов, в частности домперидол, за 1 ч до приема парлодела, несколько дней.

2. Больных следует предупреждать о возможных осложнениях.

3. При лечении парлоделом не допускается применение пероральных контрацептивов и ингибиторов MAO. При появлении побочных действий препарата при приеме *per os* можно назначать его трансвагинально. Трансвагинальное назначение препарата исключает его побочные действия. Практически на 100% адсорбция происходит слизистой оболочкой влагалища, но возможно раздражение слизистой оболочки влагалища (Jassoni V.M., Raffelli R. et al., 1989; Philosophe R. et al., 1991; Sarapura V., Schalaff W., 1993; Speroff L. et al., 1994; Carransa-Lira S. et al., 1999).

Получены сведения об эффективности препарата при эндоназальном введении (Cicinelli E. et al., 1996).

В процессе лечения пролактиномы беременность нежелательна. Хотя в литературе есть сведения о том, что парлодел не оказывает неблагоприятного влияния на беременность, все же желательно отменить его после зачатия. Парлодел не нарушает послеродовой инволюции матки и не увеличивает риска тромбообразования.

При прогрессировании беременности у больных с пролактиномой необходимо наблюдение за размерами турецкого седла. При появлении осложнений (головная боль, выпадение полей зрения), обусловленных пролактиномой, рекомендуется назначение парлодела и во время беременности.

При *передозировке* парлодела для купирования рвоты, гипотензии, галлюцинаций и других осложнений рекомендуют метоклопрамид.

Лекарственное взаимодействие. Одновременный прием эритромицина, джозамицина и других макролидных антибиотиков или октреотида может повышать концентрацию бромкриптина в плазме. Переносимость парлодела может ухудшаться при приеме этанола (алкоголя).

Все женщины, получающие парлодел более 6 мес, должны проходить медосмотр 2 раза в год после наступления менопаузы. В обследование кроме анамнеза, осмотра должна включаться цитология эндометрия.

Перголид обладает продолжительным действием и лучшей переносимостью по сравнению с бромкриптином, но его назначение ограничивается с учетом экспериментальных данных о развитии опухоли в матке.

Метерголин обладает антисеротониновым действием и применяется лишь при идиопатической гиперпролактинемии (Мохорт Т.В., Дашкова И.В., 1997; Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., 1999).

Абергин обладает хорошей переносимостью и более продолжительным эффектом, реальных преимуществ перед бромкриптином не имеет (Дзеранова Л.К., 1999; Проскурина И.А., Романцова Т.И., 2001).

С учетом резистентности пациенток (до 5—18%) (Олейник В.А., Эпштейн Е.В., 1996) к препаратам дофамина 1-го поколения были получены новые селективные агонисты ДА 2-го (квинаголид) и 3-го (каберголин) поколений.

Лизурид — стимулятор центральных и периферических допаминовых рецепторов; является производным аминокерголина, получаемого из спорыньи. Уменьшает секрецию ПРЛ и повышенную секрецию СТГ. Стимулирует рецепторы в области полосатого тела и черного ядра, что приводит к нормализации баланса нейромедиаторов в экстрапирамидной системе.

Показания: те же, что и для парлодела.

Лечение назначают с низких доз. При гиперпролактинемии и ановуляторном бесплодии — 50 мкг на первый прием. Затем при хорошей переносимости по 50 мкг 4 раза в сутки в течение одного менструального цикла. Если доза оказалась недостаточной, то ее можно постепенно увеличить до 4 мг/сут. (в 3—4 приема). С целью прекращения лактации — по 200 мкг 3 раза в сутки в течение 1—3 нед.

Побочные явления: гипотония, головокружение, тошнота, рвота; при приеме больших доз — анорексия, боли в эпигастрии, сонливость, боли и отеки нижних конечностей, артралгия, миалгия, шум в ушах, тахикардия, стенокардия, психические расстройства, обострение язвенной болезни желудка, спазмы периферических сосудов.

Противопоказания: беременность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, психозы, беспокойные состояния в пожилом возрасте, нарушение функции печени и (или) почек.

Юмекс — препарат, активизирующий дофаминергические влияния в ЦНС. Активное вещество: селегемена гидрохлорид.

Форма выпуска — таблетки 0,005 г. Максимальная концентрация препарата в плазме крови наблюдается в течение 0,5—2 ч после орального приема.

Показания: те же. Назначается по 1 табл. 1—2 раза в сутки.

Побочные действия: сухость во рту, нарушение сна, тошнота и рвота.

Квинаголид (норпролак) — неэрготсодержащий дофаминомиметик, т.е. антагонист новых рецепторов, ингибитор секреции пролактина; относится к классу октабензохинолинов, практически селективный в отношении D_2 -рецепторов лактотрофов с незначительным антагонистическим действием в отношении α_1 -адрено-, D_1 и серотониновых рецепторов. Высокая избирательность действия квинаголида позволила снизить частоту побочных эффектов (Dudkiewicz J., 1998). Биологическая активность данного препарата превышает таковую бромкриптина практически в 35 раз при подкожном и в 300 раз — при пероральном применении за счет лучшего прохождения его через гематоэнцефалический барьер (Conner P., 1988; Philosophie R. et al., 1991; Rasmussen C, 1991; Razzag R., 1993; Koloszar S., 2000). R.E.Lappohn et al. (1992) отмечают специфическое воздействие препарата на ЦНС и его антидепрессивные свойства.

Преимуществом норпролака является то, что он не снижает нормальных концентраций других гипофизарных гормонов. Норпролак эффективен при пероральном приеме один раз в сутки у больных с клиническими проявлениями гиперпролактинемии. Сюда относятся и больные, у которых не удалось добиться адекватной реакции при применении других агонистов дофамина. Продолжительное лечение норпролаком уменьшает размер или тормозит рост аденом гипофиза, секретирующих пролактин.

Таким образом, *показаниями* для назначения норпролака является гиперпролактинемия идиопатическая или вызванная пролактин-секретирующей микро- или макроаденомой гипофиза. Оптимальную дозу следует подбирать индивидуально, основываясь на степени уменьшения уровня пролактина.

Лечение начинают с 25 мкг/сут. в течение первых 3 дней и продолжают по 50 мкг/сут. последующие 3 дня. Начиная с 7-го дня, дозу увеличивают до 75 мкг/сут. При необходимости суточную дозу можно постепенно увеличивать (не чаще чем раз в неделю) до достижения оптимального терапевтического эффекта. Поддерживающая доза составляет от 75 до 300 мкг/сут. и более.

Побочные реакции проявляются преимущественно в первые несколько дней терапии. Чаще всего тошнота, рвота, головная боль, головокружение и слабость. Редко встречаются желудочно-кишечные расстройства, отеки, «приливы», гипотония.

Каберголин (достинекс) относится к 3-му поколению агонистов дофамина, является прямым стимулятором дофаминовых D_2 -рецепторов лактотропных клеток гипофиза. Он создан в начале 80-х годов в лабо-

ратории «Pharmacia @ Upjohn», является дериватом спорыньи, высокоселективным, мощным и пролонгированным ингибитором секреции ПРЛ, что позволяет назначать его 1—3 раза в неделю. По данным зарубежных авторов, у большинства пациенток при резистентности ко всем вышеописанным препаратам каберголин способствует нормализации уровня ПРЛ, восстановлению овуляторных менструальных циклов соответственно у 70 и 90% больных (De Luis DA et al., 2000; Duntas L.H., Mogo M. et al., 2001). Высокая эффективность каберголина может объясняться высоким сродством рецепторов ДА по сравнению с бромкриптином и выраженным пролонгированным действием (Conner P., Fried G., 1998). Указывается, что каберголин высокоэффективен в терапии пролактином гипофиза (Jadresik A., 1997; Giustu, 1994).

Несмотря на положительные свойства препарата в отличие от бромкриптина, А Солао (1997, 2002) рекомендует контрацепцию в течение месяца и более после прекращения приема каберголина. В случае наступления беременности препарат следует отменить. При длительном приеме препарата необходимо регулярное гинекологическое обследование, включающее цервикальное гистологическое исследование и гистологию эндометрия. Рекомендуется 1 раз в месяц определение уровня пролактина. *Нельзя* назначать каберголин одновременно с препаратами группы макролидов. При *передозировке* препарата — рвота, гипотония, психоз и др., необходимы промывание желудка и назначение агонистов дофамина, контроль за артериальным давлением.

Показания. Для предотвращения послеродовой лактации - 1 мг однократно в первый день после родов. При гиперлактации — по 250 мкг каждые 12 часов в течение 2 дней. Для лечения гиперпролактинемии — начальные дозы 250 мкг 1—2 раза в неделю. Повышение недельной дозы (при необходимости) следует проводить постепенно — 50 мкг с интервалом в 1 мес. Средняя терапевтическая доза составляет 1 мг в неделю и может варьировать от 250 мкг до 2 мг в неделю. При назначении препарата в дозе 1 мг в неделю и выше - разбивать ее на 2 и более приема в зависимости от переносимости. Прием препарата во время еды.

Побочные явления: гипотония, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, бессонница и боли в животе; при длительном приеме — явления диспепсии, гастрита, слабость, запоры, боли в молочных железах, «приливы» крови к лицу, депрессия, парестезии.

Противопоказания: нарушения функции печени, послеродовой психоз в анамнезе, повышенная чувствительность к препаратам спорыньи; при беременности и в первый день лактации не следует назначать достинекс.

Меноген представляет собой человеческий менопаузальный гонадотропин (чМГ), содержащий выработанные гипофизом человека фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий гормоны (ЛГ) в соотношении 1:1. Препарат получают из мочи женщин в постменопаузе.

Применение препарата у женщин вызывает повышение уровня эстрогенов в крови и созревание фолликула и яйцеклетки,

у мужчин — приводит к повышению концентрации тестостерона в крови и активизирует сперматогенез. *Показания:*

- 1) бесплодие на фоне гипо- и нормогонадотропной недостаточности яичников, связанное с нарушением созревания фолликула,"
- 2) индукция овуляции [в сочетании с препаратом хорионического гонадотропина человека (чХГ)].

Дозировка. С целью стимуляции роста фолликула дозу подбирают индивидуально в зависимости от реакции яичников и корректируют по результатам УЗИ яичников и уровню эстрогенов в крови. В начале лечения препарат назначается в дозе 75—150 МЕ (1—2 ампулы) 1 раз в сутки. В случае отсутствия реакции дозу постепенно увеличивают до тех пор, пока не будет обнаружено повышение уровня эстрогенов в крови или увеличение размеров фолликула. Эта доза сохраняется до момента, когда концентрация эстрогенов в крови достигнет предовуляторного уровня. При быстром подъеме уровня эстрогенов в начале лечения дозу препарата следует снизить. С целью индукции овуляции через 1—2 дня после последнего введения меногена однократно вводят чХГ в дозе 5000-10 000 МЕ.

Побочное действие: тошнота, рвота, гиперстимуляция яичников, возможно образование больших кист яичника с опасностью их разрыва и внутреннего кровотечения, асцит, гидроторакс, олигоурия, гипотензия и явления тромбоэмболии; аллергические реакции — кожная сыпь, зуд, а при длительном приеме — образование антител.

Противопоказания: беременность, кистозные изменения в яичниках, метrorрагии неясного генеза, опухоль матки, яичников, молочных желез. Препарат противопоказан при беременности и лактации.

Диане-35. *Состав:* 1 драже содержит 2 мг ципротеронацетата и 0,035 мг этинилэстрадиола. *Свойства:* содержащийся в препарате ципротеронацетат снижает влияние андрогенов, которые вырабатываются в организме. Это позволяет лечить заболевания, обусловленные или избыточным образованием андрогенов, или повышенной восприимчивостью к таким гормонам.

Во время приема диане-35 снижается повышенная активность секреции сальных желез, которая играет важную роль в развитии акне и себореи. Это приводит к тому, что в большинстве случаев после 3—4-месячного лечения существующие угревые сыпи заживают, а новые не образуются. Чрезмерное салоотделение на волосяной части головы и коже, как правило, исчезает раньше. Выпадение волос, часто сопровождающее себорею, также уменьшается. Целесообразно назначать диане-35 пациенткам с легкими формами гирсутизма, в частности с незначительным увеличением оволосения лица, однако эффекта можно ожидать только через несколько месяцев. Кроме описанного антиандрогенного действия, ципротеронацетат обладает и выраженным гестагенным свойством. Поэтому прием одного ципротеронацетата может вызвать наруше-

ния менструального цикла, которые предотвращаются путем комбинации его в диане-35 с этинилэстрадиолом.

Показания: акне, в частности выраженные формы, сопровождающиеся себореей, воспалительными процессами или образованием узелков; андрогенетическая алопеция, легкие формы гирсутизма, а также оральная контрацепция для пациенток, страдающих вышеупомянутыми заболеваниями.

Перед началом приема препарата необходимо полное общее и гинекологическое обследование (включая молочные железы), исключить возможность беременности. При длительном применении драже — контрольные обследования каждые 6 месяцев (как мера предосторожности).

Лечение начинается с 1-го дня цикла. Принимать драже всегда в один и тот же час, после завтрака или после ужина, в течение 21 дня по 1 драже каждый день. Затем следует 7-дневный перерыв в приеме, во время которого происходит менструальноподобное кровотечение. Продолжительность лечения зависит от степени проявления заболевания, в основном она составляет несколько месяцев.

После уменьшения симптомов заболевания рекомендуется принимать диане-35 по меньшей мере еще в течение 3—4 циклов. Если через несколько недель или месяцев после прекращения лечения возникают рецидивы, лечение можно возобновить. Если в течение 3 нед. приема его наступает кровотечение, не следует прерывать лечение. Легкое кровотечение почти всегда проходит самостоятельно. При более обильном кровотечении препарат необходимо отменить и провести обследование больной.

Побочные действия: иногда могут возникнуть головные боли, нарушения функции желудка, тошнота, нагрубание молочных желез, изменение массы тела и либидо, а также депрессивные состояния. После длительного применения препарата у женщин с соответствующей предрасположенностью на лице могут появиться пятна коричневого цвета, развитию которых способствуют длительные солнечные ванны.

Противопоказания: тяжелые нарушения функций печени, желтуха, синдром Дубина—Джонсона, синдром Ротора, имевшиеся или существующие опухоли печени, тромбоэмболические процессы (инсульт, инфаркт миокарда), серповидно-клеточная анемия и др.

Причины для немедленной отмены лекарства: появление мигреноподобных болей в первый раз или частое появление необычно сильных головных болей, внезапное нарушение восприятия (нарушения зрения, слуха и др.), первые признаки тромбофлебитов или тромбоэмболические симптомы (необычные боли в ногах, отеки ног, боли при дыхании и кашель, причина которых неизвестна).

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Абрамченко В.В., Богдашкин И.Г.* Простагландины и репродуктивная система женщины. — Киев: Здоров'я, 1988. — 165 с.
- Абрамченко В.В., Костюшов Е.В., Щербина Л.А.* Антиоксидант, антигипоксанты в акушерстве. - СПб.: Logos, 1995. - 117 с.
- Абубакирова А.М., Баранов И.И.* Возможности применения экстракорпоральных методов лечения в акушерстве и гинекологии // Вестн. акушерства и гинекологии. - 1993. - №1-2. - С. 27-34.
- Аветисова Л.Р., Волков Н.И., Пиеничникова Т.Я.* Лапароскопия в диагностике гинекологических заболеваний у девочек и девушек // Акушерство и гинекология. — 1987. — №3. — С.19—23.
- Ажипа Я.И.* Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций. - М.: Наука, 1976. — 422 с.
- Акмаев И.Г.* Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной, иммунной // Успехи физиологических наук. - 1996. - №7. - С. 3-19.
- Акперова Ф.Ф.* Рациональное ведение беременности и родов у женщин с нейроэндокринными нарушениями: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Казань, 1995.
- Алипов В.И., Бескровная Н.И., Гладун Е.В.* Основы гормонотерапии в гинекологии. — Кишинев: Штиинца, 1986. — 166 с.
- APUD-система: достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии / Под ред. А.Ф.Цыб. — Обнинск, 1988. — 136 с.
- Атаниязова О.А., Орлова В.Г., Афонина Л.И.* Синдром поликистозных яичников и гиперпролактинемия // Акушерство и гинекология. - 1987. - №3. — С. 18-21.
- Бабичев В.Н.* Нейрогормональная регуляция овариального цикла. — М. : Медицина, 1984. - 240 с.
- Баранов А.Ю., Кидалов В.Н.* Лечение холодом. Криомедицина. — СПб. : Атон, 1999. - 270 с.
- Бархатова В.П.* Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. — М. : Медицина, 1988.
- Бесплодный брак: Пер. с англ. / Под ред. Р.Пепперелла и др. — М. : Медицина, 1983. - 336 с.
- Богданова Е.А.* Гинекологические заболевания у девочек // Акушерство и гинекология. - 1984. - №11. - С. 8-13.
- Боголюбова ИМ.* Профилактика невынашивания беременности при миоме матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 1985.
- Бодяжина В.И., Тумилович Л.Г., Ткаченко Н.М.* Некоторые вопросы нейроэндокринной регуляции полового созревания девочек // Акушерство и гинекология. - 1974. - №7. - С. 3-7.
- Бохман Я.В.* Руководство по онкологии. — Л. : Медицина, 1989. — 328 с.

- Варфоломеев С.Д., Мевх А. Т.* Простагландини — молекулярные биорегуляторы. - М.: Изд-во МГУ, 1985. - 307 с.
- Василевская Л.Н., Грищенко В.И., Щербина И. А., Юровская В.П.* Гинекология. - Ростов н/Д, 2000. - 212 с.
- Васильев В.Н., Чузунов В.С.* Симпатоадреналовая активность при различных функциональных состояниях человека. — М.: Медицина, 1985. — 272 с.
- Веселова Н.М., Долженко И.С., Латыпова Н.Х.* Пути развития современной гинекологии. - М., 1995. — 92 с.
- Вихляева Е.М., Асымбекова Г.У.* Рациональная тактика ведения беременности и родов в профилактике перинатальной заболеваемости и смертности // Вестн. АМН СССР. - 1990. - №7. - С. 18-23.
- Вихляева Е.М., Василевская Л.Н.* Миома матки. - М. : Медицина, 1981. — 231с.
- Гайнутдинов А.Р., Иваничев Т.А.* Мануальная и акупунктурная терапия нарушений нейромоторной функции дыхания. — Казань: Interbook, 1996. — 109 с.
- Гаспаров А.С.* Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных с поликистозными яичниками: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996.
- Гилязутдинов И.А.* Выявление патогенеза некоторых нейроэндокринных синдромов и гормонально-зависимых заболеваний с помощью лучевых и клиничко-лабораторных методов исследования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Казань, 1998.
- Гилязутдинов И.А.* Клиника, диагностика и лечение аденом гипофиза. — Л., 1990. - 67 с.
- Гилязутдинов И.А.* Клиничко-лучевая диагностика нейроэндокринных синдромов и заболеваний центрального генеза у женщин. — Казань: Карпол, 1997.-277 с.
- Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш.* Нейроэндокринные синдромы и заболевания. — Казань, 1990. — 394 с.
- Гилязутдинова З.Ш.* Экстрагенитальная патология и беременность. — М.: Медпресс, 1998.
- Гилязутдинова З.Ш., Гилязутдинов И.А.* Бесплодие при нейроэндокринных синдромах. — Ташкент: Изд-во им. Ибн-Сины, 1993. — 255 с.
- Гилязутдинова З.Ш., Тухватуллина Л.М., Мазитов И.М., Мухаметшина Р.А.* Нейроэндокринная патология в гинекологии: Практ. руководство. — Казань, 1982. - 128 с.
- Гилязутдинова З.Ш., Гилязутдинов И.А., Тухватуллина Л.М.* Нейроэндокринные нарушения и акушерско-гинекологическая патология детского и ювенильного возраста. — Казань: Карпол, 2000. — 317 с.
- Гилязутдинова З.Ш., Акперова Ф.Ф.* Патогенетическая терапия невынашивания беременности у больных с нейроэндокринной патологией // Материалы II съезда акушеров-гинекологов Узбекистана. — Ташкент, 1982. а С. 228-229.
- Гончарова Т.А.* Энциклопедия лекарственных растений. — М. : Издательский дом МСП. - 2001. - Т. 2.
- Грищенко В. И.* Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы. — Харьков: Выща шк. Изд-во при Харьк. ун-те, 1979. — 248 с.
- Давлетшина Л. Т.* Сравнительная оценка методов диагностики и лечения гиперпролактинемического гипогонадизма органического и функционального генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2004. — 24 с.

- Давлетшина Л.Т., Гилязутдинов И.А.* Ранняя диагностика пролактином гипопфиза // Труды КОД МЗ РТ. - Казань, 2001. - С. 87-90.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Персистирующая галакторея-аменорея. — М.: Медицина, 1985. - 254 с.
- Дедов И.И., Дедов В.И.* Биоритмы гормонов. — М.: Медицина, 1999. — 253 с.
- Дилъман В.М.* Гинекологическая онкология. — М.: Медицина, 1983.
- Жаркин А.Ф., Жаркин Н.А.* Рефлексотерапия в акушерстве и гинекологии. — Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1988. — 160 с.
- Жуковский М.А.* Нарушения полового развития. — М.: Медицина, 1989.
- Зыкин Б.И.* и др. // Клиническое руководство по УЗ-диагностике / Под ред. В.В.Минькова, М.Б.Медведева. - М.: ВИДАР, 1997. - Т.3. - С.97.
- Зяблицев С.В., Яковлева Э.Б.* Гормонодиагностика заболеваний женской половой сферы. — Донецк, 1996.
- Иваничев Г.А.* Мануальная терапия. — Казань, 1998. — 448 с.
- Иванов Е.Г.* Гиперандрогенные состояния у женщин // Вопр. диагностики. - 2002. - №2. - С. 27-31.
- Иванов Е.Г.* Функциональная диагностика в акушерстве и гинекологии // Под ред. К.П.Максимова. — Киев: Здоров'я, 1999.
- Иловайская С.Ф., Сидельникова В.М., Коладько В.И.* и др. Особенности состояния репродуктивной системы у женщин при некоторых формах гипоплазии матки // Акушерство и гинекология. — 1982. — №12. — С. 48—50.
- Калинина Е.Л.* Синдром гиперстимуляции яичников при ЭКО и переносе дробящихся эмбрионов // Акушерство и гинекология. — 1993. — №6. - С. 41—43.
- Карол В.* Гормональная контрацепция (Гормонотерапия). — М.: Медицина, 1988.
- Каструбиш Э.М.* Ключ к тайнам мозга. — М.: Стандарт, 1994. — 140 с.
- Кобозева И.В., Кузнецов М.Н., Гуркин Ю.А.* Гинекология детей и подростков. - М., 1998. - 246 с.
- Костина Т.И.* Клинико-патогенетическая характеристика синдрома поликистозных яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Куйбышев, 1989.
- Крымская М.Л.* Климактерический период. — М.: Медицина, 1989. — 267 с.
- Кулаков В.Н.* Новые горизонты гинекологической эндокринологии. — М., 2002.
- Лабораторно-инструментальные методы исследования гинекологических больных // Под ред. З.Ш.Гилязутдиновой. - Казань, 1991. - 82 с.
- Латыпова Н.Х.* Простая вирилизующая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников // Журн. для практ. врача. — 2000. — №4 — С. 23—26.
- Лебедев В.П.* Транскраниальная электростимуляция: новый подход // Транскраниальная электростимуляция. — 1998. — №1. — С. 22—38.
- Манухин И.Б.* и др. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М.: Медицина; Информационное агентство, 2001.
- Милку Шт.-М., Дэнилэ-Мустер А.* Гинекологическая эндокринология. — Бухарест: Изд-во Академии социалистической Республики Румынии, 1973. — 548 с.
- Милованов А.П.* Патология системы мать—плацента—плод. — М.: Медицина, 1999.
- Миндубаева Ф.З.* Эндокраниоз как патогенетическое проявление нейроэндокринных синдромов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 1985. — 21 с.
- Михайлов М.К., Гилязутдинов И.А., Миндубаева Ф.З.* Эндокраниоз и нейроэндокринные синдромы и заболевания. — Казань, 1994.
- Мусин А.Р.* Патогенетическая терапия бесплодия нейроэндокринного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 1989.

- Назаренко Т.А.* Женское бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 1998.
- Натаров В.В., Цариковская И.И., Бирюкова М.С.* Вирилизм. — Киев: Здоров'я, 1987.
- Нестеров Н.И.* и др. Физические факторы в лечении и реабилитации больных бесплодием: Метод, рек. — М., 1994. — 26 с.
- Овсянникова Т.В., Пиеничникова Т.Я., Алиева Э.А.* Гиперпролактинемия в гинекологической практике: Метод, рек. — М., 1990.
- Пашиа С.П.* Клиника нейроэндокринных нарушений, наступивших после массивной кровопотери в родах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Кишинев, 1966.
- Персианинов Л.С., Каструбин Э.М., Расстригин Н.Н.* Электроаналгезия в акушерстве и гинекологии. — М.: Медицина, 1978. — 239 с.
- Потемкин В.В.* Эндокринология. — М.: Медицина, 1986. — 432 с.
- Пиеничникова Т.А.* Эндокринное бесплодие у женщин, обусловленное функциональными нарушениями в системе гипоталамус—гипофиз—яичники. Современные принципы диагностики и терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1979.
- Пиеничникова Т.Я.* Бесплодие в браке. — М.: Медицина, 1991. — 317 с.
- Раисова А. Т.* Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 1990.
- Раисова А. Т., Орлова В.Г.* Значение некоторых функциональных проб для дифференциальной диагностики различных форм гиперандрогении // Акушерство и гинекология. - 1988. - №8. - С. 31—33.
- Раїхлин Н. Т., Кветной И.М., Яковлева Н.Д.* APUD-система: морфофункциональные основы участия регуляторных пептидов и биогенных аминов в физиологических и патологических процессах // Регуляторные пептиды и биогенные амины: Обнинск, 1992. — С. 6—29.
- Роговская С.И., Телунц А.В., Савельева И.С.* Акне как проявление синдрома гиперандрогении. Методы коррекции //Журн. последиплом. образования для провизоров. - 2002. - Т. 2.- №8. - С. 21-26.
- Руководство по климактерию: Руководство для врачей / Под ред. В.П.Сметник, В.И.Кулакова. - М.: МИА, 2001. - С. 525-527.
- Сафронова Л.А.* Электроаналгезия в системе профилактики и лечения поздних гестозов беременных: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 1974.
- Серов В.Н.* Неотложная гинекология. — М., 1993. — 413 с.
- Серое В.Н.* и др. Гинекологическая эндокринология. — М. : Медицина, 1994.
- Серое В.Н., Кожин А.А., Сабуров Х.С.* Нейроэндокринные нарушения менструального цикла. - М. : Медицина, 1989. - 214 с.
- Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. — М. : Триада-Х, 2002.- 303 с.
- Сидорова И.С.* Миома матки и беременность. — М. : Медицина, 1985. — 185 с.
- Сиразетдинов Д.Т., Гилязутдинов И.А., Эгамбердиева Л.Д.* Исследование параметров ПОЛ-АОЗ и рентгенокраниографических данных для выяснения генеза и назначения патогенетической терапии при синдроме олигоменореи // Труды КОЦ МЗ РТ. - Казань, 1998. - Т. 3. - С.197-203.
- Ситнова Л.С.* Восстановление репродуктивной функции у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы и синдромом олигоменореи методом акупунктуры: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Казань, 1991.

Сметных В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М. : Мед. информ. агентство, 1997.

Сметных В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — СПб. : СОТИС, 1995. - 223 с.

Сметных В.П., Тумилович Л.Г. Синдром гиперторможения у женщин: Метод, пособие для врачей. — М., 2003.

Справочник по акушерству-гинекологии / Под ред. Г.М.Савельевой. — М.: Медицина, 1992.

Стархова Н.Г. Клиническая эндокринология. — М. : Медицина, 1983. - 285 с.

Стругацхиы В.М., Арелаян К.Н. Физиотерапевтическая рецептура в гинекологической практике // Вопр. курортологии и физиотерапии. — 1996. — №6. — С. 47-51.

Сутюшев Б.Г. Иглорефлексотерапия при нейроэндокринных нарушениях у женщин: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Казань, 1984. — 18 с.

Табеева Д.М. Руководство по иглорефлексотерапии. — М. : Медицина, 1980.-560 с.

Ткачинская Э.Д. Основы иглорефлексотерапии. — М.: Медицина, 1979 — 342 с.

Тольпахов А.Н. Врожденная дисфункция коры надпочечников // Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии. — М., 1999. — С. 127-132.

Фаттахова Ф.А. Роль эпифиза в патогенезе эндогенного бесплодия: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Казань, 1989.

Хамадянов У. Р. Современные принципы диагностики и лечения генитального инфантилизма//Акушерство и гинекология. — 1981. — №2. — С. 55—58.

Хамитова Г.В., Гылязутдинов И.А., Тухватуллина Л.М. Диагностика дисгормональных и опухолевых заболеваний молочных желез / Труды клинического онкоцентра МЗРТ. — Казань, 1997. — Т. 1. — С. 45—51.

Чистяхова Н.Ю. Профилактика осложнений беременности и родов у женщин группы высокого риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.

Шалыгина В.Г. Стресс как фактор нейроэндокринной патологии // Транскраниальная электростимуляция. — 1998. - №1. - С. 50-57.

Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. -М.: Медицина, 1987.

Эгамбердыева Л.Д. Роль перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты при нейроэндокринных нарушениях и альгодисменорее: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 1998. — 28 с.

Ярустовская О.В. и др. Термоконтрастная гидротерапия в лечении нейроэндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста: Пособие для врачей. — М., 2001. — 9 с.