

На правах рукописи

БОТКИНА

Татьяна Валериевна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА
СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
У ЖЕНЩИН С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ**

14.00.01 - акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск 2001

Работа выполнена в Новосибирском государственном университете МО РФ.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Н.М. Пасман

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

кандидат медицинских наук

Л.И. Кох

Г.Б. Дикке

Ведущая организация: Алтайская государственная медицинская академия

Защита состоится «_____» _____ 2002 г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете (634050, г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск, пр-т Ленина, 107).

Автореферат разослан «_____» _____ 2002 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета

кандидат медицинских наук,

доцент

А.В. Герасимов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы определяется широтой распространения гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста, что обуславливает препятствие для зачатия и вынашивания желанной беременности. По данным В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович (2001) среди женщин, обратившихся с жалобами на гипоменструальный синдром, бесплодие, невынашивание, гипертрихоз, больные с мягкими формами аденогенитального синдрома составляют 30%. Частота же АГС в популяции по данным М.А.Жуковского (1995) довольно высокая и составляет в среднем 1:5000 – 7000.

Если рассматривать яичниковую форму гиперандрогении, то частота основной ее причины – синдрома поликистозных яичников колеблется в широких пределах: от 0,6 до 11% в структуре гинекологических заболеваний.

Существует мнение, что 30% женской популяции имеют ту или иную степень гирсутизма, 10% нуждаются в диагностике и лечении (Шахместер И.Я., 1995; Breckwoldt M., 1992).

Кроме того, такие проявления вирилизации, как гирсутизм и *acne vulgaris* представляют собой косметическую, психологическую, и, если смотреть шире - социальную проблему для женщин. Ведь с периода пубертата, когда начинают проявляться первые признаки гиперандрогении у больных с мягкими формами аденогенитального синдрома – излишний рост волос по мужскому типу, появление большого количества гнойничковых элементов на лице, опережение сверстниц в росте и длине конечностей, мужской тип развития скелетной мускулатуры, недоразвитие молочных желез – закладываются ощущение своей непохожести на общепринятый женский образ, первые комплексы неполноценности (Кушлинский Н.Е., Самсонов В.А., Саламова И.В., 1994; Данилова А.А., Шеклакова Н.А., 2001; Пищулин А.А., Карпова Е.А., 2001; Schmidt J., Spona J., Huber J., 1986; Plouffe L.J., 2000).

В течение дальнейшей жизни в репродуктивном периоде присоединяются более серьезные проблемы, когда женщина ощущает свою неспособность вынашивания беременности и рождения ребенка (Беспалова Т.П., 1999; Овсянникова Т.В., 2000).

Не менее важной частью проблемы стертых форм гиперандрогении являются онкологические аспекты, связанные с предрасположенностью к развитию гиперпластических процессов в эндометрии, причем в равной степени это относится как к овариальной форме гиперандрогении, так и к надпочечниковой (Вихляева Е.М., 1987; Торосян Е.А., Карапетян И.О., 1995; Brody S. et al., 1983).

Последние десятилетия ознаменовались значительным расширением технических возможностей в области репродуктивной эндокринологии и консервативных методов терапии данной патологии (Герасимов Г.А., Александрова Г.Ф., Внотченко С.Л., 1995; Йен С.С.К., Джаффе Р.Б., 1998; Сапронов Н.С., 1998; Серов В.Н., Кожин А.А., Прилепская В.Н., 1998; Коколина В.Ф., 2001; Carmina E., Lobo R.A., 1998; Miller W.L., 1999).

Однако до настоящего времени не разработаны точные критерии адекватности глюкокортикоидной терапии и выбора препарата для подавляющей гормональной терапии. Спорным является вопрос о применении комбинированной

терапии этинилэстрадиолом-ципротеронацетатом и его влиянии на функцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и коры надпочечников у больных со стертыми формами вирильного синдрома. Имеются лишь единичные публикации о применении адьювантной терапии у пациенток с гиперандрогенией на фоне нейрообменно-эндокринных нарушений.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы явилась комплексная оценка состояния репродуктивной системы у женщин с гиперандрогенией, разработка критериев дифференциальной диагностики источника ее происхождения для оптимальной терапевтической коррекции нарушений репродуктивной деятельности.

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

1. Изучить состояние репродуктивной системы у женщин с гиперандрогенией с применением лабораторных и инструментальных методов диагностики.
2. Исследовать гормональную функцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и коры надпочечников в базальных условиях и в условиях функциональной нагрузки.
3. Оценить состояние функции центральной нервной системы при различных формах гиперандрогении.
4. Изучить состояние молочных желез с использованием инструментальных методов исследования.
5. Разработать клиничко-лабораторные и инструментальные дифференциально-диагностические критерии различных видов гиперандрогении.
6. Изучить эффективность патогенетической и адьювантной терапии с учетом различного генеза гиперандрогении.

Научная новизна работы. Впервые дана сравнительная характеристика особенностей становления менструальной и репродуктивной функции у женщин с различными видами гиперандрогении.

Убедительно доказана связь нарушений репродуктивной функции при гиперандрогении с предшествующими поражениями центральной нервной системы.

Приоритетными являются результаты, касающиеся степени распространения патологии молочных желез при различных формах гиперандрогении.

Автором разработаны четкие дифференциально-диагностические критерии различных видов гиперандрогении, основанные на клиничко-анамнестических данных, а также результатах гормонального и инструментального исследования.

Разработаны методы коррекции нарушений гормонального гомеостаза в зависимости от генеза вирильного синдрома.

Практическая значимость. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики различных видов гиперандрогении, позволяющий правильно поставить диагноз на основании клиничко-анамнестического анализа, а также данных гормонального исследования.

Доказана необходимость обязательного инструментального исследования молочных желез при гиперандрогении, приводящей к развитию

гиперпластических процессов, своевременная диагностика и лечение которых позволит снизить частоту рака молочных желез.

Отмеченная первичность поражения центральной нервной системы позволяет рекомендовать иницилирующую негормональную терапию у пациенток с нейрообменно-эндокринными нарушениями, включающую редуцированную диету, умеренные физические нагрузки, использование медикаментозных препаратов.

Методы патогенетической гормональной коррекции и адьювантной терапии, применяемые с учетом различного генеза гиперандрогении, позволяют добиться восстановления менструальной и репродуктивной функции, снизить частоту бесплодия и невынашивания беременности среди данной категории больных.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования и основные рекомендации, вытекающие из них, используются в практической работе гинекологов-эндокринологов Муниципальных центров планирования семьи и репродукции г. Новосибирска, а также используются в курсе лекций на медицинской кафедре Новосибирского государственного университета.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. С целью выявления источника гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста необходимо проведение комплексного исследования, включающего анализ клинико-anamnestических данных, изучение гормонального гомеостаза, проведение ультразвукового исследования органов малого таза и молочных желез.

2. Высокая степень частоты поражения центральной нервной системы и патологии молочных желез у женщин с гиперандрогенией диктует необходимость исследования их функции при данной патологии.

3. Терапевтическую коррекцию гиперандрогении необходимо проводить дифференцировано, в зависимости от генеза вирильного синдрома.

Апробация материалов диссертации. Результаты работы доложены и обсуждены на конференции недели «Планирование семьи» (Новосибирск, 2000, 2001); на X Научно-практической конференции врачей «Актуальные вопросы современной медицины» (Новосибирск, 2001); на заседании Общества гинекологов-эндокринологов по теме «Новые методы диагностики и терапии гиперандрогении» (Новосибирск, 2001); на заседании научно-методической комиссии по медицинским дисциплинам факультета естественных наук НГУ (Новосибирск, 2001); на Всероссийской конференции «Лечение бесплодия: нерешенные проблемы» (Саратов, 2001).

Публикации. По теме диссертации опубликовано пять печатных работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста. Состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 15 рисунками. Список литературы включает 276 источников, из которых 137 опубликовано в отечественных и 139 в зарубежных изданиях.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинический материал основан на 130 наблюдениях, проведенных в кабинетах гинекологической эндокринологии муниципальных центров планирования семьи и репродукции Железнодорожного, Ленинского и Центрального районов г. Новосибирска.

По группам больные были распределены следующим образом: 1 – 4 – исследуемые группы; 5 – группа контроля. Из них 42 пациентки с постпубертатной формой аденогенитального синдрома (АГС) были включены в 1-ю группу. Ко 2-й группе отнесли 29 больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). В 3-ю группу вошли 26 пациенток с нейрообменно-эндокринной формой гипоталамического синдрома (ГС), в 4-ю группу – 9 больных с идиопатическим гирсутизмом (ИГ). Средний возраст больных при обращении составил $26,5 \pm 1,2$ лет.

В контрольную группу включили 24 женщины от 15 до 35 лет, обратившиеся на прием по планированию семьи.

Период наблюдения составил два года (1999 – 2000 годы).

Синдромы гиперандрогении были диагностированы на основании данных комплексного клиничко-лабораторного обследования. С помощью общеклинического исследования исключали заболевания сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, дыхательной, нервной и мочевыделительной систем.

В анамнезе жизни пациенток обращали внимание на генеалогические особенности, наличие нарушений менструальной и репродуктивной функции у матери и ближайших родственников по женской линии, возраст родителей при рождении обследуемой, особенности течения беременности и родов у матери, наличие у матери и ближайших родственников гинекологических, опухолевых и эндокринных заболеваний, гирсутизма, состояние репродуктивной функции у сестер пациентки.

Специальному анализу при изучении акушерско-гинекологического анамнеза подвергался период становления менструальной функции (возраст менархе, характер менструаций, цикличность, время появления нарушений менструального цикла, их особенности, анализировались возможные причины нарушений менструального цикла).

Уделялось большое внимание заболеваниям, перенесенным в детстве, особенно в период адренархе (6-8 лет) и менархе (11-13 лет). Указанные факторы в эти периоды могут способствовать возникновению разнообразных нейроэндокринных нарушений. Особое внимание обращали на стрессовые ситуации и их связь с началом заболевания.

При общеклиническом обследовании оценивали характер телосложения, состояние кожи (пигментации, стрии, *acne vulgaris*, гирсутизм), особенности отложения подкожно-жировой клетчатки.

В процессе осмотра и пальпации молочных желез обращали внимание на степень их развития, форму, консистенцию (наличие уплотнений), характер выделений из сосков.

Для оценки степени выраженности ожирения у больных определяли индекс массы тела (ИМТ) по Bray (1991). В норме ИМТ равен 19-25. ИМТ от 26 до 30 говорит о низкой вероятности метаболических осложнений, свыше 30 – о средней степени риска, свыше 40 – о высокой степени риска развития метаболических осложнений. При сравнении ИМТ с оценкой ожирения по таблицам Баранова А.Н. отмечается, что значение ИМТ от 30 до 40 соответствует III степени (превышение массы тела на 50%), а свыше 40 –IV (превышение массы тела на 100%) ожирения.

При осмотре особенности и степень выраженности гирсутизма оценивали по шкале Ferriman, Gallwey (1961) с определением гирсутного числа.

Функциональное состояние яичников определяли по тестам функциональной диагностики, оценивая данные базальной температуры, феномен «зрачка» и фолликулогенез по УЗИ.

Состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой системы изучалось по данным менограмм, базальной температуры, УЗИ сканирования яичников и надпочечников, магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ), определения концентрации гонадотропных гормонов в плазме крови, андрогенных стероидов в плазме крови и их метаболитов в суточной моче до и после проведения дексаметазоновой пробы.

Функциональное состояние яичников определяли по данным УЗИ сканирования, оценивали развитие фолликула, желтого тела, состояние эндометрия. Эти данные сопоставляли с днями подъема базальной температуры и результатами гормонального исследования.

Определение концентрации гонадотропных и стероидных гормонов в плазме периферической крови было проведено 130 пациенткам. Исследование проводилось в гормональной лаборатории НИИ Терапии СО РАМН г.Новосибирска. Уровень гормонов определяли радиоиммунологическим и иммунохемилюминисцентным методами на системе Amerlite с использованием наборов, предоставленных фирмой Beckman coulter «Immunotech» (Чехия). Контроль воспроизводимости осуществлялся при использовании пула сливной сыворотки. Контроль правильности проводился аттестованными сыворотками трех диапазонов концентрации фирмы «BioRad», а также постановкой внутреннего контроля входящего набора.

Уровень гонадотропных гормонов определяли на 5-6 день менструального цикла. Уровень андрогенных стероидов яичников и надпочечников оценивали в базальных условиях и в условиях функциональной нагрузки после проведения дексаметазоновой пробы.

Дексаметазоновую пробу проводили 41 пациентке для установления источника гиперандрогении. При проведении малой дексаметазоновой пробы пациентке назначали дексаметазон по 0,5 мг через 6 часов (2 мг/сут) в течение 3 сут., общая доза препарата для проведения пробы составила 6 мг. Для оценки пробы определяли исходный уровень тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата в плазме крови, содержание 17-КС и 17-КГС в моче, а также их

концентрацию на следующий день после отмены дексаметазона. Пробу считали положительной, если на фоне приема дексаметазона уровень андрогенных стероидов в плазме крови и их метаболитов в моче снижался по сравнению с базальным уровнем более чем на 50%, что указывало на надпочечниковый источник андрогенов. Снижение пробы менее чем на 30% расценивали как яичниковый генез гиперандрогении.

Исследование содержания 17-КС и 17-КГС в моче проводилось в лаборатории эндокринологии МКБ № 11 г. Новосибирска. Экскреция метаболитов с суточной мочой определялась калориметрическим методом по цветной реакции с методимитробензолом по Циммерману и выражалась в ммоль/сут.

Результаты определения содержания гормонов выражались в международной системе СИ: ЛГ- МЕ/мл, ФСГ – МЕ/мл, пролактин – нг/мл, ТТГ – МЕ/мл, тестостерон – нг/мл, ДЭА-S – мкг/мл, кортизол – нмоль/л.

С целью выявления функционального состояния центральных звеньев регуляции нейроэндокринной системы 12 пациенткам проводилась электроэнцефалография. Электроэнцефалограммы регистрировались на 9-канальном чернилопишущем анализаторе электрической активности мозга с топографическим картированием «Энцефалан 131-01». Проводилась монополярная и биполярная регистрация биоэлектрической активности головного мозга. Запись осуществлялась в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах пациентки и на фоне функциональных нагрузок.

Оценка ЭЭГ производилась по данным визуального анализа и гистографического анализа по Фору. При общей характеристике активности указывали частотную полосу доминирующего ритма, его пространственные распределения и количественные характеристики (индекс, амплитуда, частотный спектр), выделяли патологические формы активности.

Рентгенография черепа и турецкого седла проведена 106 пациенткам на аппарате ТУР-1001 в боковой проекции на расстоянии 1 метра для исключения опухолевых процессов головного мозга и выявления изменений со стороны костей свода черепа и турецкого седла.

С целью уточнения состояния структур головного мозга 14 пациенткам с выявленной гиперпролактинемией была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга на аппарате «Образ-1» с напряжением магнитного поля 0,12 Т, толщиной среза 8 мм. Срезы получены в коронарной, аксиллярной и сагиттальной плоскостях. Используемые последовательности SE (спин-эхо) и GE (градиент-эхо).

Маммография проводилась на 5-8 день менструального цикла или условного цикла в двух проекциях – боковой и прямой – у 31 пациентки при выявлении патологических изменений молочных желез при пальпации.

Ультразвуковые (УЗ) методы исследования органов малого таза произведены 130 пациенткам на 5-7 день менструального цикла или условного цикла при помощи аппарата Aloka SSD-250 (Япония), работающего в реальном масштабе времени, трансабдоминальным датчиком с частотой 3,5 МГц, трансвагинальным датчиком с частотой 5 МГц (Демидов В.Н., 1990).

При этом оценивали состояние эндометрия и миометрия, положение матки, проводили УЗ биометрию трех размеров матки, яичников. Для более

точной диагностики использовали вычисление маточно-яичникового индекса (МЯИ), предложенное Демидовым В.Н.(1990). МЯИ вычисляется по следующей формуле:

$$\text{МЯИ} = \frac{0,5 (0,5 \text{ ЯПД ЯПТ ЯПШ} + 0,5 \text{ ЯЛД ЯЛТ ЯЛШ})}{\text{МТ}} ;$$

где ЯПД, Т, Ш и ЯЛД, Т, Ш – длина, толщина и ширина соответственно правого и левого яичников;

МТ – толщина матки.

Особое внимание обращали на структуру яичников. Определяли локализацию кистозных включений и измеряли их максимальный диаметр.

Ультразвуковое исследование надпочечников проведено 67 пациенткам на том же аппарате, оценивались размеры надпочечников, их расположение и структура.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось 18 пациенткам на аппарате Aloka SSD-650 (Япония), производили расчет суммарного объема щитовидной железы на основе УЗ биометрии трех размеров обеих долей и перешейка. Показаниями для проведения УЗИ щитовидной железы являлись патологические изменения при пальпации и клиническо-лабораторные признаки нарушения функции щитовидной железы. Особое внимание уделяли структуре щитовидной железы, наличию кистозных и узловых включений, ее расположению и подвижности.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с помощью пакета программ MICROSOFT EXCEL и SPSS через WINDOWS 98 с вычислением средней арифметической (M), ошибки репрезентативности средней арифметической (m) и сравнению средних величин по критерию Стьюдента (Лакин Г.Ф., 1990). Вероятность достоверности различий сравниваемых средних величин принимались за достоверные при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из основных причин нарушений менструальной и репродуктивной функции у женщин детородного возраста является избыточная продукция андрогенов и связанное с этим повышение концентрации их в плазме крови. В целом клинические проявления андрогенизации и последующее лечение определяются ее причинами, основными из которых являются: надпочечниковые, яичниковые, гипоталамо-гипофизарные, а также идиопатический гирсутизм.

Ретроспективный анализ полученных в результате нашего исследования данных свидетельствует о том, что определенные результаты клинического, гормонального, ультразвукового и рентгенологического исследований помогают установить тип гиперандрогении.

Ведущей причиной обращения пациенток с АГС и идиопатическим гирсутизмом были различные проявления гиперандрогении, основными из

которых были гирсутизм, *acne vulgaris*, жирная себорея. Основной мотивацией, заставляющей больных с СПКЯ обследоваться и лечиться, были жалобы на бесплодие и нарушение менструального цикла. Пациентки с ГС обращались преимущественно с жалобами на патологическую прибавку массы тела и нарушение менструального цикла.

Нарушения менструального цикла отмечались у 80 пациенток (75,5%) с гиперандрогенией. Регулярный менструальный цикл наблюдался у всех 9 больных (100%) идиопатическим гирсутизмом, у 31,1% больных с АГС, у 11,5% больных с гипоталамическим синдромом и лишь у 3,4% пациенток с СПКЯ.

По структуре нарушения менструального цикла у пациенток с АГС распределялись следующим образом: у 22 женщин (51,5%) обнаружена олигоменорея (интервал между менструациями от 35 дней до 4-6 месяцев), у 7 (16,7%) пациенток наблюдалась вторичная аменорея. Средний возраст начала нарушений менструального цикла был $13,8 \pm 0,5$ лет.

Нарушения менструального цикла у пациенток с СПКЯ отмечены с возраста $13,9 \pm 0,8$ лет и были представлены: олигоменореей в 20 случаях (68,4%), вторичной аменореей в 5 случаях (16,3%), дисфункциональными маточными кровотечениями (ДМК) в 3 случаях (11,4%).

У пациенток с ГС были диагностированы следующие нарушения менструального цикла: олигоменорея у 14 пациенток (53,8%), вторичная аменорея у 4 пациенток (15,3%), ДМК у 5 больных (19,2%). Начало нарушений менструального цикла отмечалось в возрасте $18,1 \pm 1,1$ лет.

При идиопатическом гирсутизме патологии менструального цикла отмечено не было. В контрольной группе у всех пациенток менструальный цикл был сохранен. Эти результаты сопоставимы с данными литературы (Богданова Е.А., 1971; Козлов Г.И., 1974; Любимова Л.П., 1990; Комаров Е.К., 1993). Вместе с тем, в отличие от результатов исследования Л.Я. Фарта, где частота выявления нарушений менструальной функции у женщин с гиперандрогенией была 57%, в нашей работе данный показатель определялся как 81% (Фарта Л.Я., 1986).

Одним из постоянных спутников нарушения менструального цикла является стойкая ановуляция и, как следствие этого, бесплодие. По результатам тестов функциональной диагностики в нашем исследовании ановуляция обнаружена наиболее часто среди больных с гипоталамическим синдромом – в 81% случаев, сравнительно реже при СПКЯ – в 62% и при АГС – в 52% случаев, что согласуется с данными других авторов (Овсянникова Т.В., Тер-Аванесов Г.В., 1995).

Анализ детородной функции показал преобладание первичного бесплодия в группе с СПКЯ, выявленного у 10 пациенток (53%) из числа имеющих регулярную половую жизнь. У больных с АГС бесплодие диагностировано у 12 пациенток (41%) – в 10 случаях первичное и в 2 случаях вторичное. В группе с ГС бесплодие отмечалось у 6 больных (33%) – в 4 случаях первичное, в 2 случаях вторичное. У женщин с идиопатическим гирсутизмом и в контрольной группе нарушений репродуктивной функции не было.

Тщательно проводился сбор анамнестических данных. Отмечена повышенная частота перенесенных заболеваний в детстве у пациенток с СПКЯ и ГС, особенно в период адренархе (6-8 лет), и менархе (11-13 лет). В работах

последних лет доказана роль инфекционных заболеваний в патогенезе поражения гипоталамо-гипофизарной системы, реализованная через нарушение синтеза и деградации нейротрансмиттеров (Фромен Л., Кригер Д., 1985; Берлинер Е.Г., Данилова О.А. с соавт., 1999; Naak T., Jungmann E. Et al., 1997; Perkins R.V., Hall J.E., Martin K.A., 1999).

Соматический анамнез был отягощен у 88 пациенток с гиперандрогенией (83,0%). У пациенток с ГС наиболее часто встречалась патология центральной нервной системы: внутричерепная гипертензия у 9 женщин (34,6%), остаточные явления черепно-мозговой травмы и вегетососудистая дистония у 7 женщин (26,9%). У больных с СПКЯ и АГС преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта – хронический гастродуоденит выявлен в 21% и 24% случаев соответственно. Во всех основных группах наиболее часто встречался хронический холецистит и дискинезия желчевыводящих путей в 42,5% у пациенток с гиперандрогенией, а также хронический тонзиллит, выявляемый от 29% до 39% в основных группах.

Причиной гиперандрогении при гирсутизме могут быть не только отклонения яичникового или надпочечникового стероидогенеза, но и изменения метаболизма андрогенов при нормальной их продукции. Особенно часто последнее связано с заболеваниями печени. Патологические изменения в печени не только влияют на дезактивационный метаболизм андрогенов, но и приводят к повышению свободного тестостерона и дегидроэпиандростерона за счет нарушения синтеза тестостерон-эстрадиол-связывающего глобулина и альбуминов (Розен В.Б., 1985; Пищулин А.А., Карпова Е.А., 2001; Redmond G.P., 1998).

Характерной особенностью семейного анамнеза женщин с повышенным содержанием андрогенов в плазме крови является достоверно более «старший» возраст родителей при рождении детей.

Так, у больных 1-й группы средний возраст матери при рождении пробанда составил $27,7 \pm 0,9$ лет, отца - $29,9 \pm 0,9$ лет; у больных 2-й группы $25,8 \pm 0,9$ лет и $29,9 \pm 0,9$ лет соответственно; у больных 3-й группы – $27,6 \pm 0,9$ лет и $28,7 \pm 0,9$ лет. У женщин контрольной группы данный возраст родителей был достоверно более «молодым» и составил у матери $22,3 \pm 0,9$, у отца – $24,4 \pm 0,9$. У пациенток с идиопатическим гирсутизмом эти показатели были равны $24,0 \pm 1,6$ и $26,1 \pm 1,6$ соответственно.

На основании изучения семейного анамнеза пациенток с гиперандрогенией можно выявить характерные особенности: наличие у близких родственниц нарушения менструальной и репродуктивной функции, гирсутизма, синдрома поликистозных яичников.

У 106 обследованных нами пациенток с гиперандрогенией различного происхождения в 100% случаев имел место гирсутизм. Оценка степени патологического роста волос производилась по шкале Ferriman, Gallwey, 1961 с определением среднего гирсутного числа (таблица 1).

Таблица 1

Значения гирсутного числа у пациенток с различными вариантами гиперандрогении

Группа	Гирсутное число, M±m	Гирсутное число, Min-Max	Возраст начала гирсутизма, M±m
1 Пациентки с АГС n=42	22,6 ± 0,3	18 - 26	16,7 ± 0,6
2 Пациентки с СПКЯ n=29	17,6 ± 0,5	15 - 22	16,9 ± 0,6
3 Пациентки с ГС n=26	19,4 ± 0,5	15 - 23	21,0 ± 0,9
4 Пациентки с ИГ n=9	20,3 ± 1,2	16 - 27	15,0 ± 1,6
5 Группа контроля n=24	7,4 ± 0,6	6 - 11	-

Примечание: достоверность различий между группами

$P_{1-5} < 0,001$; $P_{2-5} < 0,001$; $P_{3-5} < 0,001$; $P_{4-5} < 0,001$;

$P_{1-2} < 0,001$; $P_{1-3} < 0,001$; $P_{2-3} < 0,01$; $P_{2-4} < 0,05$.

У женщин с синдромом поликистозных яичников гирсутизм возник, в основном, с началом менструаций или спустя 1-3 года. Средний возраст появления гирсутизма составил $16,9 \pm 0,6$ лет. Его появление чаще всего совпадало с периодом нарушения менструального цикла и характеризовалось увеличением роста волос в основном на гормонально-зависимых областях тела. На индифферентных областях тела (предплечье, голень) выраженность оволосения не превышало показателей здоровых женщин. В среднем гирсутное число составляло, по нашим данным, - 17,6, что значительно превышало показатели здоровых женщин – 7,4.

У больных с аденогенитальным синдромом гирсутизм характеризовался усилением роста грубых остевых волос как на гормонально зависимых, так и на индифферентных участках тела. Гирсутное число возрастало до 22,6. Следует отметить раннее возникновение патологического роста волос, хотя у пациенток с сохраненным регулярным менструальным циклом начало было отсроченным. В среднем возраст появления гирсутизма составлял $14,9 \pm 0,6$ с дальнейшим постепенным прогрессирующим в последующие годы.

Практически у всех больных с нейрообменно-эндокринной формой гипоталамического синдрома имелся гирсутизм, первые признаки которого возникали в более отдаленном периоде, через 2-5 лет после начала нарушений менструального цикла, в возрасте $21,0 \pm 0,9$. При данной патологии происходит усиление роста как

остевых, так и пушковых волос на гормонально зависимых и индифферентных участках тела, что создает впечатление общего гипертрихоза. Гирсутное число при этой форме гиперандрогении составило 19,4.

У пациенток с идиопатическим гирсутизмом рост волос также характеризовался чрезмерной активностью стержневых и пушковых волос на гормонально зависимых и индифферентных участках тела. Среднее гирсутное число при данной патологии составило 20,3, с минимальным и максимальным значением от 14 до 27. Начало возникновения гирсутизма при данной патологии было ранним – в возрасте $14,7 \pm 1,6$ лет.

У всех больных с момента появления патологического оволосения отмечалась тенденция к его прогрессированию.

Из других симптомов гиперандрогении следует отметить появление acne vulgaris и жирной себореи. Наиболее часто acne vulgaris выявлялись у пациенток с СПКЯ: единичные у 8 (27%) и множественные у 14 (45%); а также у больных с АГС: единичные у 10 (24%), множественные у 19 (48%); несколько реже у больных с ГС 4 (15%) и 9 (35%) и еще реже при идиопатическом гирсутизме 1(11%) и 1 (11%) соответственно.

При общем осмотре пациенток с адреногенитальным синдромом выявлялись нерезкие признаки маскулинизации, которые выражались в изменении архитектоники тела: уменьшением размеров ширины таза, увеличением окружности грудной клетки и ширины плечевого пояса, гипопластичные молочные железы - так называемый "спортивный" тип телосложения. Больные с СПКЯ и ИГ имели женский тип телосложения, равномерное распределение подкожной жировой клетчатки с небольшим избытком массы тела. Индекс массы тела, превышающий нормальные показатели (более 26) выявлен у 12 пациенток с СПКЯ (41,4%) и у 1 пациенток с ИГ (11,1%).

При осмотре больных с гипоталамическим синдромом также имели место расширение плечевого пояса и увеличение окружности грудной клетки, 20 пациенток этой группы (76,9%) страдали ожирением. При анализе индивидуальных показателей у пациенток этой группы ИМТ от 26 до 30 (I-II степень ожирения в соответствии с классификацией Баранова) был определен у 11 женщин, ИМТ от 31 до 40 (III степень ожирения) – у 8 женщин, ИМТ более 40 (IV степень ожирения) – у 1 женщины.

Исследования механизмов, регулирующих деление и дифференцировку адипоцитов, указывают на роль внегонадного синтеза эстрогенов из андрогенов в качестве трофического фактора. В литературе также имеются сведения о высокой частоте ожирения у пациенток с гиперандрогенией (Рубченко Т.И., 1988; Фоменкова Е.С., Алишева Е.К., 1999; Bernasconi D., Del Monte P. et al., 1996), хотя в нашем исследовании избыточную массу тела мы выявляли несколько реже.

При осмотре кожных покровов у 11 пациенток с гипоталамическим синдромом (42,3%) отмечались розовые и белые стрии на коже живота, груди, бедер, что свидетельствует о наличии метаболических изменений.

Результаты гормональных исследований свидетельствуют о достоверном повышении содержания ЛГ в 1-й, 2-й и 3-й группе, с наибольшими значениями у пациенток с ГС, что превышало показатели этого гормона в контрольной группе в 2,5 - 4 раза. Достоверное увеличение ФСГ также преобладало в группе с ГС и ИГ (таблица 2).

**Показатели уровня центральных и периферических
гормонов у пациенток**

Уровни гормонов, система СИ	1 группа (АГС), М± m	2 группа (СПКЯ), М± m	3 группа (ГС), М± m	4 группа (ИГ), М± m	5 группа (контроль), М± m
ЛГ	*** 10,1±0,9	*** 14,3±1,8	*** 16,0±2,3	7,3± 0,7	6,6± 0,5
ФСГ	** 5,5± 0,5	** 5,8± 0,7	*** 6,4± 0,5	*** 7,4± 1,4	3,9± 0,4
ЛГ/ФСГ	* 2,1± 0,3	*** 3,0± 0,4	** 2,6± 0,4	1,1± 0,1	1,4± 0,2
ПРЛ	** 12,2± 0,7	11,1± 1,5	** 17,8± 3,2	* 19,8± 5,8	7,8± 1,3
Т	** 0,9± 0,1	* 0,8± 0,1	0,7± 0,1	0,4± 0,1	0,6± 0,1
ДЭА-С	** 3,0± 0,2	1,7± 0,2	2,2± 0,3	1,8± 0,2	1,9± 0,3
К	420± 46,9	384± 95,9	* 495± 61,6	382± 65,7	371± 32,0
17-КС	*** 65,1± 3,3	50,7± 4,3	* 53,2± 5,7	43,4± 3,0	41,6± 2,6
17-КГС	* 45,2± 4,5	32,5± 2,3	43,8± 3,7	39,4± 14,9	34,7± 2,2

Примечание:

достоверность различий между контрольной и основной группой

* p < 0,05

** p < 0,01

*** p < 0,001

Индекс ЛГ/ФСГ был повышен у пациенток с СПКЯ и составил в среднем $3,0 \pm 0,4$; у пациенток с ГС также отмечалось увеличение отношения ЛГ/ФСГ до $2,6 \pm 0,4$. В контрольной группе данный показатель составил 1,5. Индекс ЛГ/ФСГ у больных СПКЯ более 2,5 обнаружен в 51,7% наблюдений (у 15 человек).

Полученные данные согласуются с данными литературы о возникновении гиперандрогении и хронической ановуляции в результате повышенной стимуляции ЛГ стероидогенных структур яичников, следствием которой было формирование поликистозных яичников (Тронько Н.Д., Турчин И.С. с соавт., 1988; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2001; Uriarte M.M., Klein K.O., Barnes K.M., Pescovitz O.H., Loriaux D.L., Cutler G.B., 1998).

Учитывая наличие прямого стимулирующего воздействия гиперпролактинемии на стероидогенез в надпочечниках, нами исследовалась концентрация пролактина в плазме крови у всех пациенток (Йен С.С.К., Джаффе Р.Б., 1998). Достоверное увеличение содержания пролактина выявлено у пациенток с ГС (в среднем $17,8 \pm 3,2$ нг/мл) и ИГ ($19,8 \pm 5,8$ нг/мл).

При анализе индивидуальных показателей пролактина при гиперандрогении, повышение концентрации гормона было выявлено у 37 пациенток (35%). Из них в 1-й группе у 13 пациенток (31%), во 2-й группе у 5 пациенток (17%), в 3-й группе у 12 (46%) и в 4-й группе у 6 (67%). В последние десятилетия в литературе появились сообщения, что у 40% больных с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза имеются нарушения секреции и метаболизма андрогенов (Vermeulen A.I., Ando S., 1978; Glickman S.P., Rozenfield R.L., Bergental R.M., Helke J., 1992).

С другой стороны, идиопатический гирсутизм во многих случаях является ранним и единственным симптомом дисфункции каких-либо из звеньев в цепи органов и систем, обеспечивающих синтез, транспорт и метаболизм андрогенов (Бирюкова М.С., 2000). В нашем исследовании высокий процент выявления гиперпролактинемии в группе с ИГ позволяет говорить о скрытом течении гипоталамо-гипофизарной формы гиперандрогении, которая в дальнейшем могла бы трансформироваться в явную форму. Именно поэтому больные с идиопатическим гирсутизмом нуждаются в длительном наблюдении и углубленном клинико-лабораторном обследовании, целью которого является раннее определение возможного источника избытка андрогенов.

При исследовании уровня стероидных гормонов в плазме крови мы обнаружили достоверное повышение содержания тестостерона в группах с АГС и СПКЯ, где средние значения составили 0,9 и 0,8 нг/мл соответственно. Уровень ДЭА-С достоверно превышал показатели контрольной группы у пациенток с АГС. Содержание кортизола было повышено у больных ГС.

Обращал на себя внимание уровень 17-кетостероидов в суточной моче у пациенток с АГС, который превышал данный показатель контрольной группы в 1,5 раза и составлял в среднем 65,1 ммоль/сут.

С целью уточнения источника гиперандрогении 41 пациентке проведена проба с дексаметазоном. В группе с АГС отмечалась редукция уровней тестостерона, ДЭА-С и экскреции их метаболитов с суточной мочой на 50-70% и более.

Анализ характера электрической активности мозга по данным электроэнцефалографии произведен у 12 пациенток с нейро-эндокринными изменениями. Соответствующая норма ЭЭГ, характеризующаяся высокой степенью регулярности колебаний биопотенциалов, была обнаружена у 2 больных (16,7%). У 7 пациенток (58%) в записи присутствовали пароксизмы билатерально-синхронной активности в различных диапазонах волн, что указывает на заинтересованность срединных структур головного мозга на мезодизэнцефальном уровне. У 6 пациенток (50%) в записи регистрировались медленные тета- и дельта-волны, что свидетельствует об усилении влияния активизирующих десинхронизирующих структур и заинтересованности ствола мозга. У 3 пациенток (25%) имели место признаки ирритации (неустойчивость основного ритма, явления заостренности волн).

Данные рентгенографии черепа позволяют высказать мнение о том, что при нарушении функции гипоталамо-гипофизарной системы, в частности нарушения транзитерного звена, имеет значение состояние костей свода черепа. По нашим данным патологические изменения на краниограмме в 77% случаев выявлялись у больных с ГС и в 62% у больных с СПКЯ.

Из них патологические изменения чаще встречались в группе ГС – 20 человек (76,9%) и СПКЯ – 18 человек (62,1%); значительно реже в группах АГС – 18,2% наблюдений и ИГ – 14,3% наблюдений.

По данным Михайлова М.К. (1995) при рентгенологическом исследовании черепа у 820 пациенток с СПКЯ сочетание признаков эндокраниоза (внутренний гиперостоз пластинки лобной кости, клиновидных отростков турецкого седла) и эндокринопатии было выявлено в 56% случаев. Имеются сторонники, объясняющие развитие эндокраниоза теорией нарушения локального кровообращения в мозге, в частности изменением гемодинамики и сосудов твердой мозговой оболочки и вторичным метапластическим костеобразованием, поражением гипоталамо-гипофизарной области в результате нарушения мозгового кровообращения (Спужак М.И., Крамной И.Е., 1988; Moore S., 1955).

С целью уточнения состояния структур головного мозга 14 пациенткам проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, которая позволила выявить патологию у 12 пациенток (85,7%). Из них у 6 пациенток (50%) была выявлена микроаденома гипофиза и у 5 (41,6%) – нарушение ликворооттока из боковых желудочков головного мозга, что свидетельствовало о наличии внутричерепной гипертензии, у 2 пациенток (16,6%) обнаружено «пустое» турецкое седло. Указанные больные, в основном, страдали гипоталамическим синдромом.

Рентгенологическое исследование молочных желез, проведенное 31 пациентке с гиперандрогенией, у значительного большинства - 28 больных (90,3%) - позволило выявить патологические изменения на маммограмме.

Фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз) была выявлена в 74% случаев и преобладала у пациенток с ГС и СПКЯ, на рентгенограмме характеризовалась мелкоочаговыми уплотнениями, рассеянными в обеих железах, с распределением, соответствующим долькам или сегментам. При выраженных формах тени сливались, образуя плотные пестрые конгломераты. Фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента характеризовалась фестончатостью контуров железистого треугольника, грубым

крупнопетлистым рисунком с многочисленными округлыми просветлениями, тяжистостью; встречалась в 15% случаев, чаще у пациенток старшего возраста с АГС.

Фиброзно-жировая трансформация железистой ткани диагностирована в 13% случаев, чаще у пациенток с ГС и проявлялась плотной тяжистостью, либо плотными напластованиями, в основном в передних отделах желез. Инволютивные изменения железистой ткани выявлялись в 22% случаев, у пациенток с ИГ и АГС, рентгенологически характеризовались резко обедненным рисунком, обусловленным уменьшением количества структурных элементов, замещенных жировой тканью.

В контрольной группе маммография проведена 10 женщинам, фиброзно-кистозная мастопатия выявлена лишь у двух пациенток, что составило 20%. Результаты наших исследований согласуются по частоте выявления мастопатии у данной категории больных с данными других авторов (Пинхосевич Е.Г. , 1989; Бурдина Л.М., Крымская М.Л., Оганезова М.В., Аксамитова В.П., 1993; Лазарев А.Ф., 1997).

Однако в исследовании Л.М. Бурдиной было отмечено преобладание инволютивных изменений (полных или в сочетании с железисто-фиброзным компонентом) у 91,8% пациенток с СПКЯ, что несколько отлично от наших данных.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза было проведено всем пациенткам с гиперандрогенией. Мелкокистозно измененные яичники были обнаружены у всех 29 пациенток 2-ой группы, а также у 28 пациенток 1-й группы (66,6%) и 23 пациенток 3-й группы (88,6%), что позволяет говорить о высокой частоте выявления вторичного синдрома поликистозных яичников при АГС и ГС. Оценивая всех больных с гиперандрогенией, следует также подчеркнуть высокую частоту выявления поликистоза яичников, диагностированного у 75,5% больных.

Учитывая затруднение диагностики СПКЯ на основании визуальной оценки эхограмм, нами производилось вычисление количественных показателей по специально разработанной формуле. Маточно-яичниковый индекс (МЯИ) более 3,5 обнаружен у 68 пациенток с гиперандрогенией (64,2%).

Гипоплазия матки по УЗИ была диагностирована у 38 пациенток 1-й и 2-й группы. Увеличение размеров матки отмечалось у 12 больных, вследствие наличия небольших интерстицио-субсерозных миоматозных узлов диаметром до 1,5-2 см. и косвенных признаков внутреннего эндометриоза матки. Спаечный процесс в малом тазу подтвержден по УЗИ у 48 больных.

Необходимость количественной ультразвуковой оценки состояния матки и яичников для диагностики СПКЯ подтверждается высокой частотой обнаружения мелкокистозно измененных яичников по УЗИ. При АГС поликистозные яичники по данным УЗИ выявлены в 66% (28 пациенток), при ГС – в 88,6% (23 пациентки).

Всем 42 пациенткам 1-ой группы, а также 25 пациенткам из 2-й, 3-й и 4-й групп было проведено ультразвуковое исследование надпочечников. Патологии не было выявлено ни в одном случае.

С целью выявления тиреоидной патологии 18 больным с выявленными изменениями при пальпации проведено УЗИ щитовидной железы. Изменения размеров и структуры щитовидной железы были обнаружены у 15 пациенток (83,3%): у четырех женщин 1-й группы (9,5%); у пяти 2-й группы (17,2%); у шести пациенток 3-й группы (23,0%); у пяти больных 4-й группы (55,5%). Наибольшая

частота патологии щитовидной железы при УЗИ именно в группе с ИГ объясняет тот факт, что, несмотря на содержание андрогенов в плазме крови в пределах нормы, нарушение функции щитовидной железы обуславливает повышение сродства к андрогенным рецепторам в периферических тканях у данной категории больных (Bals-Pratsch M., De Geyter C., Muller T. et al., 1997).

На основании проведенного исследования, мы хотели бы предложить алгоритм обследования пациенток для уточнения источника гиперандрогении. Включая в себя все основные диагностические критерии, он позволяет определить первоочередные задачи в тактике ведения данной патологии (таблица 3).

В лечении гиперандрогении мы руководствовались видом патологии, локализацией процесса, степенью тяжести, возрастом пациентки, наличием выявленных сопутствующих заболеваний и целью терапии (восстановление фертильности, восстановление овариально-менструального цикла, профилактика гиперпластических процессов эндометрия, редукция гирсутизма).

Патогенетической терапией у 42 пациенток, страдающих адреногенитальным синдромом, было назначение глюкокортикоидов (дексаметазона в малых дозах), направленное на восполнение дефицита кортизола и снижение синтеза андрогенов надпочечниками.

С целью коррекции яичниковой гиперандрогении у 25 пациенток с СПКЯ, а также у 30 пациенток с АГС и 15 пациенток с ГС при наличии вторичного синдрома ПКЯ применяли комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с целью торможения секреции гонадотропинов, эндогенных яичниковых андрогенов и устранения пролиферативного эффекта эстрогенов на эндометрий.

Использовали оральные контрацептивы с гестагенами последнего поколения, обладающими минимальным андрогенным эффектом (гестоден, дезогестрел). Особенно был эффективен в комплексной терапии СПКЯ препарат "Диане-35" с входящими в состав этинилэстрадиолом и ципротеронацетатом (ЦПА), обладающим активными антиандрогенными свойствами.

Хотя, по данным Ю.Б. Белоусова и соавт., ЦПА обладает и некоторой глюкокортикоидной активностью, подавляет секрецию гипофизом ЛГ и АКТГ, уменьшая секрецию андрогенов не только яичниками, но и надпочечниками. При АГС Диане-35 был назначен 23 пациенткам (Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К., 1993).

У тех пациенток, конечной целью лечения которых являлось наступление беременности, мы использовали кломифена цитрат в расчете на стимуляцию овуляции, формирование желтого тела и продукцию эндогенного прогестерона. Кломифена цитрат был назначен 9 пациенткам по обычной схеме (с 5-го по 9-й день менструального цикла под контролем тестов функциональной диагностики и показаний фолликулогенеза по УЗИ).

Не менее важным являлось лечение, направленное на профилактику гиперпластических процессов эндометрия. Пациенткам из группы высокого риска возникновения эстрогензависимых побочных эффектов мы рекомендовали монотерапию натуральными гестагенными препаратами (Бойко Е.Л., 2000). Дюфастон в дозе 30 мг в сутки был назначен 18 пациенткам с гиперандрогенией во II фазу с 16 по 25 день менструального цикла.

Таблица 3

Диагностический алгоритм:
**Клинико-лабораторные и инструментальные критерии дифференциальной диагностики
 больных с гиперандрогенией**

Критерии	Адреногенитальный синдром	Синдром поликистозных яичников	Гипоталамический синдром	Идиопатический гирсутизм
1. Анамнез <ul style="list-style-type: none"> • особенности становления менструальной функции • время появления гирсутизма • нарушение репродуктивной функции • соматический анамнез 	НОМЦ с 13,8 лет - олигоменорея (52%) - аменорея (17%) с 14,9 лет - бесплодие (41%) - невынашивание беременности (14%) - патология ЖКТ - хрон.тонзиллит	НОМЦ с 13,9 лет - олигоменорея (68%) - аменорея (16%) - дисфункциональные кровотечения (11%) с 16,9 лет бесплодие (53%) - патология ЖКТ - хрон.тонзиллит	НОМЦ с 18,1 лет - олигоменорея (54%) - аменорея (15%) - дисфункциональные кровотечения (19%) с 21 года - бесплодие (33%) - невынашивание беременности(11%) - патология ЦНС в 65% случаев	регулярный менструальный цикл с 13,4 лет с 14,7 лет нет

<p>2. Общий осмотр</p> <ul style="list-style-type: none"> • вирильный синдром • ожирение • обследование по тестам функциональной диагностики 	<p>- гирсут. число 22,6 - acne vulgaris (72%)</p> <p>у 2% пациенток</p> <p>хр.ановуляция в 52%</p>	<p>- гирсут. число 17,6 - acne vulgaris (72%)</p> <p>у 41% пациенток</p> <p>хр.ановуляция в 62%</p>	<p>- гирсут. число 19,4 - acne vulgaris (50%)</p> <p>у 77% пациенток</p> <p>хр.ановуляция в 81%</p>	<p>- гирс.число 20,3 - acne (22%)</p> <p>у 11% пациенток</p>
<p>3. Гормональный гомеостаз</p> <ul style="list-style-type: none"> • индекс ЛГ/ФСГ • гиперпролактинемия • гиперандрогенемия • гиперкортизолизм 	<p>2,1 у 31% пациенток ↑Т, ↑ДЭА-С, ↑17-КС</p>	<p>3,0 у 17% пациенток ↑ Т</p>	<p>2,6 у 46% пациенток ↑ 17-КС ↑ К</p>	<p>1,1 у 67% пациенток</p>
<p>4. Рентгенологическое исследование</p> <ul style="list-style-type: none"> • патология на краниограмме • маммография 	<p>у 18% пациентов</p> <p>фиброзно-кистозная мастопатия с преобл. фиброзной, жировой ткани и инволюции</p>	<p>у 62% пациентов</p> <p>фиброзно-кистозная мастопатия с преобл. железистой и фиброзной ткани</p>	<p>у 80% пациентов</p> <p>фиброзно-кистозная мастопатия с преобл. железистой и фиброзной ткани</p>	<p>у 14% пациентов</p> <p>фиброзно-кистозная мастопатия с преобл. жировой ткани</p>
<p>5. УЗ исследования</p> <ul style="list-style-type: none"> • органов малого таза • щитовидной железы 	<p>ПКЯ у 66% больных патология у 10%</p>	<p>ПКЯ у 100% больных патология у 17%</p>	<p>ПКЯ у 89% больных патология у 23%</p>	<p>нет патология у 56%</p>

Начальным этапом терапии у пациенток, страдающих обменно-метаболическими нарушениями при ГС (20 человек) и СПКЯ (12 человек) являлось назначение редуцированной диеты. Повышали физическую активность: рекомендовали гигиеническую гимнастику, ходьбу вверх-вниз по лестнице до появления физической усталости, плавание. Хороший терапевтический эффект получали при одновременном использовании физических методов лечения (эндоназальный электрофорез, шейно-лицевая гальванизация).

С целью коррекции нейрообменных нарушений, для улучшения трофики головного мозга, включая межучточные отделы, у 24 пациенток с ГС мы применяли ноотропил (пирацетам), механизм действия которого обуславливается активацией аденилатциклазы и нормализацией соотношений АТФ и АДФ. Для улучшения церебральной микроциркуляции и обеспечения адекватного ликворооттока в желудочках головного мозга 22 больным с выявленной внутричерепной гипертензией мы назначали кавинтон.

Учитывая тот факт, что у ряда больных с ГС фактором, провоцирующим возникновение дизэнцефальных нарушений, было стрессовое воздействие, мы применяли глицин у 7 пациенток. Являясь нейромедиатором тормозного типа действия и регулятором метаболических процессов в головном мозге, глицин нормализует процессы возбуждения и торможения в головном мозге, повышает умственную работоспособность, устраняет депрессивные нарушения, повышенную раздражительность.

Учитывая наличие в клинической картине явлений гиперкортицизма и достоверное повышение кортизола в плазме крови, выявленное нами у пациенток с гипоталамическим синдромом, 16 больным мы рекомендовали прием дифенина. Эффективность действия препарата обусловлена изменением чувствительности рецепторов серотонина и дофамина, нормализацией секреции дофамина и, опосредованно, скорости секреции кортизола.

Согласно результатам наших гормональных исследований, у больных с гиперандрогенией с высокой частотой встречается повышение содержания пролактина в плазме крови. Всем 36 пациенткам с диагностированной гиперпролактинемией мы назначали дофаминергические препараты – бромокриптин (парлодел) с последующим контролем пролактина плазмы крови.

Принимая во внимание литературные данные (Натаров В.В., Гринченко Т.С., Николаева В.М., Песоцкая П.М., Дехтярь Д.А., Дунаев В.А., 1988; Рыжова И.А., Васильева Т.Н., Кожемякова О.В., 2000; Haggerty J.J., Prange A.J., 1995; Bals-Pratsch M., De Geyter C., Muller T. et al., 1997) о том, что даже незначительные нарушения синтеза гормонов щитовидной железы приводят к расстройству менструального цикла и бесплодию вследствие изменения метаболизма андрогенов и эстрогенов и хронической ановуляции 12 пациенткам с патологией функции щитовидной железы, сопровождающейся гипотиреозом мы рекомендовали прием L-тироксина.

Однако неотъемлемой частью терапии гиперандрогении практически любой этиологии являлось применение антиандрогенов нестероидного происхождения, особенно при наличии противопоказаний к применению стероидных препаратов.

Верошпирон в дозе 100 мг в сутки мы назначали 32 пациенткам, имеющим избыточную массу тела, страдающих вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу, внутричерепной гипертензией и гирсутизмом, рассчитывая

на его мягкое диуретическое действие, умеренно гипотензивное, а также антиандрогенное свойство. Он ингибирует цитохром P-450, который необходим для синтеза андрогенов в стероидпродуцирующих клетках яичников и надпочечников. Спиринолактон ослабляет и андрогенный эффект ДГТ, занимая специфические рецепторы его связывания в тканях-мишенях, в том числе в волосяных фолликулах.

Симптоматическая терапия предполагала сочетание медикаментозного лечения антиандрогенами с целью нивелировать влияние андрогенов на органы-мишени с косметическими процедурами и психологической поддержкой пациенток.

Клиническими эффектами проводимого лечения на репродуктивную систему нужно считать восстановление менструального цикла и наступление беременности.

Уменьшение продолжительности менструального цикла после проведенного комплексного лечения мы наблюдали у 27 (64,3%) пациенток при АГС, у 25 (86,2%) пациенток при СПКЯ и у 21 (80,8%) пациентки при ГС.

Беременность была диагностирована у 9 (21,4%) больных с АГС, у 4 (13,8%) больных СПКЯ, у 4 (15,4%) пациенток с ГС, у 1 пациентки ИГ (11,1%). 44 пациентки с гиперандрогенией, что составило 61,1% из числа имеющих регулярную половую жизнь, использовали контрацепцию.

Таким образом, дифференцированный подход и комплексное лечение гиперандрогении, включающее медикаментозную коррекцию (гормональную и негормональную), диетотерапию, физические упражнения и косметические процедуры, позволяет существенно повысить репродуктивный потенциал, восстановить менструальную функцию и добиться редукции кожных проявлений у пациенток с гиперандрогенией.

ВЫВОДЫ

1. Каждый вид гиперандрогении характеризуется наличием дифференциальных анамнестических и клинических признаков, при оценке которых возможно предположить источник избыточной продукции андрогенов. Характерной особенностью семейного анамнеза женщин с гиперандрогенией независимо от источника ее происхождения является достоверно более старший возраст родителей при рождении детей.
2. Возможность первичного поражения нервной системы доказывается большим процентом перенесенных нейроинфекций в анамнезе у больных с гиперандрогенией, наличием патологических изменений на краниограммах, выявленных у 77% больных с ГС, у 62% пациенток с СПКЯ в виде эндокраниоза (внутреннего гиперостоза, малых размеров и утолщения стенки турецкого седла), а также симптомов интракраниальной гипертензии (выраженность пальцевых вдавлений, усиление сосудистого рисунка).
3. Результаты гормонального обследования больных свидетельствуют о дисбалансе продукции андрогенов и эстрогенов, различном в зависимости от причины гиперандрогении и характеризующемся при АГС – повышенным уровнем ЛГ, ДЭА-С, тестостерона, 17-КС, достоверным снижением концентрации андрогенов после функциональной нагрузки; при СПКЯ – повышением индекса ЛГ/ФСГ более 2,5, а также уровня тестостерона; при ГС – увеличением концентрации ЛГ, ФСГ, индекса ЛГ/ФСГ более 2,5, гиперпролактинемией и гиперкортизолизмом; при ИГ – гиперпролактинемией.

4. Прямое стимулирующее воздействие гиперпролактинемии на стероидогенез в надпочечниках доказывается достоверным повышением концентрации пролактина у пациенток с гиперандрогенией, выявленным при АГС в 31%, при СПКЯ в 17%, при ГС в 46% и при ИГ в 67% случаев.
5. Результаты ультразвукового исследования органов малого таза позволяют установить высокую частоту выявления вторичного синдрома поликистозных яичников при АГС и ГС, равную соответственно 66% и 88%. Частота выявления поликистозных яичников среди всех пациенток с гиперандрогенией составила 75%, что превышает в 7,5 раз данный показатель в структуре гинекологических заболеваний.
6. Стойкая ановуляция, выявленная у больных с гипоталамическим синдромом в 81%, при синдроме поликистозных яичников – в 62%, при аденогенитальном синдроме – в 52% случаев была причиной нарушения репродуктивной функции, характеризующегося преобладанием диагностированного у 53% пациентов первичного бесплодия в группе СПКЯ, у 41% при АГС и у 33% при ГС.
7. При всех вариантах гиперандрогении в молочных железах развиваются гиперпластические процессы, но при ГС и СПКЯ чаще выявляется преобладание железистого и фиброзно-жирового компонента, а при АГС и ИГ преобладает фиброзная ткань и инволютивные изменения. Частота мастопатии при гиперандрогении в 4,5 раза превышает показатели данной патологии в контрольной группе, что требует обязательного лечения данного контингента больных.
8. Терапевтическая тактика у женщин с гиперандрогенией определяется источником избыточного синтеза андрогенов, возрастом пациентки и зависит от конечной цели терапии: коррекции косметических дефектов, восстановления менструальной и репродуктивной функции, профилактики гиперпластических процессов. Базисными методами лечения гирсутизма у пациенток с нейрообменно-эндокринными нарушениями является адьювантная терапия, включающая редуциционную диету, умеренные физические нагрузки, использование медикаментозных негормональных препаратов (регуляторов нейромедиаторного обмена, цереброангиопротекторов).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для постановки диагноза и установления источника гиперандрогении необходимо применение алгоритма обследования, включающего клиническое исследование с тщательным изучением анамнеза и параметров гормонального гомеостаза (соотношение индекса ЛГ/ФСГ, определение пролактина, а также уровня андрогенных стероидов в базальных условиях и в условиях функциональной нагрузки), рентгенологическое и ультразвуковое исследование.
2. Высокая частота выявления гиперпластических процессов молочных желез независимо от генеза гиперандрогении обуславливает необходимость обязательного инструментального исследования молочных желез, с последующим лечением выявленной патологии.
3. Доказанная первичность поражения центральной нервной системы при гиперандрогении гипоталамического происхождения позволяет рекомендовать

инициирующую адъювантную терапию, направленную на регуляцию нейрообменных процессов, редукцию избыточной массы тела.

4. Отсутствие эффекта от применения глюкокортикоидной терапии у пациенток с АГС указывает на формирование вторичных поликистозных яичников на фоне хронической ановуляции и требует, как и у больных с СПКЯ, использования комбинированных оральных контрацептивов с целью торможения секреции гонадотропинов, яичниковых андрогенов и устранения пролиферативного эффекта эстрогенов на эндометрий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Репродуктивное здоровье девочек-подростков // Здоровая семья – здоровая нация: Материалы Межрегиональной конференции по планированию семьи. – Новосибирск, 1999. – С.56-58.
2. Особенности репродуктивной функции у женщин с мягкими формами аденогенитального синдрома // Мы выбираем здоровье: Материалы Межрегиональной конференции по планированию семьи. – Новосибирск, 2000. – С.54-56. (Соавт. Пасман Н.М.)
3. Особенности клинических проявлений гирсутизма у женщин в зависимости от источника гиперандрогении // Актуальные вопросы современной медицины: Тезисы докладов XI научно-практической конференции. – Новосибирск, 2001. – С.38-39. (Соавт. Пасман Н.М.)
4. Причины гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста // Актуальные вопросы современной медицины: Тезисы докладов XI научно-практической конференции. – Новосибирск, 2001. – С.65. (Соавт. Пасман Н.М. и др.)
5. Дифференцированный подход к коррекции гиперандрогении в зависимости от ее источника // Лечение бесплодия: нерешенные проблемы: Сборник научных трудов. - Саратов, 2001. – С.112-113. (Соавт. Пасман Н.М.)