

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

**МУХАММЕДАМИНОВА ДИЁРА ТИМУРОВНА**

**Клинико-диагностические особенности эндокринного бесплодия у  
женщин с пролактиномами**

ДИССЕРТАЦИЯ НА ПОЛУЧЕНИЕ  
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

5А 510102 – Эндокринология

**Научный руководитель:**

Кандидат медицинских наук, доцент

Насырова Хуршида Кудратуллаевна

**Научный консультант:**

Кандидат медицинских наук

Джураева Азиза Шахзадеевна

ТАШКЕНТ – 2020

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – аденома гипофиза

ЭБ – эндокринное бесплодие

КЦ - кломифенцитрат

Т - тестостерон

А -андростендион

СПКЯ - синдром поликистозных яичников

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

ПРЛ – пролактин

ГСПГ – глобулин связывающий половые гормоны

НАГ – неактивная аденома гипофиза

ДА – дофамин

ГП – гиперпролактинемия

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЛГ – лютеинизирующий гормон

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитнорезонансная томография

АКТГ – аденокортикотропный гормон гипофиза

ДЭА – дегидроэпиандростерон

НМФ – нарушение менструальной функции

ЛГРГ - лютеинизирующий гормон

ФОГ - функциональная овариальная гиперфункция

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность:**

Частота бесплодных пар составляет до 15%, случаи, женское бесплодие - примерно 47% случаев. Оба супруга являются виновниками бесплодия примерно в 33%. Эндокринные расстройства обнаруживаются в 35% случаев бесплодия. [Melmed S. 2011]. При хирургически удаляемых аденомах гипофиза пролактиномы встречаются в 30% случаев. Среди всех опухолей гипофиза у лиц моложе 20 лет пролактинома наблюдается у 86%. [Melmed S. 2011]. Около 40% всех аденом гипофиза являются пролактиномами. Пролактиномы отмечаются у пациентов от 2 до 80 лет. Пролактиномы чаще встречаются у женщин в репродуктивный период. Хотя эти опухоли часто привлекают к себе внимание после прекращения оральной контрацепции нет корреляции между использованием оральных контрацептивов и развитием пролактиномы. Клинические особенности пролактиномы преимущественно являются результатом гиперпролактинемии. Пролактин стимулирует выработку молока, но также оказывает второстепенное влияние на функцию гонад, а клинические особенности гиперпролактинемии в основном являются следствием воздействия пролактина на активность гонад. Гиперпролактинемия нарушает секрецию гонадотропин-высвобождающего гормона, ингибирует высвобождение лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, и непосредственно ухудшает гонадный стероидогенез. В совокупности эти действия приводят к различным формам первичной (у детей) или вторичной аменореи. [Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clinical Endocrinology (2006)65, 265–273]. Гиперпролактинемия является одной из причин бесплодия у женщин как следствие ановуляторных циклов, первичной и вторичной аменореи, менометрорагии, недостаточности функции желтого тела (укорочение второй фазы МЦ). Как правило, при уровне

пролактина  $>70$  нг/мл (2100 мМЕ/л) наблюдается аменорея, бесплодие, гирсутизм. Однако такие нарушения могут возникать и при незначительном повышении уровня пролактина, что объясняется изменением индивидуальной чувствительности к этому гормону [Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей. М.:МЕД пресс-информ, 2006. — 416 с.]. Особая роль гиперпролактинемии в генезе бесплодия обусловлена прежде всего тем, что нарушение регуляции репродуктивной функции проявляется на различных сегментах гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Повышение уровня пролактина приводит к подавлению секреции гонадотропных рилизинг-гормонов и гонадотропинов, снижению частоты и уменьшению амплитуды их выброса в кровь. Примечательно, что при отсутствии овуляции на фоне повышенного уровня пролактина нередко наблюдается снижение концентрации эстрадиола, однако сохраняется нормальный уровень ФСГ и ЛГ. Исследования показали, что нарушение секреции ритма гонадотропных рилизинг-гормонов может быть главной причиной бесплодия при гиперпролактинемии [Grattan D.R. and Kokay I.C. Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone. Journal of Neuroendocrinology. 2016 (6): 752-763.]. Высказываются также предположения о том, что пролактин снижает чувствительность ткани яичников к действию гонадотропинов. Повышение уровня пролактина в фолликулярной жидкости, с одной стороны, вызывает угнетение фолликулогенеза, с другой – блокирование прогестероновых рецепторов к ЛГ в яичниках; изменение его секреции гипофизом также нарушает процесс овуляции. Гиперпролактинемия вызывает не только нарушение процессов фолликулогенеза, но и функции желтого тела. Только нормальные показатели

пролактина способствуют развитию и нормальному функционированию желтого тела. Высокий или низкий уровень пролактина вызывает угнетение синтеза прогестерона в клетках гранулезы. У пациенток с нарушением овуляторного цикла следует определять уровень пролактина в плазме крови во второй фазе МЦ, а также контролировать его уровень в период лечения агонистами дофамина. [ Малярская М.М. Роль гиперпролактинемии в генезе женского бесплодия. — М., 2010. — 59 с.]

### **Цель:**

- Выявить частоту эндокринного бесплодия (ЭБ) у женщин с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза (ПСА) и характеризовать их особенности

### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности развития и течения ЭБ у женщин с ПСА.
2. Характеризовать клинико-гормональную картину эндокринного бесплодия при ПСА.
3. Оценить нейрорадиологическую характеристику исследуемых женщин.

### **Материалы исследования:**

За период с 2017 по 2019 года на базе РСНПМЦЭ им. Академика Я.Х. Туракулова в поликлинике и в отделении нейроэндокринологии были обследованы 72 женщин в возрасте 18-45 лет, с гиперпролактинемическим бесплодием, которые были подвергнуты полному клинико-гормональному, визуализационному исследованию.

Исследуемые нами женщины были разделены на 3 группы. Первая группа включала в себя 35 женщин с эндокринным бесплодием при микропролактиномах. Вторую группу составили 25 женщин с эндокринным бесплодием при макропролактиномах. Третья группа – контрольная, включала в себя 20 здоровых женщин.

#### **Методы исследования:**

- ✓ Общеклинический осмотр, включающий в себя сбор анамнеза, сбор жалоб, измерение антропометрических данных (вес, рост), подсчет ИМТ.
- ✓ Гормональные исследования включают определение базальных уровней гонадотропных гормонов гипофиза – ЛГ, ФСГ, а также ПРЛ, СТГ, ТТГ, гормонов периферических желез кортизол (К), эстрадиола (Э) и свободного тестостерона (Т). При сохраненной менструальной функции уровни ЛГ, ФСГ, Э были исследованы на 7,14 и 21 дни, а прогестерона (П) – только на 21 день МЦ. При необходимости определялись сывороточные уровни АКТГ, свободного Т<sub>3</sub>, свободного Т<sub>4</sub>. Сывороточные концентрации гормонов крови определялись радиоиммунологическим анализом, используя коммерческие наборы фирмы "ImmunoTech" (Чехия).
- ✓ УЗИ яичников и матки с фолликулометрией на 9,11,13 дни МЦ, измерение базальной температуры с 5 дня МЦ
- ✓ КТ/МРТ гипоталамо-гипофизарной области
- ✓ Офтальмологический статус (исследование глазного дна, полей зрения)

#### **Научная новизна**

Изучены структура и особенности развития клинических форм эндокринного бесплодия у женщин с пролактиномами.

На основании комплекса современных диагностических методов были охарактеризованы особенности регуляции репродуктивной функции в зависимости от форм эндокринного бесплодия при пролактиномах.

## **ГЛАВА I.**

### **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

#### **Эндокринное бесплодие и аденомы гипофиза. Современные представления**

##### **1.1 Охрана здоровья женщин - приоритетное направление здравоохранения Республики Узбекистан**

Охрана здоровья женщин является одной из значимого направления в развитии отечественного здравоохранения. Сегодня практически во многих областях Узбекистана действуют филиалы Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии (РСНПМЦЭ). Все обратившиеся в эти учреждения обеспечиваются качественной медицинской помощью [1].

В результате реализации комплекса мер за последние 20 лет заболеваемость женщин эндокринологическими заболеваниями значительно снизилась.

В Узбекистане с первых дней независимости вопросы охраны здоровья женщин выделялись в качестве приоритетной задачи. Реализация государственных программ в области охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане осуществляется в тесном международном сотрудничестве с ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНФПА, ПРООН, GIZ и др., также при активном участии общественных и неправительственных организаций республики: Комитет Женщин, Фонд Махалля, «Соглом авлод учун», Фонд Форум, Фонд поддержки социальных инициатив и др.

В рамках реализации государственных программ реформирования здравоохранения в стране создана целостная, вертикально интегрированная система оказания эндокринологической помощи населению. Осуществляются работы по оснащению эндокринологических учреждений высокотехнологичным оборудованием и внедрению современных методов профилактики, диагностики и лечения эндокринных заболеваний.

Одним из основным направлений Национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению республики на 2019-2021 годы определено кардинальное улучшение ситуации по предупреждению и раннему выявлению эндокринных заболеваний и охвату населения профилактическими мероприятиями.

*[Постановление Президента Республики Узбекистан 19.04.2019 г. п пп-4295 об утверждении национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению республики на 2019-2021 годы]*

## 1.2. Бесплодие, его форма и частота

Проблема рождаемости остается одной из важнейших проблем в нашей стране, которая зависит как от социально-экономических условий, так и от состояния репродуктивной способности женщин в первую очередь.

При изучении репродуктивного здоровья 50-80 млн. населения различных популяций Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) удалось констатировать бесплодный брак в 8% случаев (Kaiser U.B. 2012), причем в 80% случаев причиной бесплодного брака являются факторы, связанные с женской половиной. Необходимо отметить, что повторные исследования, проведенные ВОЗ у 10000 бесплодных пар в 33 центрах, расположенных в 25 странах, установили, что женское бесплодие уменьшилось до 25% случаев, и в 20% причиной бесплодия оказались оба партнера (WHO, 2014).

Результаты глобального исследования международной группы экспертов ряда научных центров США и Всемирной организации здравоохранения на 277 выборочных обследований домохозяйств в 190 странах за 1990 и 2010 гг. [*PloS Medicine (Mascarenhas M., Flaxman S., Boerma T., Vanderpoel S., Stevens G. (2012) National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990. A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. PloS Med 9(12).*)] показали:

1) Наиболее высокие показатели первичного бесплодия (неспособности родить первого ребенка) – свыше 2,5% всех женщин – получены для ряда развивающихся стран и для Молдавии. Самые низкие – 0,5-0,7% – для стран Южной Америки (Перу, Боливия, Венесуэла, Эквадор) и Польши. 2) В России вторичное бесплодие охватывает 3,2% всех женщин 20-44 лет (для сравнения: в США, Норвегии и Финляндии эта доля – 1%, то есть втрое ниже). Первичное бесплодие в России – 1,9%, что совпадает со среднемировым показателем. Однако данные по России смоделированы,

уточняет Сакевич, поскольку в стране «на национальном уровне специальные обследования демографического поведения и репродуктивного здоровья до 2011 г. не проводились». 3) От вторичного бесплодия в наибольшей степени страдают жительницы африканских стран (9-12% всех женщин). Менее всего эта проблема характерна для стран высокоразвитых. Так, в Финляндии, Норвегии и США этот показатель не превышает 1% женщин. 4) В двух регионах показатели бесплодия снизились – в Африке к югу от Сахары и Южной Азии. 5) На глобальном уровне число бесплодных пар в 2010 г. оценивалось в 48,5 млн. Из них 29,3 млн не могут родить еще одного ребенка, помимо уже имеющих детей. 6) Половина всех бесплодных пар живет в Южной Азии и в странах Африки (14,4 млн и 10 млн соответственно). В богатых странах бесплодных пар 3,6 млн. В Восточной Европе и Центральной Азии – 3,8 млн.

На сегодняшний день литература располагает разноречивыми данными относительно частоты бесплодия в различных популяциях. Так, например, частота бесплодного брака в Турции колеблется в пределах 4,2-12% в зависимости от географических районов (Gulsan Y.Y. 2018). Причем следует отметить, что если частота бесплодного брака в самом большом городе Турции, Стамбуле в 2008г. соответствовала 12%, а через 10 лет эта частота достигла 20,2% (Gulsan Y.Y. 2018), которую авторы связывают с социально-экологическими факторами.

Исследования Kaiser и Prest (2012) показали, что в экономически развитых странах с высоким уровнем охраны здоровья населения частота нежелательного бесплодия колеблется в пределах 14-19%. При этом в структуре женского бесплодия причины, связанные с нарушением функции яичников, включая процессов овуляции, составляют 41,9%-46,4% (de Bernal M, de Villamizar M. 2015).

При анализе причин бесплодия у женщин различных популяций из 25 стран установлено, что треть бесплодных женщин имеет гормональные

нарушения, в основном обусловленные нарушением овуляторного процесса (WHO, 2014), что согласуется с данными Rowe и Farley (1988), которые констатируют 37,6% эндокринного бесплодия у женщин различных популяций. Частота эндокринного бесплодия у женщин английской популяции составляет 31,2% (Atkins D; Best D; 2014), причем овуляторные нарушения у указанного контингента женщин констатированы достаточно реже и составляют 26,5% (Atkins D; Best D; 2014).

Изучение частоты различных видов бесплодия свидетельствует о преобладании первичного бесплодия, которое встречается в 1,5-2 раза чаще, чем вторичное (Karaca Z, Tanriverdi F 2016). Отмечена тенденция увеличения количества пациенток с первичным бесплодием за счет эндокринной патологии, а в последние года – вследствие сексуально-трансмиссивных заболеваний, которые составляют 200-250 млн случаев в год в мире (Molitch M.E. 2016). В результате анализа данных, полученных при обследовании супругов, состоящих в бесплодном браке, по унифицированным протоколам ВОЗ (2014), установлены 22 фактора женского бесплодия и 16 – мужского. Эпидемиологические исследования позволяют сделать неутешительный вывод о достоверном снижении способности к зачатию у супругов старше 35 лет. Эти данные, а также результаты медико-генетического обследования позволили ВОЗ в программе по репродукции человека ограничить возраст лечения бесплодия 35 годами.

Основные факторы женского бесплодия представлены нарушением проходимости труб и эндометриозом со спаечным процессом (и без него) в малом тазу, врожденной и приобретенной патологией шейки матки и яичников, разными видами нарушения овуляции, гиперпролактинемией различного генеза (Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R 2013). При наличии такого многообразия причин, приводящих к бесплодию, лишь 49% обследованных супружеских пар имеют 1 фактор бесплодия, у остальных

отмечается сочетание от 2 до 5 и более факторов (García Mouriz M, Ollero García-Agulló D, 2013). Другой ситуацией, осложняющей как диагностику, так и терапию нарушений репродуктивной функции, является высокая частота сочетания мужского и женского бесплодия, составляющая 25% (Casanueva F.F., Molitch M.E., 2014).

Эндокринное бесплодие у женщин является одной из основных причин в многофакторной структуре бесплодного брака. Понятие «эндокринное бесплодие у женщин» включает в себя бесплодие, обусловленное нарушением сложного механизма овуляции, при исключении трубного и мужского факторов бесплодия. В свою очередь, эндокринное или ановуляция может быть обусловлено разнообразными факторами (Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R 2013).

По данным ряда авторов, при лечении первичного бесплодия беременность наступает у 22% женщин, при лечении вторичного у 28,3%.

Причиной нарушения репродуктивной функции (бесплодие, самопроизвольные аборты, аномалии родовых сил и др.) являются гинекологические заболевания, для распознавания которых важнейшее значение имеют данные о менструальной, детородной, секреторной, половой функции [Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. N Engl J Med. 2013]. Этиология женского бесплодия весьма разнообразна и наиболее существенными факторами бесплодия по данным ВОЗ являются расстройства овуляции (30-40%), патология маточных труб (20-30%) и различные гинекологические заболевания (15-25%) (Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gaillard S. J Clin Endocrinol Metab. 2012).

По основным факторам, вызывающим бесплодие, принято выделять гормональную форму, трубно-перитонеальную, бесплодие, связанное с различными гинекологическими заболеваниями, и бесплодие неясного генеза [ВОЗ, 1985 г].

Современная классификация выделяет несколько форм женского бесплодия (В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович, 2000): эндокринное, связанное с нарушением овуляции (35-40%); трубное (20-30%); различные гинекологические заболевания (15-25%); иммунологические причины (2%); необъяснимое бесплодие (5-15%).

По статистическим данным здравоохранения России наиболее частой и сложной формой женского бесплодия является эндокринное бесплодие, имеющее многообразные клинические, морфологические и биохимические проявления, в основе которых лежат сложные нарушения процесса овуляции и менструального цикла.

По данным Berenbaum SA, Meyer-Bahlburg HF. 2015 частота эндокринного бесплодия варьирует в пределах от 35% до 40% и удельный вес трубно-перитонеального бесплодия при этом составляет 23,9%. Чаще всего встречается патология маточных труб, возникшая вследствие перенесенного ранее воспалительного процесса, и спаечного процесса в малом тазу. Данные нарушения имеются у пациенток, в анамнезе которых были чревосечения (аппендэктомия, операции на придатках матки, перитонит) (Reiner WG, Gearhart JP. 2014). Среди причин вторичного бесплодия преобладают воспалительные заболевания женской половой сферы (воспаления придатков и матки и др.). Кроме того, нарушению репродуктивной функции могут способствовать психические травмы, дезадаптация в связи с изменениями окружающей среды и т.д. Во многих случаях клиническая ситуация может быть осложнена наличием нескольких причинных факторов (Wibowo E, Wassersug R, Warkentin K, Walker L. 2016). По данным литературы (Robinson J, Brotto L, Johnson T. 2015), среди каждой тысячи обследованных в клинике женщин лишь у 49-50% был определен один фактор бесплодия, тогда как у остальных выявлялась комбинация 2-4 факторов.

Частота бесплодия необъяснимого генеза, по данным различных

исследований, колеблется в широких пределах, что объясняется разными методами обследования бесплодных пар (Dekker MJ, Wierckx K, Van Caenegem E, 2016). У этих больных преобладает первичное бесплодие, при вторичном же бесплодии у большей части в анамнезе имеет место ранние самопроизвольные выкидыши. В семейном анамнезе у этих женщин отмечается высокая частота невынашивания, бесплодия, сахарного диабета и злокачественных новообразований (Berenbaum SA 2012). У женщин с необъяснимым бесплодием показатели содержания гормонов в плазме находятся в пределах, характерных для нормального овуляторного цикла, однако у 40% пациенток отмечается тенденция к увеличению ПРЛ, универсального стрессового гормона (Queen C, Schimel L. 2014). У части больных состояние постоянного стресса проявляется не только изменением психоэмоциональной сферы, но также повышением ПРЛ и нарушением функции коры надпочечников. Кроме того, происходят сдвиги в метаболизме и функции органов-мишеней (матке, маточных трубах). Поэтому в лечении таких больных обязательно должна присутствовать индивидуально подобранная гормональная терапия в соответствии с обнаруженными нерезкими сдвигами в нейроэндокринной системе (Henningsson S, Westberg L, Nilsson S. 2012).

Хотя ряд авторов отмечают увеличение частоты эндокринного бесплодия (Noel GL, Suh HK, Frantz AG). Эндокринное бесплодие составляет больше половины всех его форм и занимает второе по частоте место после трубного, причем эндокринный генез гораздо чаще (в 3 раза) наблюдается при первичном бесплодии (Lombardo F, Toselli L. 2013). Эндокринное бесплодие обуславливается нарушением циклических процессов в яичнике, в результате чего наступает ановуляция или замедленное созревание фолликула с неполноценной лютеиновой фазой. При обеих формах нарушается процесс овуляции, который не приводит к освобождению яйцеклетки из фолликула, которая называется ановуляцией

(Cole SM, O'Boyle M. 2014).

В отечественной и зарубежной литературе предложено несколько классификаций ановуляторных расстройств.

Важное значение в генезе бесплодия имеют нарушения менструальной функции (Altshuler GB, Anderson RR. 2011). Длительность менструального цикла в норме составляет 21-36 дней (у 60% женщин - 28 дней, у 28% - 21-27 дней, у 12 % - 30-36 дней), т.е. наиболее часто наблюдается 28-дневный цикл (Wolf JE Jr, Shander D, Huber F, Jackson J. 2015).

Необходимо отметить, что ановуляторные циклы изредка встречаются у совершенно здоровых женщин, в виду чего необходимо исследовать не менее 2-3 циклов для оценки овуляторного статуса женщин (Wolf JE Jr, Shander D, Huber F, Jackson J 2016).

Ярким примером доказательства прямой зависимости частоты бесплодия и основных причин бесплодия с социально-географическими условиями различных популяций является тот факт, что основной причиной женского бесплодия в Африке является закупорка маточных труб и спаечный процесс в малом тазу, что обусловлено наличием передаваемых половым путем инфекционных заболеваний у половины бесплодных женщин данной популяции (WHO, 1990), тогда как в русской популяции более, чем у половины пациенток бесплодие обусловлено различными эндокринными нарушениями (И.А.Мануилова, 1978, Т.В.Овсянникова и соавт.,1988, Терешин А.Т.1998). Таким образом, эндокринное бесплодие у женщин – мультифакториальный процесс требующий патогенетического подхода и рационализации лечебно-профилактических мероприятий.

Т.о. бесплодие имеет огромное медико-социальное значение, которое кроме репродуктивных нарушений сопровождается психическим неблагополучием, формированием комплекса неполноценности, которое

являются причиной неустойчивых семейных отношений. Более того, как показывает анализ литературы одним из серьезных и трудноразрешенных причин бесплодия является его эндокринная форма, которая носит полисистемный и полиграндулярный характер.

Фактически не до конца изученными остаются гипоталамо-гипофизарные формы эндокринного бесплодия и патогенез его развития в основном гипотетический.

### **1.3. Аденомы гипофиза и бесплодие**

Среди эндокринных причин бесплодия особое место занимают аденомы гипофиза, которые по данным различных авторов от 23% до 88% случаев приводят к различным репродуктивным расстройствам (Trebaу G. Delgrange E.).

Аденомы гипофиза - доброкачественные опухоли аденогипофиза, составляющие 15% всех внутричерепных опухолей [Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. 2010] и обнаруживаемые у 10-20% при аутопсии образования (Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. 2010).

Среди всех АГ с бесплодием у лиц женского пола тесно связаны ПРЛ секретирующими и неактивными АГ (Кроненберг Г.М., Мелмед Ш.,

Полонски К.С., Ларсен П.Р. 2010) на которых подробно будем останавливаться ниже.

Итак, гиперпролактинемия является не только объединяющим показателем пролактином и НАГ, но и серьезным показателем неблагополучия репродуктивной системы человека. Различают первичную (органическую) и вторичную (функциональную) гиперпролактинемия (Webster J. 20014).

Первичная патологическая ГП возникает при заболеваниях и/или опухолях гипоталамуса и гипофиза (Дзеранова Л.К.,2010, Harroti N.2014). Частота которой колеблется от 60 до 75%. Эту группу составляют в основном пациентки с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза и локализуемых в латеральных отделах передней доли гипофиза, где имеется наибольшее количество лактотрофов (Йен С.С.К.2009, Ven-Jonson N.,LiuJ.W.2014). Пролактиномы составляют около 30% всех хирургически удаляемых АГ, более того их частота у лиц моложе 20 лет достигает до 86% всех опухолей гипофиза.

У женщин НАГ нередко сочетаются с патологией репродуктивной системы и у 88% женщин с НАГ выявляется синдром поликистозных яичников (СПКЯ), у 23% - вторичный гипогонадизм с аменореей (Thornton P 2016) в виду чего эти пациенты чаще обращаются к гинекологам.

Эти изменения зачастую являются результатом сдавления или повреждения гонадотрофов или лактотрофов гипофиза растущей опухолью (Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. 2010).

Второй из возможных причин нарушения патологии репродуктивной функции при НАГ является феномен пресеченной ножки - сдавление макроаденомой портальных сосудов гипофиза и нарушение гипоталамо-гипофизарных связей. Гипогонадизм может быть обусловлен ингибирующим влиянием ПРЛ на продукцию гонадотропинов,

прогестерона и эстрогенов, а также на процесс лютеинизации. После оперативного удаления опухоли происходит декомпрессия клеток гипофиза и гормональный статус нередко восстанавливается самостоятельно. Однако, когда изменения гормонального статуса связаны с ишемическим некрозом клеток гипофиза, восстановительные возможности после операции ограничены, т.к. в ткани самой опухоли также может происходить апоплексия и склерозирование (часто при длительной терапии препаратами бромкриптина). В этих случаях клинически отмечается ремиссия, а при КТ/МРТ гипофиза диагностируется функционально неактивная аденома (Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. 2010).

Нарушения функции репродуктивной системы при НАГ могут быть обусловлены аномальной, нециклической продукцией гонадотропинов или их субъединиц клетками аденомы. Физиологическая роль свободных субъединиц гонадотропинов остается неясной. Однако в литературе появились данные, позволяющие предполагать возможность самостоятельного влияния  $\alpha$ -субъединицы гликопротеиновых гормонов на репродуктивную систему.

Определенная роль в патогенезе НАГ может принадлежать периферическим звеньям в системе обратной связи яичники - гипоталамус - гипофиз. Известно, что хроническая гиперэстрогения приводит к гиперплазии клеток гипофиза и может быть запускающим механизмом развития аденомы (Calcaterra V, Mannarino S, Corana G 2014). Вероятно, состояния, сопровождающиеся повышением содержания эстрогенов в крови (в их числе СПКЯ), могут способствовать развитию НАГ (Molitch ME. 2015).

Все виды физиологической (менопауза) или патологической (синдром истощенных или резистентных яичников) гипофункции яичников приводят к стимуляции секреции гонадотропинов гипофиза, а подобная нагрузка на клетки гипофиза может быть причиной компенсаторной клеточной гиперплазии и, возможно, способствует развитию аденомы. В целом анализ

механизмов развития НАГ и нередко сочетающихся с ними нарушений репродуктивной функции, в первую очередь СПКЯ, свидетельствует о существовании патогенетической взаимосвязи этих видов патологии, что необходимо учитывать при их диагностике и лечении.

В отличие от гормонально-активных аденом, НАГ не имеют каких-либо специфических клинических симптомов и не проявляются классическими синдромами гиперсекреции гормонов (болезнь Иценко-Кушинга и др.). Эндокринным проявлением НАГ может быть частичный или полный (при макроаденомах) гипопитуитаризм (Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. 2010). Нередко следствием этого являются расстройства менструального цикла, ановуляция и бесплодие, снижение либидо (Thevenon J, Bourredjem A 2013)

Несмотря на ведущую роль в диагностике НАГ инструментальных методов обследования, анамнестические и клинические данные помогают диагностировать наличие аденомы на более ранних этапах заболевания. При обследовании немецкими авторами 517 пациентов (из них 311 женщин) установлено, что среднее анамнестическое время при НАГ у женщин составило более 2 лет, что значительно больше, чем у мужчин (1 год) (Krueger RB, Nembree W. 2012). При этом наиболее частыми манифестными симптомами явились олиго-, аменорея (у 57,9 % пациенток), дефекты полей зрения (у 11,6% больных), головная боль (у 11,3%) (Krueger RB 2012). По данным других авторов, НМФ при НАГ обнаруживаются у 78,3% женщин (Lynch MM, Khandheria MM, Meyer WJ. 2015).

У 48% больных с НАГ встречается умеренная ГП, которая нередко сопровождается галактореей-олигоменореей у женщин и нарушением половых функций у мужчин.

ГП при НАГ носит функциональный характер (связана с нарушением гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений при больших размерах

аденом), что подтверждается результатами пробы с парлоделом, на фоне которой у больных с НАГ наблюдается снижение уровня ПРЛ более чем на 50%, как и у здоровых людей.

У больных НАГ как с нормо-, так и с гиперпролактинемией наблюдается снижение реакции ПРЛ на стимулирующее действие тиролиберина, которое более выражено при гиперпролактинемии. Выявлено также отсутствие суточного биоритма ПРЛ у больных с НАГ, наблюдающееся при больших и гигантских аденомах.

При исследовании гормонального статуса в сыворотке крови больных с НАГ может отмечаться некоторое повышение уровня ФСГ,  $\beta$ -ФСГ,  $\alpha$ -субъединицы и реже ЛГ. ЛГсекретирующие опухоли редки, но в этом случае может отмечаться повышение уровня тестостерона. Уровень ФСГ в сыворотке крови оказывается повышенным примерно у 15% пациентов, что в 48% случаев сочетается с секрецией  $\alpha$ -субъединицы. Аденомы, секретирующие только  $\alpha$ -субъединицу, встречаются в 7% случаев (Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G. 2014).

Следующей часто встречающейся патологией репродуктивной системы при НАГ является СПКЯ, сопровождающийся опсоменореей, бесплодием, гирсутизмом и метаболическими изменениями (Nembree WC, Cohen-Kettenis P. 2013). Следует отметить, что по официально существующим в России статистическим данным здравоохранения 4,3 % всех случаев бесплодия развиваются вследствие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), который встречается с частотой 60 женщин на 10000 населения Российской федерации.

Итак, большей частью бесплодием страдают женщины с пролактинсекретирующими и неактивными аденомами гипофиза (Kharlip J 2014). При этом репродуктивные нарушения при АГ связывают с аномальной или ациклической продукцией гонадопропинов, патологической или функциональной гиперпролактинемией (75%),

функциональной овариальной гиперандрогенией (до 30%) и др (Bernard V, Young J, Chanson P. 2015. Данные литературы показывают, что гиперпролактинемия является основным среди бесплодия при АГ. Данный фактор объединяет две клинически схожие патоморфологические крайне разные АГ – ПРЛ и НАГ.

Пролактинсекретирующие аденомы исходят из лактотрофов, которые малигнизуются крайне редко, метастазируя в другие отделы ЦНС или за ее пределы (Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. 2010). Зачастую пролактиномы развиваются из гиперплазированных лактотрофов на фоне при длительной гиперсекреции тиреолиберина, хронического стрессорного воздействия, лечения эстрогенами и может сопровождать другие аденомы гипофиза. Известно, что как пролактиномы, так и НАГ по размерам бывают микроаденомами до 10 мм, макроаденомами – более 10 мм, гигантские 3 см и более. При динамическом наблюдении пациенток с микролактиномами отмечено, что их размеры увеличиваются менее чем у 25% обследованных и также возможно их спонтанное уменьшение. Они лишь в 2% случаев имеют признаки инвазивного роста. У 80% пациенток с микропролактиномами в течении 6 лет наблюдения и при отсутствии терапии не выявлено увеличение размеров опухоли и повышение уровня ПРЛ, у 10% - отмечен рост опухоли, у 10% женщин определена спонтанная нормализация уровня ПРЛ. В то же время макропролактиномы (более 10 мм в диаметре) при отсутствии терапии обладают большим потенциалом роста, чаще приводят к сужению полей зрения и гипофизарной недостаточности (Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. 2010).

Первичная ГП также развивается при повреждении ножки гипофиза и при таких патологических процессах в турецком седле, как НАГ краниофарингиома, «пустое турецкое седло», интраселлярная киста, киста

кармана Ратке, интраселлярная менингиома (Иловайская И.А. Марова Е.И., 2014, 2015).

Вторичная патологическая ГП (функциональная) возникает у больных с первичным гипо- и гипертиреозом, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), недостаточности коры надпочечников, врожденной дисфункции коры надпочечников, циррозе печени, сахарном диабете, хронической почечной недостаточности, гормонально-активных опухолях яичников, продуцирующих эстрогены (Chanson P, Maiter D. 2017)

Известно что, нормальное развитие половой системы происходит под влиянием гонадотропных гормонов при наличии нормально функционирующей щитовидной железы (Walsh JP, Ward LC, Burke V 2013).

Гиперпролактинемия на фоне гипотиреоза развивается вследствие снижения уровня тиреоидных гормонов, приводящих к увеличению уровня тиреолиберина и повышению чувствительности лактотрофов к его стимулирующему воздействию (Vita R, Benvenga S 2014). Возможно, что ГП у данного контингента больных является следствием уменьшения гипоталамического дофамина (ДА) и снижения чувствительности рецепторов лактотрофов к ДА.

Синдром гиперпролактинемии, или синдром персистирующей галактореи-аменореи, у женщин – это сочетание ГП с нарушениями менструального цикла, галактореей и бесплодием (Дедов И.И., 1985, Дзеранова Л.К., 1999). Впервые в литературе клиническая форма синдрома аменореи-галактореи описана более 100 лет назад, однако причина этого состояния была выяснена только в начале 70-х годов, когда впервые в чистом виде был выделен гормон передней доли гипофиза – пролактин (ПРЛ).

Частота гиперпролактиновых состояний при обследовании гинекологических больных составляет 11-47% (Мелмед Ш., Полонски К.С.,

Ларсен П.Р. 2017). При скрининговом обследовании пациенток, обратившихся по поводу бесплодия, гиперпролактинемия (ГП) выявляется в 18,9% случаев, а при эндокринных нарушениях менструального цикла и эндокринном бесплодии – в 40% (Овсянникова, 2010, Овсянникова, 2014, Fluckiger E.2015).

Нарушение секреции и метаболизма андрогенов выявляют у 32-40% больных с повышенным уровнем ПРЛ (Kim W, 2014). Причины происхождения гиперандрогении и взаимосвязи ее с ГП до настоящего времени до конца не уточнены. В ряде исследований было показано, что уровни яичниковых андрогенов, могут снижаться до нормы при лечении бромкриптином (парлоделом).

Наиболее частыми клиническими проявлениями ГП являются:

- нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, первичной и вторичной аменореи на фоне хронической ановуляции; (Casanueva FF, Molitch ME)

- галакторея различной степени; (Bernard V, 2015)

- бесплодие (Maiter D. 2015)

Установлена коррелятивная зависимость между уровнем ПРЛ и характером нарушения менструального цикла. Достоверно высокие уровни ПРЛ диагностируются при аменорее по сравнению с олигоменореей и регулярным менструальным циклом (Ali S, Miller KK, Freudenreich O. 2016). Оценка функционального состояния яичников указывает на то, что у подавляющего большинства больных (84%) нарушение менструального цикла сопровождается хронической ановуляцией. У остальных 16% диагностируется недостаточность лютеиновой фазы, в основном это пациентки с олигоменореей или сохраненным ритмом менструаций (Cohen-Kettenis PT, 2014).

Согласно исследованиям А.В.Исакова и соавт. (2014), в основе первичного нарушения репродуктивной функции у больных гиперпролактинемической аменореей лежит нарушение базальной регуляции секреции гонадотропинов. Снижение уровня ПРЛ в крови не приводит к адекватному повышению секреции гонадотропинов и эстрадиола в крови.

В отношении роли ФСГ при пролактиномах мнения большинства авторов совпадают. При изучении его базального уровня и его содержания на протяжении суток независимо от наличия или отсутствия опухоли гипофиза практически не было выявлено отличий от нормы (Melmed S, 2013).

Что касается секреции ЛГ, то у больных с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза с наибольшим титром пролактина отмечено выраженное снижение секреции данного гормона, у больных же без рентгенологических и клинических признаков аденомы – уровень ЛГ находится практически в пределах нормы, что указывает на наличие значительной связи между уровнями ЛГ в содержании пролактина (Andersohn F 2015).

Вторым характерным клиническим признаком ГП является галакторея различной степени, которая нередко является первым симптомом будущего заболевания и диагностируется у 77% больных с повышенным уровнем ПРЛ (Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. 2017).

Впервые взаимосвязь аменореи и галактореи была отмечена Гиппократом 2500 лет назад (афоризм 39, раздел V). Несмотря на многочисленные описания синдромов, связанных с гиперпролактинемией с конца XIX века, идентификация пролактина человека была осуществлена лишь в 1970г. С этого периода началась «эра» пролактина. В 1980г. Осуществлено клонирование гена человеческого ПРЛ, а в конце 80-х годов

был обнаружен Pit-1 тканеспецифический фактор, активирующий транскрипцию гена ПРЛ.

Эволюционные исследования, основанные на структуре протеина ПРЛ и гена, продемонстрировали древнюю историю развития молекулы ПРЛ. Была выявлена также значимость этого гормона, у многих видов животных, включая рыб, амфибий и птиц. У человека основная роль ПРЛ заключается в стимуляции развития ткани молочной железы, синтезе лактоальбумина, а также в регуляции осмотического гомостаза, иммуномодуляции, влияния на репродуктивную систему (Berinder K. 2010).

Практически все больные с гиперпролактинемией при обращении в клинику жалуются на отсутствие беременности на фоне нарушенного менструального цикла (Овсянникова Т.В., Корнеева И.Е., Камилова Д.П. и др., 2009). Первичное бесплодие диагностируется у 72-85% больных, вторичное – у 15-30% и чаще всего возникает после абортов, самопроизвольных выкидышей и после родов в результате патологической ГП, которая возникает в период беременности (Berinder K. 2010).

Гирсутизм в сочетании с гиперандрогенией и ее клиническими проявлениями диагностируется практически у каждой 4-й пациентки с частотой, аналогичной для группы женщин с нормальным уровнем ПРЛ (Schagen SE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA 2016). У 18-20% больных на фоне нарушения секреции ПРЛ выявляется СПКЯ. Однако, такие состояния, как гиперандрогения, гирсутизм, нарушение жирового обмена, гипотиреоз и СПКЯ, не являются обязательными клиническими параметрами ГП, вероятней всего, проявляются как самостоятельная сопутствующая патология.

Разнообразное биологическое действие ПРЛ, а также часто встречающееся при ГП состояние гипофункции яичников приводят при патологическом повышении ПРЛ к множественным нарушениям функций

различных органов и систем и некоторых обменных процессов (Мохорт Т.В., Сафина М.Р. 2013).

Помимо нарушений функций репродуктивной системы ГП может сопровождаться психоневрологическими расстройствами, болями, нагрубанием и патологическими изменениями молочных желез, снижением либидо, повышением массы тела, гирсутизмом, остеопорозом или остеопенией.

Аденомы гипофиза, протекающие без клинических проявлений гиперсекреции гипофизарных гормонов, называют «неактивными» аденомами гипофиза (НАГ). В литературе используются также термины клинически нефункционирующие аденомы или «молчащие» аденомы. НАГ составляют 25-30% всех опухолей гипофиза (Bronstein M. 2010), тогда как при их супраселлярной локализации частота неселективных аденом возрастает до 70 (Gilliam M, 2011). Следует различать понятия НАГ и «инциденталомы», последнее нередко встречается в зарубежной литературе. Инциденталомы - опухолевые образования, обнаруживаемые в каком-либо органе случайно при более детальном обследовании пациента. Гипофизарные инциденталомы могут быть как НАГ, так и гормонально активными аденомами, например, пролактиномами.

Углубленное изучение механизмов регуляции ПРЛ, воздействия его на функции репродуктивной системы и другие органы и системы в целом, использование препаратов нового поколения – квинаголида и каберголина – позволят глубже понять этиологию и патогенез ГП и повысить эффективность ее лечения.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о пристальном внимании ученых к проблеме ГП, особенно в ракурсе бесплодия, поисков патогенетических механизмов, регуляторных взаимоотношений ПРЛ с локальными и периферическими факторами,

### **Выводы к главе I:**

Таким образом, можно сделать вывод, что многообразие механизмов влияния ПРЛ на организм женщины обусловлено широтой его биологического действия, активным взаимодействием с нейромедиаторами, периферическими гормонами, наличием рецепторов ПРЛ во многих органах и тканях организма. Общеизвестно, что выраженная гипofункция яичников, наиболее часто встречающаяся у женщин с опухолевым генезом ГП, усугубляет клиническую картину заболевания, приводит к нарушениям не только репродуктивной системы, но и других органов и систем.

## **ГЛАВА II**

### **ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ПРИМЕНЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **2.1. Общая характеристика обследованных больных**

За период с 2017 по 2019 годы на базе клиники РСНПМЦ Эндокринологии им. Академика Я.Х. Туракулова МЗ РУз (директор профессор, д.м.н. Алимов А.В.) отделения нейроэндокринологии и поликлиники обследованы 72 женщин в возрасте 18-45 лет (средний возраст 32,8) с гиперпролактинемическим состоянием и бесплодием. Из них

отобраны 60 (83,3%) больных с различными аденомами для углубленного исследования. Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин.

### **Критерии включения**

- Возраст от 18 до 45 лет
- Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза до 20 мм
- Наличие бесплодия в течении 12 месяцев и более, при исключении всех других причин
- Здоровый фертильный муж

### **Критерии исключения**

- Возраст старше 49 лет
- Наличие любой сопутствующей эндокринной патологии, усугубляющей фертильную функцию (гипотиреоз, ХНН, СД)
- Наличие неэндокринных причин бесплодия (трубное, перитонеальное, маточное, шеечное, иммунологическое, психосексуальное, неизвестное)
- Наличие гигантской аденомы с инвазией в близлежащие структуры

Таблица 2.1.

### **Структура исследования**

Группы	Сроки наблюдения, мес		
	3	6	12

I группа – больные с микропролактиномами (n=35)	35	35	35
II группа – больные с макропролактиномами (n=25)	25	25	25
Контрольная группа (n=20)	20	20	20

Обследованные больные разделены на 2 группы (Табл.1): I группа - 35 больных с микропролактиномами гипофиза; II группа - 25 больных с макропролактиномами гипофиза. Они наблюдались в сроки 3-6-12 мес. У всех исследуемых тщательно были исключены все не эндокринные формы бесплодия.

При отборе больных мы руководствовались эпидемиологическими исследованиями в которых доказано достоверное снижение способности к зачатию у супругов старше 45 лет, а также результатами медико-генетического обследования позволившими ВОЗ в программе по репродукции человека ограничить возраст лечения бесплодия 45 годами. Ввиду этого мы ограничили возраст пациенток с АГ и бесплодием, а также контрольную группу 17 и 45 годами.

Далее по размеру аденом гипофиза больные распределялись следующим образом (таблица 2.2)

Таблица 2.1.2

### Распределение больных по размеру АГ

Тип аденом	Общее кол-во	Микроаденомы	Макроаденомы	

ПРЛ	60	35(58,3%)	25 (41,7%)	
-----	----	-----------	------------	--

## 2.2. Методы исследования

**Клинический осмотр.** При осмотре женщин обращали внимание на длину и массу тела, телосложение, развитие жировой ткани и особенности её распределения. Антропометрия – оценивали ИМТ и ИПБ согласно классификации ВОЗ (1998год)

При сборе анамнеза выяснялись условия труда, наличие профессиональных вредностей, вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем или наркотиками, лечение у невропатолога или психиатра, прием лекарственных препаратов), наследственность.

При оценке гинекологического статуса учитывались следующие нарушения менструального цикла: редкие менструации и их отсутствие, межменструальные кровянистые выделения, а также выделения до и после менструации. При нарушении менструального цикла уточнялись, время начала нарушений, связь с другими заболеваниями, оперативными вмешательствами, стрессовыми ситуациями, переменой места жительства, началом половой жизни или приемом лекарственных препаратов. А также учитывалось наличие беременностей в анамнезе и их исходы, количество и длительность браков.

При сборе анамнеза выяснялись условия труда, наличие профессиональных вредностей, вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем или наркотиками, лечение у невропатолога или психиатра, прием лекарственных препаратов), наследственность.

**Базальная термометрия** – проводилась утром, в одно время, не вставая с постели, одним и тем же термометром в течении 5-7 минут. Признаком овуляторного цикла является двухфазный характер температуры со снижением в день овуляции на 0,2-0,3°C и последующим подъемом во II фазу цикла более, чем на 0,5°C по сравнению с I фазой менструального цикла. Длительность лютеиновой фазы по данным базальной температуры в норме должна быть 12-14 дней. Укорочение второй фазы, а также медленный, «ступенеобразный» подъем расценивали как неполноценную лютеиновую фазу цикла. Если кривая базальной температуры была ниже 37° и носила монофазный характер- оценивали как ановуляторный цикл.

Основываясь на вышеизложенном нами произведена оценка гинекологического статуса по заключениям осмотра гинеколога НИИ, а также на основании комплексных сопоставительных данных БТ, ультразвуковой сонографии яичников и матки с отслеживанием за яйцеклеткой путем ФМ.

Оценивали результаты БТ у менструирующих женщин и не находящихся на ЗГТ. Пациенткам предлагали измерение ректальной температуры с 5 дня МЦ до начала следующего цикла в течении 3х циклов. Температура измерялась большими утром, в положении лежа в течении 5-7 мин. На основании кривых термограмм судили о состоянии процесса овуляции, оценивали продолжительность отдельных фаз МЦ.

**Ультразвуковое исследование.** УЗИ относится к неинвазивным инструментальным методам и может быть выполнено практически у любой больной независимо от её состояния. Оно использовано у всех 60 больных,

причем у 60 больных однократно УЗИ внутренних органов, щитовидной железы, молочных желез, матки и придатков. У всех больных по 4 раз проводилась ФМ( на 11-13-15-17 дни менструального цикла). УЗИ органов малого таза осуществлялось в НИИ Акушерства и Гинекологии, а у 13 трансвагинально, внутренних органов и щитовидной железы в поликлиники РСНПМЦЭ.

В нашем исследовании УЗИ использовали для диагностики заболеваний матки и придатков, выявления аномалий развития матки, для контроля за ростом фолликула, произошедшей овуляцией и регистрации толщины эндометрия.

Нормальные размеры матки и яичников у женщин и девушек по данным УЗИ необходимые для сравнения заимствованы из работ В.Н.Демидова и Б.И. Зыкина (1990,1991), Н.С.Мартыш (1984) .

У здоровых женщин репродуктивного возраста длина матки составляет 6,7 см при индивидуальных колебаниях, зависящих от числа беременностей и родов, от 5,5 до 9,0 см; ширина – 5,1 (4,6-6,2) см, переднезадний размер – 3,6 см (2,8 – 4,2) см. Отмечены незначительные колебания размеров матки в зависимости от фазы цикла. Длина шейки матки у здоровых женщин репродуктивного возраста равна 2,5-3,5 см.

Размеры нормальных яичников следующие: длина  $2,9 \pm 0,2$  см, ширина  $2,8 \pm 0,4$  см, переднезадний размер  $1,9 \pm 0,5$  см.

Трансвагинальная эхография позволяет использовать датчики высокой частоты, так как сканирование осуществляется при непосредственном соприкосновении эхопреобразователя с исследуемым органом; при этом нет необходимости в наполненном мочевом пузыре, что представляет определенные неудобства для пациентки и О и спаечный процесс в малом тазу не влияют на визуализацию матки и придатков.

УЗИ яичников и матки с фолликулометрией проводили вагинальным датчиком на базе НИИ Акушерства и Гинекологии МЗ РУз по общепринятой методике (Кулаков В.И. и др. 2002).

Для определения функционального состояния репродуктивной системы широко используются тесты функциональной диагностики. Подсчет КПИ, эпителия влагалища, феномен “зрачка” и измерение натяжения шеечной слизи, измерение БТ прочно вошли в практику.

Как известно, на состояние эндометрия оказывают влияние Э и П; гистоструктура эндометрия у женщин с овуляторным циклом четко соответствует дню МЦ, и по данным УЗИ яичников и матки в комплексе с БТ можно с точностью ориентироваться в фазах МЦ и процесса овуляции. ФМ проводили вагинально ультразвуковым методом начиная с 7-8 дня МЦ. Оценивали толщину эндометрия, размеры доминантного фолликула в процессе его развития до конечного этапа – овуляции или ановуляции, персистенции или же атрезии. Для полноты информации данные ФМ сопоставляли с БТ и гормональными показателями.

**Нейрофтальмологическое исследование** – проводилось у всех больных на базе клиники РСНПМЦЭ. Исследовали глазное дно, поля зрения и остроту зрения методом непрямой офтальмоскопии и фундоскопией.

Нейроофтальмологические исследования проводились окулистом в поликлиническом отделении центра у всех 108 женщин страдающие ЭБ для уточнения генеза и оценки эффективности лечения. Исследовали остроту зрения по таблице Сивцева - Головина на расстоянии 5 метров. Глазное дно - состояние соска зрительного нерва и сосудов оценивалось методом непрямой офтальмоскопии.

Исследование поля зрения периметром Гольдмана: при этом больной садится за стол, на котором установлен периметр. Металлическая дуга прикреплена к стойке и вращается вокруг горизонтальной оси. Указкой с

белым шариком на конце проводят по внутренней поверхности дуги, разделенной на градусы (от 0 в центре до 900); отмеченное на дуге число градусов показывает границу поля зрения. Дуга периметра перемещается затем в других направлениях: вертикальном, горизонтальном и двух промежуточных, в которых таким же способом определяются остальные границы полей зрения. Границы нормального поля зрения для белого цвета: наружная – 900, внутренняя – 550-600, нижняя – 700, верхняя – 600 . Оценивали наличие скотом. Исследование проводили ежеквартально.

**Рентгенологический метод** - проводился прицельный снимок турецкого седла, КТ/МРТ гипоталамо-гипофизарной области.

Рентгенологические исследования проводились у 150 больных, причем у 9 (15%) КТ гипоталамо-гипофизарной области и у 53 (85%) МРТ головного мозга с прицельными исследованиями гипофиза.

Краниография рентгенологическое исследование черепа в 2-х прямой и боковой проекциях без применения контрастных веществ. Общие изменения в костях черепа: усиление пальцевых вдавлений, порозность деталей турецкого седла, усиление сосудистого рисунка, расширением венозных эмиссаров и т.д., наблюдающихся при процессах, вызывающих внутричерепную гипертензию и позволяющих уточнить генез (опухоль, абсцесс, гематома, гидроцефалия и т.д.). Рентгенологическое исследование формы, размеров и контуров турецкого седла – костного ложа гипофиза – использовали для диагностики опухоли гипофиза. Фокусное расстояние при рентгенографии черепа составляло 60 см.

Компьютерная томография (КТ) – метод регистрации направленного на тот или другой орган узкого пучка рентгеновского излучения при помощи высокочувствительной аппаратуры с ЭВМ, которая проводилась у 25 женщин. При этом исследуемый орган в данном случае череп помещается между излучателем и приемным устройством, и вся система

делает полный оборот вокруг оси тела больного, регистрируя поглощение рентгеновских лучей на всех стадиях вращения. Нами КТ была использована при дифференциальной диагностики, а так же для выявления возможных сопутствующих заболеваний и осложнений.

МРТ томография головного мозга проводилась у 60 больных из них. Суть метода заключается в том, что созданное вокруг тела человека магнитного поля (больной помещается в тоннель сверхпроводящего кольца диаметром 2 м, из охлажденного металла), которое индуцирует колебания ядер водорода в жидкостях и жировой ткани тела обследуемого. Радиоволны определенной длины воздействуют на колеблющиеся ядра и при прекращении их вращения часть радиосигналов отражается, что воспринимается приемным устройством, вводится в компьютер, преобразуется в черно- белое изображение. За 6,5 мин. можно получить 15 изображений “разрезов” в различных проекциях. Метод был применен у 60 больных 2 раза в год в течении 2-х лет.

**Радиоиммунные методы исследования** - определение уровня ЛГ, ФСГ, СТГ, ПРЛ, АКТГ, кортизола, эстрадиола, прогестерона, тестостерона и дегидро-эпиандростерона проводилось на 5, 7 и 21 дни менструального цикла с использованием коммерческих наборов фирмы «Immunotech» (Чехия). Гормональные исследования. Радиоиммунный анализ гормонов: Гормональные исследования включали определение базальных уровней гонадотропных гормонов гипофиза – ЛГ, ФСГ, а также ПРЛ, СТГ, ТТГ, гормонов периферических желез кортизол (К), эстрадиола (Э) и свободного тестостерона (Т), дегидроэпиандростерона сульфат(DHEA-S). При сохраненной менструальной функции уровни ЛГ, ФСГ, Э исследовали на 7,14 и 21 дни, а прогестерона (П) – только на 21 день. При необходимости определяли сывороточные уровни АКТГ, свободного Т3, свободного Т4. Сывороточные концентрации гормонов крови определяли радиоиммунологическим анализом, используя коммерческие наборы

фирмы \*ImmunoTech\* (Чехия), в лаборатории радиоиммунного анализа РСНПМЦЭ.

Забор крови (5,0 мл) производили утром натощак до 900 из кубитальной вены в положении сидя. Сыворотку хранили при -100 С в течении от 3 до 6 мес.

РИА представляет собой определение меченых радионуклидов гормонов *in vitro*. Он основан на законе действия масс, по которому определяемое вещество конкурирует со своим меченым аналогом (антигеном) за связывающие места антитела до достижения химического равновесия. Концентрация гормона в анализируемой жидкости (плазма крови) определяется сравнением степени уменьшения связывания меченого гормона с аналогичным действием известных количеств гормона, взятого в качестве стандарта.

В основе определения гормонов как мы уже говорили лежит иммунорадиометрический метод, в котором используются два моноклональных антитела к двум разным эпитопам молекул гормонов. Образцы или стандарты инкубировали в пробирках, покрытых моноклональными антителами, совместно с мечеными <sup>125</sup>I антителами. После инкубации жидкое содержимое пробирок удаляли и промывали пробирки для устранения несвязанных меченых антител. Связанную радиоактивность измеряли гамма – счетчиком. Строили калибровочную кривую зависимости связанной радиоактивности от концентрации исследуемого гормона в калибровочных пробах, и с ее помощью определяли их концентрацию в исследуемых образцах.

**Оценка ИМТ:** Обязательным являлось определение длины и массы тела. Эти два простейших показателя позволяли оценить степень превышения массы тела по так называемому ИМТ. ИМТ определяется как

отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат.

$$ИМТ = \frac{Масса\_тела, кг}{Длина\_тела, м^2} \quad (2.1)$$

Исследованиями установлена четкая положительная корреляция между ИМТ и наличием метаболических нарушений (МН) (гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертензия и др.). В норме ИМТ женщин репродуктивного возраста равен 20-25 кг/м<sup>2</sup>. ИМТ, в пределах 25-30 кг/м<sup>2</sup>, свидетельствует о малой вероятности возникновения МН, свыше 30 кг/м<sup>2</sup> – о средней степени риска их развития, свыше 40 кг/м<sup>2</sup> – о высокой степени риска МН.

**Оценка ОТ:** Окружность талии измеряют между реберной дугой и подвздошным гребнем, окружность бедер измеряют на уровне большого вертела бедренной кости.

Увеличение ОТ > 80 см означает преимущественное накопление жировой ткани в абдоминальной области, то есть в верхней части тела и эти женщины входят в группу риска МН.

При избыточной массе тела выясняли время начала ожирения: с детства, в пубертатном возрасте, после начала половой жизни, после аборт или родов.

**Состояние кожи и кожных покровов.** Обращали внимание на характер оволосения, особенно избыточного, время его появления (до или после менархе), состояние кожи (повышенная сальность, наличие акне, фолликулитов, повышенной пористости), наиболее хорошо заметное на лице и спине. Следует отметить, что наличие полос растяжения на коже, их цвет, количество и расположение, время их появления, особенно у

нерожавших женщин имеет важное значение для установления серьезных эндокринных расстройств – гиперкортизолемии.

**Регистрацию повышенного оволосения (гирсутизма)** производили по шкале D. Ferriman, J. Galwey (1961 г.) (табл.4).

Таблица 2.2.

**Шкала количественной характеристики гирсутизма**

Зона		Баллы	Описание
1	Верхняя губа	1	Отдельные волосы на наружном крае
		2	Небольшие усики на наружном крае
		3	Усы, распространяющиеся на половину расстояния до средней линии верхней губы
		4	Усы, достигающие средней линии
2	Подбородок	1	Отдельные волосы
		2	Отдельные волосы и небольшие скопления
		3,4	Сплошное покрытие волосами, редкое или густое
3	Грудь	1	Волосы вокруг сосков
		2	Волосы вокруг сосков и на груди
		3	Дугообразное оволосение $\frac{3}{4}$ груди
		4	Сплошное покрытие
4	Спина	1	Разрозненные волосы
		2	Много разрозненных волос
		3,4	Сплошное покрытие волосами, густое или редкое

5	Поясница	1	Пучок волос на крестце
		2	Пучок волос на крестце, расширяющийся в стороны
		3	
		4	Оволосение $\frac{3}{4}$ половина спины Сплошное покрытие волосами
6	Верхняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
		2	Много волос по средней линии
		3,4	Покровение волосами половины или всей поверхности
7	Нижняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
		2	Полоса волос вдоль средней линии
		3	Широкая лента волос вдоль средней линии
		4	Рост волос в виде римской цифры V
8	Плечо	1	Рассеянные волосы по $\frac{1}{4}$ поверхности плеча
		2	Более обширное, но не полное покрытие
		3,4	Сплошное покрытие волосами, редкое или густое
9	Бедро	1,2,3,4	Значения те же, что на плече
10	Предплечье	1,2,3,4	Сплошное покрытие волосами дорсальной поверхности: 2 балла – для редкого и 2 – для густого покрытия
11	Голень	1,2,3,4	Значения те же, что на плече

Оценка степени оволосения, согласно данной шкалы, проводили по 4- балльной системе на 11 областях тела. Для женщин нормальное

гирсутное число составляет 0-7 баллов. Исходя из общего количества баллов, которое равняется 36, рассчитывали показатель “гормонального” статуса больной. Гирсутное число 8-12 баллов является пограничным, а более 12 баллов – повышенным.

**Молочные железы.** Осмотр молочных желез проводили в положении стоя и лежа с последовательной пальпацией наружных и внутренних квадрантов железы. Обращали внимание на строение молочных желез, их размеры (гипоплазия, гипертрофия, трофические изменения). У всех больных определяли отсутствие или наличие отделяемого из сосков, его цвет, консистенцию и характер. А так же оценивали состояние пигментации ареолы соска.

Одним из объективных показателей нарушения репродуктивной функции была **оценка МЦ**. НМЦ включало отсутствие менструаций у девушек или женщин репродуктивного возраста, нарушения продолжительности и интенсивности кровотечений и интервалов между ними. Также различали следующие типы НМЦ (ВОЗ,1993г.): вторичная аменорея - отсутствие менструации в течении 3-6 мес. и более у ранее менструировавших женщин репродуктивного возраста. У девушек под вторичной аменореей понимали прекращение менструации более чем на 6 мес.; гиперменорея (меноррагия) – регулярные обильные менструации более 7 дней; полименорея – длительные менструации более 7 дней; пройоменорея – укорочение менструального цикла 21-22 дня; олигоменорея – короткие, 1-2 дня, циклически возникающие менструации; спаниоменорея – скудные менструации, наступающие в срок; опсоменорея – редкие, с интервалом от 35 дней до 3х мес. менструации; гипоменструальный синдром – одновременное сочетание редких скудных менструаций с укорочением их длительности; метроррагия – ациклические маточные кровотечения и альгоменорея – болезненные менструации.

Осмотр наружных и внутренних половых органов дает значительную информацию, особенно у женщин с НМЦ и бесплодием. Наличие гипоплазии малых и больших половых губ, бледность и сухость слизистой оболочки влагалища служат клиническими проявлениями гипоэстрогении. “Сочность” слизистой оболочки, цианотичность окраски слизистой вульвы, обильная прозрачная секреция являются признаками повышенного уровня эстрогенов.

### **Методы статистической обработки результатов.**

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA\_6 [8, 28]. Достоверность различий количественных показателей определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов. Различия между группами считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

Вычисление  $W$ -статистики критерия производится по формуле:

$$W = \min \left( \sum_{i=1}^{n_1} R_i, \sum_{i=1}^{n_2} S_i \right) \quad (2.3)$$

где  $R_i$ , – ранги выборки, имеющей наименьшую сумму рангов,

$S_i$ , – ранги выборки, имеющей наибольшую сумму рангов.

Если меньшая из сумм рангов меньше верхнего критического значения, различие между рядами достоверно на заданном стандартном доверительном уровне.

## ГЛАВА III

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1. Особенности развития и течения ЭБ у женщин с ПСА.

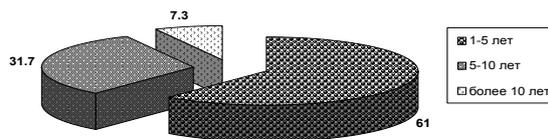
Согласно поставленной задаче нами изучены клинические, гормональные показатели бесплодия у 60 женщин с пролактиномами и 20 женщин здорового контроля. При этом возраст женщин варьировал от 17 до 35 лет и в среднем составил  $27,37 \pm 0,79$  лет. Из исследования исключались пациентки *virgo intacta*, ЭБ на фоне других эндокринных болезней.

Из обследованных больных 47 (75,8%) составили женщины с вновь выявленными аденомами гипофиза. 15 (24,2%) женщин получали различные виды лечения, но без эффекта, в том числе 12 больных - лечились только у гинеколога по поводу бесплодия. 13 (20,9%) больных получали консервативное лечение различными препаратами действующими на уровень пролактина, 9 из них принимали достинекс, 4 – бромэргон.

Одна пациентка (1,6%) получала лучевую терапию, 4 (6,5%) была произведена ТАЭ.

Длительность заболевания составила в среднем  $5,44 \pm 0,52$  лет, при этом давность заболевания от 1 до 5 лет - 61,0%, от 5 до 10 лет - 31,7%, больше 10 лет - 7,3% (Рис 3.1.).

Рис 3.1.1. Длительность заболевания у женщин с пролактинсекретирующими АГ (%)



Первым этапом исследований был анализ жалоб и анамнестических данных больных с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза, которое отдельно изучили в зависимости от размеров аденомы гипофиза.

Таблица 3.1.

**Частота встречаемости клинических проявлений  
гиперпролактинемии (n=62)**

Клинические проявления	Размеры аденом		
	Микропролактиномы (n=35)	Макропролактиномы (n=25)	Всего n=60
Галакторея	33 (96,6%/64,8%)	19 (76%/35,2%)	54 (87%)
Аменорея	5 (16,2%/42,8%)	8 (32%/57,2%)	14 (22,5%)
НМЦ	26 (70,3%/70,2%)	17 (68%/29,8%)	37 (59,6%)
Бесплодие	35 (100%/59,6%)	25 (40,3%/40,4%)	62 (100%)
Прибавка массы	18 (48,6%/75%)	6 (24%/25%)	24 (39%)
Головная боль	22 (59,4%/46,8%)	25 (100%/53,2%)	47 (75,8%)
Сексуальные расстройства	33 (89%/57%)	25 (100%/43%)	58 (93,5%)
Слабость	27 (73%/61,4%)	17 (68%/38,6%)	44 (71%)
Кардиалгия	14 (37,8%/54%)	12 (48%/46%)	26 (42%)
Отечность	35 (100%/68,6%)	16 (64%/31,4%)	51 (82,2%)
Головокружение	16 (43,2%/42,0%)	22 (88%/58%)	38 (61,3%)
Нарушение зрения	- (0%)	22 (88%/100%)	22 (35,5%)

Гирсутизм	18 (48,6%/51,4%)	17 (68%/48,6%)	35 (56,4%)
-----------	------------------	----------------	------------

Примечание (%/%) – в знаменателе % соотношения от общего количества, в числителе по отношению больных данной группы.

(Табл 1). Гирсутизм определяли по наличию жестких волосков на андрогенчувствительных зонах лица и тела женщин. Для стандартизации диагностической процедуры использовали шкалу Ферримана-Галлвея (2). При этом у 17 гирсутное число равнялся от 0 до 7; у 10 от 8 до 12 и наконец у 8 он составил 12 и более, т.е. выраженный гирсутизм наблюдался у 28,5%. Следует отметить, что несмотря на не выраженность гирсутного синдрома у преобладающего большинства, данные проявления было в числе основных жалоб исследуемого контингента больных.

Нарушение зрения обнаруживалось у 35,5% (22 больных) только с макропролактиномами. При этом битемпоральная гемианопсия встречалась у 15 (68,2%) квадрантанопсия встречалась у 3х (13,6%) и у 4х (18,2%) – амблиопия.

Гиперпролактинемия у 39(62,9%) пациентов сопровождалась следующими гинекологическими заболеваниями: гипоплазия матки I - II степени у 22 (35,4%), III степени – у 3 (4,8%), хронический аднексит у 11(17,7%) и у 3х миома матки (4,8%).

Гиперпролактинемия в чистом виде встречалась только у 10 (16,1%).

Для оценки качества менструального цикла нами оценивались базальная температура и фолликулометрия. Результаты БТ характеризовались 3мя параметрами: монофазная температура у 51 (82,2%), укорочение гипертермической фазы – у 7 (11,3%) и двухфазные – у 4 (6,4%), т.е. у 95% БТ была отклонена от нормы. Фолликулометрия позволила выявить в 45 случаях (72,6%) ановуляцию, в 5 (8,1%) – атрезию фолликула и в 12 (19,3%) персистенцию фолликула.

Далее мы сравнивали клиничко-anamнестические показатели группы здорового контроля и женщин с пролактиномами по специальному

опроснику для определения факторов, предрасполагающих развитию гиперпролактинемии, как основного эндокринного фактора бесплодия (таблица 2)

Таблица 3.2.

**Сравнительный анализ клинико-anamнестических результатов исследования.**

<b>Исследуемые показатели</b>	<b>Контроль n=20</b>	<b>Пролактиномы n=60</b>
Увелич. ИМТ	-	27 (43,5%)
ОТ >80 см	-	30 (50%)
Возраст менархе	12,5 ± 0,2 лет	12.1±0,4 лет
Регулярность цикла до замужества	17 (85%)	28 (45%)
Прием ЗГТ	6 (30%)	34 (54,8%)
МЦ после родов		
- через 1 мес	4 (20%)	-
- от 1 до 6 мес	11 (55%)	-
- от 6 до 12 мес	3 (15%)	2 (100%)
- через год	2 (10%)	-
- нерегулярные	-	37 (59,6%)
- аборты	6 (30%)	11 (17,7%)
- выкидыши	2 (10%)	17 (27,4%)
Аднексит	3 (15%)	37 (59,6%)
Эндометрит	2 (10%)	51 (82,2%)
Мастопатия	2 (10%)	19 (30,6%)
ПМС	4 (20%)	29 (46,8%)
ЧМТ	-	38 (61,3%)

ВЧГ	3 (15%)	52 (82,8%)
Воспалительные заболевания г/м	4 (20%)	22 (35,5%)
ВСД	5 (25%)	21 (33,8%)
Гирсутизм	2 (10%)	35 (56,4%)
Олигоменорея	4 (20%)	17 (27,4%)
Опсоменорея	3 (15%)	18 (29%)

Сравнительный анализ результатов опроса выявили интересные данные. Среди изученных факторов у женщин с пролактиномой выявлена высокая частота ряда показателей. Низкая частота (от 0 до 30% случаев) выявлена абортов, выкидышей, аднексита, олиго- и опсоменореи; средняя частота (от 30 до 50%) ВСД, воспалительные заболевания головного мозга, ПМС, регулярность МЦ до замужества, увеличение ИМТ и ОТ, высокая частота приема ЗГТ, нарушение менструального цикла после родов, эндометрита, мастопатии, ЧМТ, ВЧГ, гирсутизма. Более того, в группе здорового контроля также заслуживает тот факт, что при субъективном здоровье имело место высокая частота приема ЗГТ (30%), позднее восстановление МЦ после родов (80%), абортов (30%) и ВСД (25%).

Подобный расклад факторов указывает на потенциальную роль исследуемых показателей в развитии нарушения гипоталамической дисфункции с развитием пролактином.

Одним из частых проявлений гиперпролактинемии является дисгормональная гиперплазия молочных желез, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессирующих изменений тканей молочной железы. У 82,2% (51 больной) имело место ДГМЖ, которая характеризовалась болями в молочной железе, болезненностью и нагрубанием при пальпации и выделениями. Из них ультрасонографически в 32х случаях (51,6%) установили ФКМ, в 19 (31%) – фиброзную мастопатию.

В 43,5% случаев (27 больных) имело место увеличение ИМТ. Больные в основном жаловались на отечность, прибавку в весе не связанную с приемом пищи и физической активностью. При этом ИМТ колебался от 18,3 до 31,4 в целом, а у лиц с повышенным ИМТ от 27,2 до 31,4.

### **3.2. Клинико-гормональная характеристика эндокринного бесплодия при ПСА**

Основываясь «Руководству по диагностике и лечению пролактином» сформированного Обществом Гипофиза на 9-м Международном Конгрессе по Гипофизу в Сан Диего (Калифорния, 2005) мы исследовали отдельно у больных с микро- и макроаденомами гипофиза показатели гормонов. Т.к. согласно данному руководству уровень пролактина растет параллельно росту опухоли, хотя допускается диссоциация между размером опухоли и секрецией гормона. Более того подобный анализ позволит уточнить генез гормональных изменений, т.е. позволит провести грань между гормональными нарушениями, обусловленными степенью повышения пролактина и эффектом массы опухоли. Так, у наших больных в 35 случаях установлена микропролактинома и 25 случаях макропролактинома.

Исследованию подвергнуты 60 женщин с пролактиномами и 20 женщин здорового контроля аналогичного возраста. Исследовались уровни ЛГ, ФСГ, ПРЛ, ТТГ, СТГ, а также эстрадиола, тестостерона, прогестерона, кортизола, ДНЕА-S.

Так уровень ЛГ варьировал у пациенток данной группы от 0,15 мМЕ/л до 7,47 мМЕ/л и в среднем составил  $3,04 \pm 0,98$ . При этом, значительно низкие уровни ЛГ (до 1 мМЕ/л) имели 18 больных (29%) от 1,1 до 3,0 мМЕ/л – 16 больных (25,8%) и более 3,1 мМЕ/л – 28 больных (45,25%) женщин. То есть уровни лютеинизирующего гормона у 54,8% пациенток оставался на нижних значениях, способствующие нарушению ЛФЦ, вследствие нарушения регуляции уровня прогестерона.

Данный результат доказывает, что каждый второй пациент с гиперпролактинемией имеет, второй усугубляющий фертильную функцию – фактор снижения уровня ЛГ.

Фолликулостимулирующий гормон варьировал от 1,2 мМЕ/л до 15,0 мМЕ/л, в среднем  $11,4 \pm 0,83$ . При этом значительно низкие уровни ФСГ (до 1) было у 3 (4,8%), от 3 до 10 – у 41 (66,1%) и более 10 мМЕ/л – у 18 (29%). Т.е. в отличие от уровня ЛГ уровень ФСГ у 1/3 части больных (29%) имели гипергонадотропные значения, у 66,1% - средне нормальные и у 4,8% - низкие значения ФСГ. Т.е. каждая третья пациентка кроме ГПР, низкого ЛГ имела третий фактор infertility – повышение уровня ФСГ, возможно обусловленный первичный ЯН.

Исследование уровня тиреотропного гормона было немаловажным, хотя из исследования были исключены случаи первичного гипотиреоза. Уровни ТТГ колебались в пределах от 0,05 до 6,1 МЕ/л, и в среднем составил  $2,27 \pm 0,3$ . При этом уровни ТТГ до 1,0 имело место у 23 (37,1%) от 1 до 5,0 – у 29 (46,7%) и более 5 МЕ/л – у 10 (16,1%). Результаты показали, что 37,1% женщин имели низкие уровни, и лишь 16,1% - субклинически повышенные уровни ТТГ и 46,7% средне нормальные значения ТТГ.

Учитывая данные литературы об стимулирующим рост аденом уровнях СТГ нами исследовались его значения, которые варьировали от 0,07 нг/мл до 5,2 нг/мл и в среднем составил  $4,3 \pm 0,19$  нг/мл. У наших пациенток не было случаев маммосоматрофных аденом и клинически значимого повышения СТГ без акромегалоидных изменений. Но из 62 пациенток с пролактиномами у 37 (59,6%) уровень СТГ был низким и составил  $3,59 \pm 0,35$  нг/мл.

Исследование уровня гормонов периферических желез выявили интересные данные. Уровни эстрадиола колебались от 9,9 нг/мл до 115,0 нг/мл и в среднем составил  $43,3 \pm 3,2$  нг/мл. Гипоэстрогения в уровнях до 30 нг/мл имело место у 25 больных (40,3%), от 30 до 100 нг/мл – у 31 (55%) и более 100 нг/мл у 6 (9,6%). Т.е. пиковые значения эстрогенов

зарегистрированы только у 9,6% женщин, 40,3% имели гипоэстрогению и 50% - средне нормальные значения эстрогенов.

Прогестерон, как важный фактор полноценности лютеиновой фазы претерпевал значительные отклонения. У наших пациенток он варьировал от 0,1 до 3,9 пг/мл и в среднем составил  $1,2 \pm 0,14$  пг/мл. Заслуживает внимания тот факт, что одним из серьезных отклонений в гипофизарно-яичниковой функции оказался нарушение секреции прогестерона. Так, у 38 (61,2%) женщин уровень прогестерона был ниже 1 пг/мл, у 17 (27,4%) от 1 до 4,0 пг/мл, и у 7 (11,3%) выше 4 пг/мл. Если судить только по уровню прогестерона, только 11,3% женщин с гиперпролактинемией могли иметь полноценную лютеальную фазу менструального цикла.

Гиперандрогению при пролактиномах связывают со вторичным поликистозом яичников. В исследуемом нами научном проекте факт гиперандрогении (более 0,8 нг/мл) выявлен у 12 (19,3%) и нормоандрогения имела место у 50 (80,6%). В целом уровни тестостерона колебались от 0,1 и до 1,42 и в среднем составили  $0,6 \pm 0,03$  нг/мл.

Далее нами исследовались уровни кортизола как вторичного фактора, усугубляющего лечение и исход, как аденомы, так и фертильной функции. Кортизол у наших пациенток варьировал от 276,3 нг/мл до 772 нг/мл, и в среднем составил  $568,02 \pm 24,4$  нг/мл. При этом у 28 (45%) было зарегистрировано повышение уровней кортизола выше нормальных значений, но с сохраненным ритмом секреции..

И наконец, уровни пролактина были повышенными у всех наших больных и варьировали от 37,9 нг/мл до 186,3 нг/мл в среднем  $77,4 \pm 11,4$  нг/мл. При этом разделили уровни ПРЛ на 2 группы: до 100 нг/мл, которое имело место у 30 (48,3%), и более 100 нг/мл – 32 (51,6%).

Таблица 3.3.

**Сравнительные уровни гормонов у женщин с пролактиномами в зависимости от размеров образования**

Гормоны	Контроль n=20	Микропролактинома n=35	Макропролактинома n=25	P
ПРЛ	6,34 ± 0,35	38,6 ± 3,06	34,8 ± 6,32	P<0,05
ЛГ	6 ± 0,34	5,81 ± 1,16	4,24 ± 1,43	P<0,05
ФСГ	3,14 ± 0,23	2,2 ± 2,1	2,87 ± 0,98	P<0,05
СТГ	3,59 ± 0,35	3,72 ± 0,2	3,82 ± 0,46	P<0,05
ТТГ	3,74 ± 0,24	2,69 ± 0,33	3,47 ± 0,79	P<0,05
Эстрадиол	160,3 ± 7,43	42,2 ± 3,31	48,7 ± 9,8	P<0,05
Тестостерон	0,53 ± 0,04	0,7 ± 0,04	0,58 ± 0,06	P<0,05
Прогестерон	21,36 ± 1,27	1,12 ± 0,16	1,03 ± 0,31	P<0,05
Кортизол	345,67 ± 34,15	454,8 ± 28,4	355,11 ± 28,7	P<0,05

Таким образом, анализ гормональных показателей выявил достоверно высокие уровни ПРЛ независимо от размеров АГ, снижение уровней гонадотропинов и гормонов яичников (эстрогенов и прогестерона). Уровни

ТТГ и СТГ оставались в пределах нормы. Но у больных с микроаденомой имелась тенденция к повышению тестостерона и кортизола.

### **3.3. Визуализационная характеристика пролактином у женщин с инфертильностью**

Как упоминалось выше в нашем исследовании участвовало 60 женщин, из которых 35 (58,3%) имели микропролактиному, 25 (41,7%) макропролактиному. Их локализация аденом гипофиз осуществлялась МРТ у 53 (85%), КТ – 9 (15%) больных. Интраселлярная локализация без инвазии имела место у 22 больных (32%), инфраселлярный рост у 12 (19,3%) и инфра – параселлярный рост у 3 (4,8%). У больных же с макроаденомой гипофиза (25 больных) выявлены следующие варианты роста образования: супраселлярный в 7 случаях (11,3%), параселлярный в 5 (8,0%), супра- и параселлярный вариант роста у 13 больных. Результаты исследования показывают, что микропролактиномы в преобладающем большинстве случаев имеют локальный характер и не оказывают разрушительное действие как на нормальную ткань, так и окружающие ее костные, мозговые структуры. В то время как макроаденомы в основном являются инвазивными и агрессивными в плане роста, но на ранних стадиях способствуют развитию гипопитуитаризма, слепоты и интракраниальной гипертензии.

Далее ввиду многоликости влияния пролактина нами оценена функциональное состояние ЦНС. Следует отметить, что объективный осмотр неврологического статуса обнаружил ряд особенностей. Для разграничения симптомов обусловленных механическим сдавлением образования вследствие его инвазии на близлежащие структуры мы отдельно анализировали пациентов с микро- и макроаденомой. В группе больных с микроаденомой выделили следующие синдромы: Внутрочерепной гипертензионный синдром – у 27 (72,9%), рассеянная микросимптоматика у 6 (16,2%), изменения эмоционально-личностной сферы у 31 (83,8%), нарушение мотиваций у 37 (100%) в том числе половых-снижение либидо у 33 (89%), пищевых – у 22 (59,5%).

В группе больных с макроаденомой обнаружены более глубокие изменения в ЦНС: синдром поражения хиазмы зрительного нерва у 16 (64,8%), синдром поражения кавернозного синуса у 18 (22%), внутрочерепной гипертензионный синдром у 25 (100%), очаговая неврологическая симптоматика у 22 (88%).

#### **Выводы по главе:**

Таким образом, при пролактиномах, сопровождающихся бесплодием помимо повышенных уровней пролактина, наиболее значимыми факторами наблюдались статистически достоверные отклонения уровней гормонов гипофиза: снижение уровня гонадотропинов ЛГ(у 54,8%), ФСГ (66,1%), с соответствующим снижением уровня эстрадиола (40,3%), прогестерона (61,2%). Следует отметить, что дополнительным критерием диагностики может быть снижение уровня СТГ (59,6%) и повышение кортизола (45%). Гиперандрогенемия при этом составила 19,3%.

## ВЫВОДЫ

1. Структура эндокринного бесплодия по обращаемости характеризовалась в 54,7% первичной и в 45,3% вторичной инфертильностью и проявлялась нарушением менструальной функции в 69,3%.
2. Визуализационная диагностика позволила установить наличие органической патологии ГГС в 100%, и отклонений со стороны репродуктивных органов в 25% (гипоплазию матки в 11%, СПКЯ в 14%)
3. Выявлено, что бесплодие у женщин с пролактиномами характеризуется многообразием клинических симптомов – лактореей (87%), дисменореей (57%), снижением либидо(87%) и вегето-висцеро-сосудистыми отклонениями (75%), зависящих от размеров аденомы, с одинаковой частотой развития первичной (54,7%) и вторичной (45,3%) инфертильности.
4. Патогенетическое использование комбинации каберголина и бромкриптина в различных дозах с индивидуальным подходом способствовало достижению следующих результатов: нормализация клинических показателей в 72,4%, восстановлению МЦ и овуляции у 85%, уменьшению размеров АГ у 80,2%. Рецидив был зарегистрирован у 7,5% больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бесплодие является одной из серьезных проблем в нашей стране, которая во многом зависит от состояния репродуктивной способности женщин. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) бесплодный брак составляет 8% случаев. При этом в 80% случаев причиной бесплодного брака являются факторы, связанные с женским здоровьем. Первичное бесплодие (неспособности родить первого ребенка) встречается от 0,5-0,7% до 2,5% всех женщин в зависимости от страны. При анализе причин бесплодия у женщин различных популяций из 25 стран установлено, что треть бесплодных женщин имеет гормональные нарушения, в основном обусловленные нарушением овуляторного процесса (WHO, 2014). При этом первичного бесплодия преобладает, чем вторичное - встречается в 1,5-2 раза чаще (Karaca Z, Tanriverdi F 2016). Отмечена тенденция увеличения количества пациенток с первичным бесплодием за счет эндокринной патологии, а в последние года – вследствие сексуально-трансмиссивных заболеваний, которые составляют 200-250 млн случаев в год в мире (Molitch M.E. 2016). В результате анализа данных, полученных при обследовании супругов, состоящих в бесплодном браке, по унифицированным протоколам ВОЗ (2014), установлены 22 фактора женского бесплодия и 16 – мужского. Эндокринное бесплодие у женщин является одной из основных причин в многофакторной структуре бесплодного брака. Понятие «эндокринное бесплодие у женщин» включает в себя бесплодие, обусловленное нарушением сложного механизма овуляции, при исключении трубного и мужского факторов бесплодия.

Эндокринное бесплодие составляет больше половины всех его форм и занимает второе по частоте место после трубного, причем эндокринный генез гораздо чаще (в 3 раза) наблюдается при первичном бесплодии (Lombardo F, Toselli L. 2013). Эндокринное бесплодие обуславливается

нарушением циклических процессов в яичнике, в результате чего наступает ановуляция или замедленное созревание фолликула с неполноценной лютеиновой фазой. При обеих формах нарушается процесс овуляции, который не приводит к освобождению яйцеклетки из фолликула, которая называется ановуляцией (Cole SM, O'Boyle M. 2014).

Бесплодие имеет большое медико-социальное значение. Одним из серьезных и трудно разрешенных причин бесплодия является его эндокринная форма, которая носит полисистемный и полиграндулярный характер.

Фактически не до конца изученными остаются гипоталамо-гипофизарные формы эндокринного бесплодия и патогенез его развития в основном гипотетический.

Среди эндокринных причин бесплодия особое место занимают аденомы гипофиза, которые по данным различных авторов от 23% до 88% случаев приводят к различным репродуктивным расстройствам (Trebay G. Delgrange E.). Гиперпролактинемия является не только объединяющим показателем пролактином и НАГ, но и серьезным показателем неблагополучия репродуктивной системы человека. Первичная патологическая ГП возникает при заболеваниях и/или опухолях гипоталамуса и гипофиза (Дзеранова Л.К.,2010, Harroti N.2014). Частота которой колеблется от 60 до 75%. Эту группу составляют в основном пациентки с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза и локализирующих в латеральных отделах передней доли гипофиза, где имеется наибольшее количество лактотрофов (Йен С.С.К.2009, Ven-Jonson N.,LiuJ.W.2014). Пролактиномы составляют около 30% всех хирургически удаляемых АГ, более того их частота у лиц моложе 20 лет достигает до 86% всех опухолей гипофиза.

У женщин НАГ нередко сочетаются с патологией репродуктивной системы и у 88% женщин с НАГ выявляется синдром поликистозных яичников (СПКЯ), у 23% - вторичный гипогонадизм с аменореей (Thornton P 2016) в виду чего эти пациенты чаще обращаются к гинекологам.

Эти изменения зачастую являются результатом сдавления или повреждения гонадотрофов или лактотрофов гипофиза растущей опухолью (Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. 2010).

Другой из возможных причин нарушения патологии репродуктивной функции при НАГ является феномен пресеченной ножки - сдавление макроаденомой портальных сосудов гипофиза и нарушение гипоталамо-гипофизарных связей.

Нарушения функции репродуктивной системы при НАГ могут быть обусловлены аномальной, нециклической продукцией гонадотропинов или их субъединиц клетками аденомы.

Несмотря на ведущую роль в диагностике НАГ инструментальных методов обследования, анамнестические и клинические данные помогают диагностировать наличие аденомы на более ранних этапах заболевания.

Большой частью бесплодием страдают женщины с пролактинсекретирующими и неактивными аденомами гипофиза (Kharlip J 2014). При этом репродуктивные нарушения при АГ связывают с аномальной или ациклической продукцией гонадопропинов, патологической или функциональной гиперпролактинемией (75%), функциональной овариальной гиперандрогенией (до 30%) и др (Bernard V, Young J, Chanson P. 2015. Данные литературы показывают, что гиперпролактинемия является основным среди бесплодия при АГ.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о пристальном внимании ученых к проблеме ГП, особенно в ракурсе бесплодия, поисков

патогенетических механизмов, регуляторных взаимоотношений ПРЛ с локальными и периферическими факторами, генетики ПРЛ.

В нашем исследовании было обследовано 136 женщин в возрасте 18-45 лет (средний возраст) с гиперпролактинемическим состоянием и бесплодием. Из них отобраны 60 (44,1%) больных с различными аденомами для углубленного исследования. Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин.

Обследованные больные разделены на 2 группы (Табл.1): I группа - 30 больных с микропролактиномами гипофиза; II группа - 30 больных с макропролактиномами гипофиза. Они наблюдались в сроки 3-6-12 мес. У всех исследуемых тщательно были исключены все не эндокринные формы бесплодия. При отборе больных мы ограничили возраст пациенток с АГ и бесплодием, а также контрольную группу 17 и 45 годами.

Нами были изучены клинические, гормональные показатели бесплодия у 62 женщин с пролактиномами и 20 женщин здорового контроля. При этом возраст женщин варировал от 17 до 35 лет и в среднем составил  $27,37 \pm 0,79$  лет. Из исследования исключались пациентки *virgo intacta*, ЭБ на фоне других эндокринных болезней.

Первым этапом исследований был анализ жалоб и анамнестических данных больных с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза, которое отдельно изучили в зависимости от размеров аденомы гипофиза.

Анализ жалоб больных показал, что у больных с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза имеет высокую частоту бесплодие (100%) и сексуальные расстройства (93,5%), галакторея различной степени выраженности (87%), отечность (82,2%), головная боль (75,8%) и слабость (71%). А так же относительно часто встречались головокружение (61,3%), НМЦ (59,6%) и гирсутизм (56,4%).

Частота неспецифических жалоб вегето-висцеро-сосудистого характера также имело место у значительно большинства больных и включало кардиалгии (42%), повышение АД (25,8%), прибавка массы тела у 39% и алопеция очаговая с потливостью по 9,6% случаев. Такое многообразие клинических проявлений гиперпролактинемии объясняется широким спектром его действия, благодаря которому пролактин был назван еще версатилином.

Далее для изучения роли размеров пролактином нами отдельно анализировались клинические проявления больных с микро- и макропролактиномами.

У женщин с микропролактиномой по сравнению с макропролактиномой достоверно встречаются галакторея 64,8%, НМЦ – 70,2%, прибавка массы тела 75%, отечность 68,6%.

В то время как у пациенток с большими образованиями гипофиза явно преобладают следующие клинические симптомы: нарушение зрения (100%), головные боли (53,2%), головокружение (58%) и аменорея (57,2%). Также для них более характерными оказались повышение АД (77,8%), алопеция (66,6%) и потливость, т.е. более у женщин с макропролактиномами гипофиза относительно чаще встречались неспецифические эффекты пролактина и признаки обусловленные «масс-эффектом» образования.

Галакторея как основное проявление болезни имело место у 87% (54 больных), из них 35 пациенток (64,8%) страдали микропролактиномами и 19 (35,2%) – макропролактиномой. По степени выраженности галактореи больные разделялись следующим образом: I степени (единичные капли при пальпации) – у 4х (74%), II степени (обильные капли или струйное выделение при пальпации) – у 38 (70,3%) и III степени (спонтанное отделение молозива, вплоть до промокания белья) – у 12 (22,2%).

Аменорея наблюдалась у 14 (22,5%) больных, из них 6 были с микро-, 8 с макропролактиномой, причем первичная аменорея наблюдалась у 3 (21,4%), вторичная у 11 (78,5%) больных.

Нарушение менструальной функции выявлены у 37 (60%) больных, причем 70,2% (21 больных) при микроаденомах у 29,8% (9 больных) при макроаденомах. Различали: опсоменорею у 17, олигоменорею – у 18, периодические циклы с хронической ановуляцией и укорочением ЛФЦ – у 27 больных.

Бесплодие было первичным у 32 женщин (51%) и вторичным у 30 (49%) женщин.

Причем вторичное бесплодие в 17 случаях (56,6%) закончилось выкидышами в ранних сроках беременности, в 11 (39,3%) – абортами по медицинским показаниям и лишь в 2-х случаях (4%) рождением ребенка.

Гирсутизм был обнаружен у 35 больных (56,4%) независимо от размеров аденомы почти с одинаковой частотой – 51,4% и 48,6%.

Среди изученных факторов у женщин с пролактиномой выявлена высокая частота ряда показателей. Низкая частота (от 0 до 30% случаев) выявлена аборт, выкидышей, аднексита, олиго- и опсоменореи; средняя частота (от 30 до 50%) ВСД, воспалительные заболевания головного мозга, ПМС, регулярность МЦ до замужества, увеличение ИМТ и ОТ, высокая частота приема ЗГТ, нарушение менструального цикла после родов, эндометрита, мастопатии, ЧМТ, ВЧГ, гирсутизма. Более того, в группе здорового контроля также заслуживает тот факт, что при субъективном здоровье имело место высокая частота приема ЗГТ (30%), позднее восстановление МЦ после родов (80%), аборт (30%) и ВСД (25%).

Подобный расклад факторов указывает на потенциальную роль исследуемых показателей в развитии нарушения гипоталамической дисфункции с развитием пролактином.

Одним из частых проявлений гиперпролактинемии является дисгормональная гиперплазия молочных желез, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессирующих изменений тканей молочной железы. У 82,2% (51 больной) имело место ДГМЖ, которая характеризовалась болями в молочной железе, болезненностью и нагрубанием при пальпации и выделениями. Из них ультрасонографически в 32х случаях (51,6%) установили ФКМ, в 19 (31%) – фиброзную мастопатию.

В 43,5% случаев (27 больных) имело место увеличение ИМТ. Больные в основном жаловались на отечность, прибавку в весе не связанную с приемом пищи и физической активностью. При этом ИМТ колебался от 18,3 до 31,4 в целом, а у лиц с повышенным ИМТ от 27,2 до 31,4.

Также в нашем исследовании определялись уровни ЛГ, ФСГ, ПРЛ, ТТГ, СТГ, а также эстрадиола, тестостерона, прогестерона, кортизола, ДНЕА-S.

Так уровень ЛГ варьировал у пациенток данной группы от 0,15 мМЕ/л до 7,47 мМЕ/л и в среднем составил  $3,04 \pm 0,98$ . При этом, значительно низкие уровни ЛГ (до 1 мМЕ/л) имели 18 больных (29%) от 1,1 до 3,0 мМЕ/л – 16 больных (25,8%) и более 3,1 мМЕ/л – 28 больных (45,25%) женщин. То есть уровни лютеинизирующего гормона у 54,8% пациенток оставался на нижних значениях, способствующие нарушению ЛФЦ, вследствие нарушения регуляции уровня прогестерона.

Данный результат доказывает, что каждый второй пациент с гиперпролактинемией имеет, второй усугубляющий фертильную функцию – фактор снижения уровня ЛГ.

Фолликулостимулирующий гормон варьировал от 1,2 мМЕ/л до 15,0 мМЕ/л, в среднем  $11,4 \pm 0,83$ . При этом значительно низкие уровни ФСГ (до 1) было у 3 (4,8%), от 3 до 10 – у 41 (66,1%) и более 10 мМЕ/л – у 18 (29%). Т.е. в отличие от уровня ЛГ уровень ФСГ у 1/3 части больных (29%) имели

гипергонадотропные значения, у 66,1% - средне нормальные и у 4,8% - низкие значения ФСГ. Т.е. каждая третья пациентка кроме ГПР, низкого ЛГ имела третий фактор infertility – повышение уровня ФСГ, возможно обусловленный первичный ЯН.

Исследование уровня тиротропина был немаловажным, хотя из исследования были исключены случаи первичного гипотиреоза. Уровни ТТГ колебались в пределах от 0,05 до 6,1 МЕ/л, и в среднем составил  $2,27 \pm 0,3$ . При этом уровни ТТГ до 1,0 имело место у 23 (37,1%) от 1 до 5,0 – у 29 (46,7%) и более 5 МЕ/л – у 10 (16,1%). Результаты показали, что 37,1% женщин имели низкие уровни, и лишь 16,1% - субклинически повышенные уровни ТТГ и 46,7% средне нормальные значения ТТГ.

Учитывая данные литературы об стимулирующим рост аденом уровнях СТГ нами исследовались его значения, которые варьировали от 0,07 нг/мл до 5,2 нг/мл и в среднем составил  $4,3 \pm 0,19$  нг/мл. У наших пациенток не было случаев маммосоматрофных аденом и клинически значимого повышения СТГ без акромегалоидных изменений. Но из 62 пациенток с пролактиномами у 37 (59,6%) уровень СТГ был низким и составил  $3,59 \pm 0,35$  нг/мл.

Исследование уровня гормонов периферических желез выявили интересные данные. Уровни эстрадиола колебались от 9,9 нг/мл до 115,0 нг/мл и в среднем составил  $43,3 \pm 3,2$  нг/мл. Гипоэстрогемия в уровнях до 30 нг/мл имело место у 25 больных (40,3%), от 30 до 100 нг/мл – у 31 (55%) и более 100 нг/мл у 6 (9,6%). Т.е. пиковые значения эстрогенов зарегистрированы только у 9,6% женщин, 40,3% имели гипоэстрогению и 50% - средне нормальные значения эстрогенов.

Прогестерон, как важный фактор полноценности лютеиновой фазы претерпевал значительные отклонения. У наших пациенток он варьировал от 0,1 до 3,9 пг/мл и в среднем составил  $1,2 \pm 0,14$  пг/мл. Заслуживает

внимания тот факт, что одним из серьезных отклонений в гипофизарно-яичниковой функции оказался нарушение секреции прогестерона. Так, у 38 (61,2%) женщин уровень прогестерона был ниже 1 пг/мл, у 17 (27,4%) от 1 до 4,0 пг/мл, и у 7 (11,3%) выше 4 пг/мл. Если судить только по уровню прогестерона, только 11,3% женщин с гиперпролактинемией могли иметь полноценную лютеальную фазу менструального цикла.

Гиперандрогению при пролактиномах связывают со вторичным поликистозом яичников. В исследуемом нами научном проекте факт гиперандрогении (более 0,8 нг/мл) выявлен у 12 (19,3%) и нормоандрогения имела место у 50 (80,6%). В целом уровни тестостерона колебались от 0,1 и до 1,42 и в среднем составили  $0,6 \pm 0,03$  нг/мл.

Далее нами исследовались уровни кортизола как вторичного фактора, усугубляющего течение и исход, как аденомы, так и фертильной функции. Кортизол у наших пациенток варьировал от 276,3 нг/мл до 772 нг/мл, и в среднем составил  $568,02 \pm 24,4$  нг/мл. При этом у 28 (45%) было зарегистрировано повышение уровней кортизола выше нормальных значений, но с сохраненным ритмом секреции..

И наконец, уровни пролактина были повышенными у всех наших больных и варьировали от 37,9 нг/мл до 186,3 нг/мл в среднем  $77,4 \pm 11,4$  нг/мл. При этом разделили уровни ПРЛ на 2 группы: до 100 нг/мл, которое имело место у 30 (48,3%), и более 100 нг/мл – 32 (51,6%).

Таким образом, анализ гормональных показателей выявил достоверно высокие уровни ПРЛ независимо от размеров АГ, снижение уровней гонадотропинов и гормонов яичников (эстрогенов и прогестерона). Уровни ТТГ и СТГ оставались в пределах нормы. Но у больных с микроаденомой имела тенденция к повышению тестостерона и кортизола.

Для локализации аденом гипофиз осуществлялась МРТ у 53 (85%), КТ – 9 (15%) больных. Интраселлярная локализация без инвазии имела место у 22

больных (32%), инфраселлярный рост у 12 (19,3%) и инфра – параселлярный рост у 3 (4,8%). У больных же с макроаденомой гипофиза (25 больных) выявлены следующие варианты роста образования: супраселлярный в 7 случаях (11,3%), параселлярный в 5 (8,%), супра- и параселлярный вариант роста у 13 больных. Результаты исследования показывают, что микропролактиномы в преобладающем большинстве случаев имеют локальный характер и не оказывают разрушительное действие как на нормальную ткань, так и окружающие ее костные, мозговые структуры. В то время как макроаденомы в основном являются инвазивными и агрессивными в плане роста, но на ранних стадиях способствуют развитию гипопитуитаризма, слепоты и интракраниальной гипертензии.

Таким образом, при пролактиномах, сопровождающихся бесплодием помимо повышенных уровней пролактина, наиболее значимыми факторами наблюдались статистически достоверные отклонения уровней гормонов гипофиза: снижение уровня гонадотропинов ЛГ(у 54,8%), ФСГ (66,1%), с соответствующим снижением уровня эстрадиола (40,3%), прогестерона (61,2%). Следует отметить, что дополнительным критерием диагностики может быть снижение уровня СТГ (59,6%) и повышение кортизола (45%). Гиперандрогенемия при этом составила 19,3%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Был оптимизирован алгоритм лечения, который предусматривает не только этапность, но и конкретные шаги с использованием медикаментов.
2. Для улучшения ранней диагностики и лечения рекомендуется изучить особенности клинической манифестации аденом гипофиза, их зависимость от состояния гормональной активности опухоли и КТ/МРТ-характеристики, что облегчит дифференциальный подход к ранней диагностике и лечению.

## Список научных трудов

Ф.И.О. студента: **Мухаммедаминова Диёра Тимуровна**

Название специальности и шифр: 5А 510102 – Эндокринология

Группа: **3 курс магистр**

№	Научная публикация	Объем  (стр или лист в печати )	Источник, где была опубликована работа (журнал, сборник, газета и страницы)		Соавторы  Ф.И.О.
			Название	Номер и число	
1.	Частота встречаемости гиперпролактинемического синдрома у женщин репродуктивного возраста.	5	«ЖУРНАЛ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ АСПИРАНТОВ И ДОКТОРАНТОВ»	№1-2 (139-140) Январь- Февраль 2018 г.	Насырова Х.К., Мирзаева У.З.
2.	Clinical and diagnostic features of prolactinomas	1	20th European Congress of Endocrinology 2018, Endocrine Abstracts	May 2018 Volume 56	Khurshida Nasirova, Umida Mirzaeva
3.	«Эффективность медикаментозной коррекции различных форм	2	Republican scientific conference “Young scientific achievements in the	Volume 2, April 17- 18, 2018, Tashkent	Насырова Х.К.

	гиперпролактинемического синдрома»		field of pediatrics” abstract book		
4.	Neuroimaging features of prolactinomas in women with endocrine infertility.	1	ЕНЕА – 2018, October 17-20, 2018, Wroclaw. Abstract book	October 17-20. Page 57	Насырова Х.К.
5.	«Эффективность влияния АД(Достинекса) на ведения больных с пролактиномами»	1	1ый конгресс Энокринологов Узбекистана	Ноябрь 2018.	Насырова Х.К.
6.	«Результаты анализа и синтеза данных по диагностике и лечению пролактином»	10	Журнал «Педиаирия» №3/2019. Ташкент	Стр. 294- 303	Насырова Х.К. Халимова З.Ю.
7.	«Эпидемиология и проблемы ведения пролактином»	15	Журнал «Биомедицина»	Сдано в печать	Насырова Х.К. Халимова З.Ю.

### **Список использованной литературы.**

#### **I. Произведения президента Республики Узбекистан**

1. Постановление Президента Республики Узбекистан 19.04.2019 г. п  
пп-4295 об утверждении национальной программы по

совершенствованию эндокринологической помощи населению  
республики на 2019-2021 годы

## **II. Основная литература.**

1. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology* (2006)**65**, 265–273
2. Hoffmann A, Adelmann S, Lohle K, Claviez A, Müller HL. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis. *Eur J Pediatr*. 2018 Jan;177(1):125–32.
3. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;25(6):885–96.
4. Paepiegaey AC, Salenave S, Kamenicky P, Maione L, Brailly-Tabard S, Young J, et al. Cabergoline Tapering Is Almost Always Successful in Patients With Macroprolactinomas. *J Endocr Soc*. 2017 Feb;1(3):221–30.
5. Andereggen L, Frey J, Andres RH, El-Koussy M, Beck J, Seiler RW, et al. 10-year follow-up study comparing primary medical vs. surgical therapy in women with prolactinomas. *Endocrine*. 2017 Jan;55(1):223–30.
6. Vroonen L, Lancellotti P, Garcia MT, Dulgheru R, Rubio-Almanza M, Maiga I, et al. Prospective, long-term study of the effect of cabergoline on valvular status in patients with prolactinoma and idiopathic hyperprolactinemia. *Endocrine*. 2017 Jan;55(1):239–45.
7. Caputo C, Prior D, Inder WJ. The Third Case of Cabergoline-Associated Valvulopathy: The Value of Routine Cardiovascular Examination for Screening. *J Endocr Soc*. 2018 Jul;2(8):965–9.
8. Noronha S, Stokes V, Karavitaki N, Grossman A. Treating prolactinomas with dopamine agonists: always worth the gamble? *Endocrine*. 2016 Feb;51(2):205–10.

9. Athanasoulia-Kaspar AP, Popp KH, Stalla GK. Neuropsychiatric and metabolic aspects of dopaminergic therapy: perspectives from an endocrinologist and a psychiatrist. *Endocr Connect.* 2018 Feb;7(2):R88–94.
10. Иловайская И.А. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов. *Акушерство и гинекология* 2012; 1: 2-7.
11. Насырова Х.К., Халимова З.Ю., Мухаммедаминова Д.Т. Результаты анализа и синтеза данных по диагностике и лечению пролактином. *Научно-практический журнал Педиатрия №3/2019; ISSN 2091-5039*
12. Насырова Х.К. Диагностика и лечение эндокринного бесплодия при аденомах гипофиза. Дисс. канд. мед. наук. Ташкент 2011, 62-103
13. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Greig N, Leese GP. The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Jan;86(1):60–7.
14. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4769–75.
15. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary.* 2013 Dec;16(4):545–53.
16. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, Filipsson Nyström H. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol.* 2014 Oct;171(4):519–26.

17. Bisson JR, Chan KJ, Safer JD. Prolactin levels do not rise among transgender women treated with estradiol and spironolactone. *Endocr Pract.* 2018 Jul;24(7):646–51.
18. Grattan D.R. and Kokay I.C. Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone. *Journal of Neuroendocrinology.* 2016 (6): 752-763.
19. Малярская М.М. Роль гиперпролактинемии в генезе женского бесплодия. — М., 2010. — 59 с.
20. PloS Medicine (Mascarenhas M., Flaxman S., Boerma T., Vanderpoel S., Stevens G. (2012) National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990. A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PloS Med* 9(12).)
21. Restoration of ovarian function by low nocturnal single daily doses of bromocriptine in patients with the galactorrhea-amenorrhea syndrome. de Bernal M, de Villamizar M. 2015
22. Grading quality of evidence and strength of recommendations. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M. 2014 Jun 19;328(7454):1490
23. GH and Pituitary Hormone Alterations After Traumatic Brain Injury. Karaca Z<sup>1</sup>, Tanrıverdi F<sup>1</sup>, Ünlühızcı K<sup>1</sup>, Kelestimur F<sup>2</sup>. 016;138:167-91. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.10.010. Epub 2015 Nov 4
24. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. Molitch ME<sup>1</sup>. 2015 May;172(5):R205-13. doi: 10.1530/EJE-14-0848.
25. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia]. Halperin Rabinovich I<sup>1</sup>, Cámara Gómez R. 2013 Jun-Jul;60(6):308-19. doi: 10.1016/j.endonu.2012.11.005. Epub 2013 Mar 9.
26. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Casanueva FF<sup>1</sup>, Molitch ME. 2016 Aug;65(2):265-73.

27. Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. Cazabat L<sup>1</sup>, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gaillard S, Parker F, Young J, Guiochon-Mantel A, Chanson P. 2012 Apr;97(4):E663-70. doi: 10.1210/jc.2011-2291. Epub 2012 Feb 8.
28. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. - Неоперативная гинекология
29. Impact of androgen deprivation therapy on sexual function: a response. Wibowo E, Wassersug R, Warkentin K, Walker L, 2012 Sep;14(5):793-4. doi: 10.1038/aja.2012.60. Epub 2012 Jul 16.
30. Discordant Sexual Identity in Some Genetic Males with Cloacal Exstrophy Assigned to Female Sex at Birth . William G. Reiner, M.D., and John P. Gearhart, M.D.
31. L-dopa suppression of TRH-stimulated prolactin release in man. Noel GL, Suh HK, Frantz AG.
32. Comorbidity of gender dysphoria and other major psychiatric diagnoses. Cole CM<sup>1</sup>, O'Boyle M, Emory LE, 1997 Feb;26(1):13-26.
33. Extended theory of selective photothermolysis. Altshuler GB<sup>1</sup>, Anderson RR. 2001;29(5):416-32.
34. Дзеранова Л.К. пролактинсекретирующие микроаденомы гипофиза. Нейроэндокринология. Под редакцией Е.И.маровой. Ярославль.1999. С.201-240.
35. Nira Ben-Jonathan, Robert Hnasko // Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor // Endocr. Rev. – 2011. - N 22. – P. 724 - 763.

### **III. Дополнительная литература.**

1. Nira Ben-Jonathan, Christopher R. LaPensee, Elizabeth W. LaPensee // What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? // Endocr. Rev. – 2008. – N 29. – P. 1 – 41

2. Gregory A. Kaltsas, Panagiotis Nomikos, George Kontogeorgos et al //  
//Diagnosis and Management of Pituitary Carcinomas  
J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. -N 90. – P. 3089 - 3099.
3. Development and Potential Clinical Uses of Human Prolactin Receptor  
Antagonists // Vincent Goffin, Sophie Bernichtein, Philippe Touraine, Paul  
A. Kelly //Endocr. Rev.- 2005. – N26. – P. 400 - 422.
4. A. F. Daly, M.-L. Jaffrain-Rea, A. Ciccarelli et al. //  
Clinical Characterization of Familial Isolated Pituitary Adenomas //  
J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – N 91. – P. 3316 - 3323.