

левого (измеряемая трассированием полостей желудочков) было в пределах 0,6-0,8 у 75 больных (93,75%).

Размер полости правого желудочка в парастеральной позиции по длинной оси левого желудочка (в норме менее 3,0) – был умеренно увеличен у 74 больных (92,5%), размер полости правого желудочка в апикальной 4-х камерной позиции (в норме менее 3,6) был увеличен у 65 больных (81,25%), у остальных был в значениях, близким к референсным.

Гипертрофия стенки правого желудочка (толщина более 0,5) с дилатацией правого желудочка (умеренные либо референсные значения диаметра легочной артерии – более 2,9), измеряемая в парастеральной позиции короткой оси на уровне концов створок аортального клапана и длинной оси ствола легочной артерии, наблюдалась у 15 больных (18,75%) – все больные были в возрасте старше 55 лет (с длительностью ХОБЛ более 13-15 лет).

Таким образом, у 75 больных (93,75%) до лечения выявлялась легочная гипертензия (оцениваемая как умеренная).

Максимальное и среднее СДЛА до лечения было умеренно повышенным у 66 больных (83%), у всех выявлялась незначительная регургитация на трикуспидальном клапане и клапане легочной артерии.

Диастолическая дисфункция правого желудочка, в настоящее время рассматривается как диагностически незначимая в плане оценки легочной гипертензии [1], выявлялась у одного больного (I типа, нарушение релаксации).

Таблица 2

Изменение гемодинамических показателей в процессе лечения (M±m)

	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КДР (ПЖ), см	3,62±0,13	3,305±0,15	3,62±0,15	3,6±0,17
	w=820,0; z=5,512;p=0,000		w=421,0; z=3,502;p=0,002	
КДО (ПЖ), мл	54±1,03	44±1,1	54±1,7	52±1,5
	w=820,0; z=5,512;p=0,000		w=340,0; z=2,470;p=0,014	
КСО (ПЖ), мл	33±1,56	30,4±1,54	32,8±1,34	31,2±1,44
Максимальное СДЛА (мм рт.ст.)	32±2,12	24,5±1,7	33±2,1	31±1,8
	w=759,0; z=5,299;p=0,000		w=300,0; z=4,444;p=0,000	
Среднее СДЛА (мм рт.ст.)	24±3,9	15±4,1	25±3,1	21±3,5
ФВ (ПЖ), %	62,3±2,1	70,1±3,3	61,8±1,7	61,2±1,0
	w=820,0; z=5,514;p=0,000		w=369,0; z=4,015;p=0,000	

Примечание: M – выборочное среднее, m (SEM) – ошибка среднего

На фоне комплексных реабилитационных мероприятий наблюдалось улучшение функции внешнего дыхания, качества жизни больных, коррекция гемодинамических изменений (уменьшение либо нивелирование признаков легочной гипертензии) (табл. 2).

КДР – конечный диастолический размер, ПЖ – правый желудочек, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ – фракция выброса (в ниже расположенной строке указана достоверность отличий). При оценке отличия всех показателей достоверные, но в группе сравнения средние величины после лечения остаются на уровне патологических.

Выводы. Исследование показало, что реабилитационные мероприятия необходимо проводить длительно и регулярно. Мы считаем, что только при сочетании высокоэффективной базисной терапии и адекватной, проводимой регулярно и длительно программы реабилитации, можно добиться стойкого улучшения качества жизни таких больных, предотвращение развития стойкой легочной гипертензии, что предполагает пролонгацию жизни больных ХОБЛ с сопутствующим туберкулезом легких.

Литература

1. Ушаков, В. Ф. Проблемы северной пульмонологии / В.Ф.Ушаков.– Сургут: Изд-во СурГУ, 2006.– С. 3–11.
2. Визель, А.А. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких: от общих синдромов к унификации лечения / А.А. Визель, И.Ю. Визель.– Казань: Изд-во Казанского медицинского института Росздрава.– Приложение к журналу «Пульмонология».– 2007.– Т. 9.– №1.– С 7–9.

Referemces

1. Rybakova MK, Mit'kov VV. Ekhokardiografiya v tablitsakh i skhemakh. Nastol'nyy spravochnik. Moscow: Izdatel'skiy dom Vidar; 2011. Russian.
2. Vizeľ AA, Vizeľ IYu. Bronkhial'naya astma i khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh: ot obshchikh sindromov k unifikatsii lecheniya. Kazan': Izd-vo Kazanskogo meditsinskogo instituta Roszdrava; 2007. Russian.

УДК 618.11-002

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

А.Т. ТЕРЕШИН*, А.Х. БОЛАТЧИЕВ**, Л.Л. ЛОГВИНА***, Л.А. БУЧКО*

*ФГБУ «Пятигорский ГНИИК ФМБА России», проспект Кирова, 30, г. Пятигорск, Ставропольский край, Россия, 357501

**Северокавказская государственная гуманитарно-технологическая академия, ул. Ставропольская, 41, г. Черкесск, Россия, 369000

***Кабардино-Балкарский государственный университет, ул. Чернышевского, 173, г. Нальчик, Кабардино-Балкарская Республика, 360004

Аннотация. Под наблюдением находилось 120 больных синдромом поликистозных яичников в возрасте 31,9±1,4 года с длительностью бесплодия 5,3±1,2 года. Диагноз синдрома поликистозных яичников у больных был подтвержден гистологическим исследованием биоптатов яичников, полученных при лапароскопии. Проведены клинико-функциональные тесты, позволяющие оценить функциональное состояние репродуктивной системы, изучена импульсная секреция ФСГ, ЛГ и пролактина. Больные до проведения обследования в течение предшествующих 6 месяцев не получали гормонотерапию. На основании диагностических проб авторы полагают, что развитие синдрома поликистозных яичников сопровождается вовлечением в патологический процесс всей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы, независимо от источника гиперандрогении выделение различных клинических форм синдрома поликистозных яичников является искусственным, они зависят от длительности процесса. Изучение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы у пациенток с синдромом

поликистозных яичников выявило повышенную, напряженную и десинхронизирующую активность центральных механизмов регуляции репродуктивной системы с вовлечением в патологический процесс лимбико-ретикулярного комплекса, что согласуется с современными представлениями патогенеза синдрома поликистозных яичников. Авторы уверены, что метод лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников следует выбирать не в зависимости от причин заболевания, а с учетом стадии развития заболевания, которая устанавливается по показателям различных диагностических тестов.

Ключевые слова: клиничко-функциональные тесты, синдром поликистозных яичников, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковая система.

CLINICAL AND FUNCTIONAL TESTS FOR ASSESSMENT OF REPRODUCTIVE SYSTEM IN THE PATIENTS WITH SYNDROME OF POLYCYSTIC OVARIES

A.T. TERESHIN*, L.A. BUCHKO**, L.L. LOGVINA***, A.KH. BOLATCHIEV*

*Pyatigorsk Research Institute of Curortology, 357501, Russia, Pyatigorsk, Kirova Avenue, 30

**North Caucasian State Technological Academy of Humanities, 369000, Russia, Cherkessk, st. Stavropol, 41

***Kabardino-Balkar State University, 360004, Kabardino-Balkaria, Nalchik, st. Chernyshevsky, 173

Abstract. There were 120 patients with syndrome of polycystic ovaries (SPCO) at the age of $31,9 \pm 1,4$ years, with a duration of infertility $5,3 \pm 1,2$ years under observation. SPCO diagnosis in the patients was confirmed with histological research of the ovaries biopsies received by means of laparoscopy. The clinical and functional tests, allowing to estimate a functional condition of genesial system are carried out, pulse of FSH, LH, and prolactin are studied. The patients didn't a hormone therapy before inspection during the previous 6 months receive. The authors believe that development of a syndrome of polycystic ovaries is accompanied by involvement in pathological process of all hypothalamic-pituitary-ovarian-adrenal system (HPOAS). The selection of the source of hyperandrogenism regardless of various clinical forms of PCOS is artificial, they are dependent on the duration of the process. The study of the functional state of HPOAS by PCOS patients showed increased, tense and desynchronizing activity central regulatory mechanisms of the reproductive system with involvement in the pathological process of limbic-reticular complex. That will be compounded with modern representations of a pathogenesis of SPCO. Authors are sure that the method of treatment of sterility at SPCO should be chosen not depending on causes of illness, and taking into account a stage of development of a disease which is established on indicators of various troubleshooting tests.

Key words: clinical and functional tests, polycystic ovary syndrome, hypothalamic-pituitary-adrenal-ovarian system.

В репродуктивной эндокринологии достигнуты значительные успехи, но остаются еще нерешенными проблемы патогенеза бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Одни исследователи [2,5,6] у больных СПКЯ с помощью диагностических тестов выделяют его клинические формы, другие [4,6,1,11] считают, что в силу эмбриологического развития яичники и надпочечники связаны между собой и отвергают его клинические формы. Однако, при обследовании больных СПКЯ с бесплодием необходимо проведение диагностических тестов, позволяющих оценить функциональное состояние репродуктивной системы [1,3,9,12].

Цель исследования – изучить диагностические тесты для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системы (ГТЯНС) у больных СПКЯ.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 120 больных СПКЯ в возрасте от 22 до 37 лет (средний возраст $31,9 \pm 1,4$ года) с длительностью бесплодия от 1 года до 12 лет (в среднем $5,3 \pm 1,2$ года). Диагноз СПКЯ у больных был подтвержден гистологическим исследованием биоптатов яичников, полученных при лапароскопии.

У всех больных определяли тесты функциональной диагностики (ТФД), хемолюминисцентным методом – концентрацию в крови ФСГ, ЛГ, пролактина (ПРЛ), тестостерона (Т), эстрадиола (Е2), 17-оксипрогестерона (17-ОП), кортизола (К), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) на 5-7, прогестерона (П) – на 20-22 день от начала менструаций или на фоне олиго- и аменореи. Больные до проведения обследования в течение предшествующих 6 месяцев не получали гормонотерапию.

При проведении дексаметазоновой пробы с хорионическим гонадотропином (ХГ) назначали дексаметазон по 0,5 мг через каждые 6 ч в течение 48 ч, на 3 день вводили внутримышечно 2.500 ЕД ХГ. До и после пробы с дексаметазоном

и через 72 ч после введения ХГ определяли в крови концентрацию ЛГ, ФСГ, ПРЛ, 17-ОП, К, Т, ДГЭА-С.

Проба с люлиберинем (ЛГ-РГ). Проводили забор крови в 8 ч для определения уровней ФСГ, ЛГ и ПРЛ и после внутривенного введения 100 мг люлиберина через 30, 60, 90 и 120 мин.

Проба с тиреотропин-релизинг-гормоном (ТРГ). Забор крови постоянным внутривенным катетером для определения ТТГ, ПРЛ и ЛГ осуществляли в 8 ч и через 30, 45 и 60 мин после внутривенного введения 200 мкг ТРГ.

Проба с метаклопрамидом (МКП). Забор крови постоянным внутривенным катетером для определения ПРЛ, ЛГ и ФСГ осуществляли в 8 ч и через 30, 45 и 60 мин после внутривенного введения 10 мг МКП.

Проба с эстрадиолом включала ежедневное взятие венозной крови в течение 5 дней в 8 ч для определения ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Е2 и П. В первые 2 дня исследования после взятия крови внутримышечно вводили 2 мл 0,1% раствора эстрадиола дипропионата. Стимулированный Е2 подъем ФСГ, ЛГ в крови больной соотносили с перивуляторным подъемом гонадотропинов в крови здоровых женщин.

При пробе с синактеном-депо в 8 ч утра из вены брали кровь для определения К, Т, 17-ОП и ДГЭА-С, затем вводили 1 мг препарата и производили забор крови через 9 и 24 ч после введения синактен-депо.

Для изучения импульсной секреции ФСГ, ЛГ и ПРЛ постоянным внутривенным катетером осуществляли забор крови из локтевой вены с интервалом 10 мин в течение 3 ч.

Результаты и их обсуждение. По данным ТФД у 95 (79,2%) больных обнаружена ановуляция, у 15 (12,5%) – НЛФ, у 10 (8,3%) – чередование овуляторных циклов с НЛФ.

Для выявления функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГТНС) проведена проба с синактеном, данные которой приведены в табл. 1.

Таблица 1

Проба с синактеном у больных с синдромом поликистозных яичников (n=60)

Исследуемые параметры	Временные параметры исследования	№ пробы	К, нмоль/л	17-ОП, нмоль/л	Т, нг/мл	ДГЭА-С, нмоль/л
Норма (n=20)	8.00 – 10.00		384,72±21,23	2,81±0,26	3,46±0,52	2,32±0,37
До пробы	8.00	1	384,69±23,42	3,78±0,14	6,37±0,24	3,12±0,17
После пробы	17.00	2	1786,43±103,24	14,71±0,36	7,31±0,21	6,29±0,37
	8.00	3	1198,86±94,63	5,06±0,24	6,32±0,34	7,28±0,31
Р	-	-	1:2<0,05 1:3>0,05	1:2<0,05 1:3>0,05	1:2>0,05 1:3>0,05	1:2<0,05 1:3>0,05

Из табл. 1 следует, что через 9 ч после пробы с синактеном концентрации в крови К, 17-ОП, Т и ДГЭА-С повысились на 464,38, 389,15, 211,27 и 201,6% соответственно, что показывает гиперэргическую реакцию надпочечников у больных СПКЯ. Через 24 ч после пробы концентрации в крови К, 17-ОП и ДГЭА-С повысились на 311,64, 133,86 и 115,74% соответственно, что показывает напряженное функциональное состояние ГНС у больных с СПКЯ [2,8]. Концентрация Т в крови через 24 ч после пробы не изменилась, а ДГЭА-С была повышена в 2,3 раза, что свидетельствует об АКГГ-независимой секреции Т и овариально-надпочечниковой гиперандрогении у данного контингента больных [2,8-12].

Для выявления источника гиперандрогении и оценки состояния коры надпочечников при СПКЯ 60 больным проведена комбинированная проба с дексаметазоном и ХГ, данные которой представлены в табл. 2

Таблица 2

Влияние комбинированной пробы с дексаметазоном и хорионическим гонадотропином на секрецию пептидных и стероидных гормонов у больных с синдромом поликистозных яичников (n=60)

Исследуемые параметры	Исходные данные	Проба с дексаметазоном	Проба с хорионическим гонадотропином
ДГЭА-С, нмоль/л	2,83±0,24	1,57±0,14	2,13±0,12
К, нмоль/л	382,39±26,43	128,91±18,57	396,27±32,18
Г, нг/мл	6,31±0,24	3,56±0,18	6,23±0,36
ФСГ, мМЕ/л	6,19±2,27	5,13±0,42	6,46±0,38
ЛГ, мМЕ/л	19,36±1,53	16,23±1,84	39,61±3,42
Е2, пмоль/л	103,27±10,36	121,61±27,14	158,78±31,14
П, пмоль/л	16,31±1,18	16,14±1,26	19,21±1,17
17-ОП, нмоль/л	3,86±0,21	2,74±0,12	3,81±0,16

Из табл. 2 следует, что после пробы с дексаметазоном концентрации в крови ДГЭА-С, К, Т и 17-ОП снизились (p<0,05) на 45,5, 62,3, 43,6 и 29% соответственно, что соответствует смешанной форме гиперандрогении. После пробы с ХГ концентрации в крови ДГЭА-С, К, Т, ЛГ, ФСГ, 17-ОП повышаются (p<0,05) на 35,7, 307, 75, 244 и 25,9% соответственно.

Для выяснения источника гиперандрогении и дифференциальной диагностики проба с глюкокортикоидами считается достаточно информативной. Так, при гиперфункции коры надпочечников после пробы с дексаметазоном происходит снижение Т и ДГЭА-С на 50% и более. При гиперандрогении яичникового генеза после указанной пробы концентрация Т и ДГЭА-С не меняется или меняется незначительно [2,5,10]. В процессе эмбриогенеза яичники и кора надпочечников образуются из одного зачатка целомиического мезотелия. Предполагается, что синтез гормонов в коре надпочечников и яичников происходит при участии одних и тех же ферментных систем [5,8-12]. Поэтому не удивительно, что у рассматриваемых больных была выявля-

на смешанная форма гиперандрогении.

Результаты прогестероновой пробы позволили исключить поражение эндометрия как причину аменореи и указали на нарушения репродуктивной системы более высокого уровня. Кломифеновая проба показала, что все больные были кломифен-резистентны.

При проведении пробы с экзогенным Е2 содержание Е2 в крови возрастало на 2 день и достигало максимального значения на 8 день исследования, не снижаясь по окончании пробы (табл. 3). В соответствии с принципом обратной связи между яичниками и гипофизом на 2 день пробы происходило закономерное снижение ФСГ и ЛГ в крови, а начиная с 4 дня пробы содержание ФСГ и ЛГ повышалось, что является показателем интактности длинной положительной связи в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе. Уровень ЛГ возрастал на 4 день пробы до значений, сравнимых с овуляторными пиками у здоровых женщин и сохранялся на высоком уровне до окончания пробы, что свидетельствует о гиперчувствительности гонадотрофов гипофиза к Е2 в условиях абсолютного или относительного увеличения секреции ЛГ. У 4 больных наблюдалась гиперэргическая реакция на экзогенный Е2 с повышением ЛГ относительно исходного более чем в 6 раз. Динамика ФСГ была сходной по направленности, но менее выраженной. При проведении пробы выявлена корреляция между уровнем ФСГ и ЛГ в крови (r=0,54, p<0,01), Е2 и ПРЛ в крови (r=0,44, p<0,01). В ответ на экзогенный Е2 происходило достоверное повышение уровня ПРЛ в крови; изменений содержания П в крови не выявлено.

Таблица 3

Результаты пробы с экзогенным эстрадиолом у больных с синдромом поликистозных яичников (n=13)

Гормоны	1	2	3	4	5
Дни					
ФСГ, мМЕ/л	6,18±0,17	4,54±0,11	3,82±0,13	6,72±0,21*	6,35±0,19
ЛГ, мМЕ/л	19,38±1,43	9,69±0,38	13,99±0,82	52,35±11,94**	46,12±11,75**
ПРЛ, мМЕ/мл	418,37±29,54	488,23±37,82	550,44±49,51	598,89±64,53	657,05±85,76
Е2, пмоль/л	97,34±8,29	243,04±48,36*	406,15±56,61**	403,63±83,12*	351,71±36,78**
П, пмоль/л	15,84±1,32	15,25±1,28	12,91±1,34	14,67±1,26	15,27±1,23

Примечание: * – отличие показателя от исходного уровня достоверно при p<0,05; ** – отличие показателя от исходного уровня достоверно при <0,01

Таблица 4

Показатели импульсной секреции гонадотропинов у больных с синдромом поликистозных яичников и у здоровых женщин репродуктивного периода

Показатель	ФСГ		ЛГ	
	Больные (n=7)	Здоровые (n=5)	Больные (n=7)	Здоровые (n=5)
Средний уровень гормона в крови (мМЕ/л)	6,09±0,17*	7,14±0,32	19,31±1,43*	8,76±0,21
Частота импульсов (имп/час)	1,9±0,3*	0,8±0,1	1,8±0,4*	1,0±0,1
Средняя амплитуда импульсов (мМЕ/л)	1,41±0,12*	2,26±0,13	5,94±0,27*	2,41±0,21
Максимальная амплитуда колебаний (мМЕ/л)	1,32±0,11*	2,73±0,46	7,86±0,72*	4,56±0,83

Установлено, что выделение ФСГ и ЛГ гонадотрофами гипофиза происходит с той же частотой, что и выделение гонадолиберина аркуатными ядрами гипоталамуса [1,5,12].

Таблица 6

Реакция тиреотропного гормона и пролактина на тиреолиберин у больных синдромом поликистозных яичников и у здоровых женщин

	ТТГ, мкЕД/мл		ПРЛ, мМЕ/л	
	Контроль (n=15)	СПКЯ (n=20)	Контроль (n=15)	СПКЯ (n=20)
0	2,32±0,73	2,23±0,19	274,32±19,53	431,29±26,42
15 мин.	6,24±0,31*	8,68±0,74*	630,93±70,46*	2895,24±134,72
30 мин.	8,63±0,52*	12,67±0,78*	1344,17±134,23*	2671,35±125,74
60 мин.	5,27±0,56*	8,76±0,39*	1234,43±114,82*	2398,31±139,68*
120 мин.	3,71±0,48	5,73±0,42*	536,97±123,34*	2186,58±96,24*

Примечание: * – $p < 0,05$ (в сравнении с исходными данными)

Из табл. 6 следует, что прирост ТТГ в группе здоровых женщин начинался с 15 мин и его значения в 2,7 раза превышали исходные. Максимального значения ТТГ достигал к 30-й мин. исследования, превышая исходные данные в 3,7 раза.

Максимальное увеличение ТТГ у больных СПКЯ происходило в 5,7, а в группе контроля – в 3,7 раза по сравнению с исходными значениями. В обеих группах к концу исследования (2 часа) ТТГ постепенно снижался, но не достигал исходных значений. У больных СПКЯ разница была более существенной и составила 3,5 мкЕД/мл, а у здоровых это отличие не превышало 1,39 мкЕД/л, т.е. к 120 мин. исследования уровень ТТГ у больных СПКЯ превышал исходное значение в 2,6, а в группе контроля – в 1,6 раза.

Максимальное увеличение ПРЛ у больных СПКЯ наблюдалось уже на 15 мин. исследования, тогда как у здоровых женщин максимальное увеличение ПРЛ происходит к 30 мин., что отмечено также рядом исследователей [3,5,9,11]. В группе СПКЯ максимальный прирост составил 2595,24±134,72 мМЕ/л, т.е. имело место значительное, в 6,7 раза, увеличение ПРЛ. В норме максимальный прирост составил 1344,17±134,23 мМЕ/л и увеличение ПРЛ произошло в 4,9 раза. После достижения максимальных значений уровень ПРЛ в обеих группах постепенно снижался (в группе СПКЯ – с 30 мин., в группе здоровых – с 60 мин.), но к концу исследования не возвращался к исходным значениям и отличался от исходного значения повышением в группе СПКЯ в 5 раз, а в группе контроля – в 2 раза. Таким образом, у больных с СПКЯ наблюдалась усиленная реакция ТТГ и ПРЛ на введение ТРГ, что явилось свидетельством сохранения нормальной чувствительности лактотропов и отсутствия их органического поражения, а также снижения дофаминергического контроля передней доли гипофиза у больных СПКЯ [3,7,11].

В наше исследование были включены также пациентки с нормальным содержанием ПРЛ, тем не менее, имеет место значительное (до 3208 мМЕ/л) повышение ПРЛ на пробе с ТРГ. Можно предположить наличие латентной гиперпролактинемии у больных с СПКЯ, которая в момент исследования не выявляется вследствие повышения дофаминергического торможения лактотрофов гипофиза [1,3,7]. Увеличение гипофизарного резерва ПРЛ авторы объясняют стимулирующим влиянием избытка Е2 на его биосинтез и депонирование в пролактотрофах.

Многие ученые считают, что большее значение в генезе гиперэстрогенных состояний имеет нарушение рецепции к Е2 [5,7]. Может быть, такое состояние формируется у больных СПКЯ, и повышение чувствительности к Е2 ведет к увеличению количества рецепторов к тиреолиберину, что выражается в форсированном выбросе ПРЛ из резерва в ответ на стимуляцию экзогенным тиреолибериним. Таким образом, реакция ТТГ и ПРЛ при пробе с тиреолибериним указывает на увеличение резерва этих гормонов и повышенную

Поэтому параметры импульсной секреции ФСГ и ЛГ могут использоваться как адекватные показатели функционирования гипоталамуса [1,5,11]. Данные импульсной секреции ЛГ и ФСГ у больных СПКЯ и у здоровых женщин представлены в табл. 4.

Из табл. 4 следует, что у больных частота импульсов ФСГ повышена в 2,4, средняя амплитуда импульсов и максимальная амплитуда колебаний снижена в 1,6 и 2 раза соответственно по сравнению с нормой. У больных частота импульсов, средняя амплитуда импульсов и максимальная амплитуда колебаний ЛГ повышена в 1,8, 2,5 и 1,7 раза соответственно по сравнению с нормой. У больных высокоамплитудные выбросы ЛГ и ФСГ происходили с частотой приблизительно 2 импульса в час (32±3 мин), что, согласно данным [6,11], может быть причиной развития СПКЯ. Как известно, у женщин частота импульсов гонадотропинов характеризуется ритмичностью и происходит, в среднем, 1 импульс за 90 минут [6,11].

Так, исследование собственной пульсации гонадотропинов позволило выявить у пациенток с СПКЯ наличие нарушения ритма секреции ЛГ и ФСГ, что является косвенным признаком или следствием изменения частоты и амплитуды импульсов люлиберина, то есть нарушения гонадолиберин-секретирующей функции аркуатных ядер гипоталамуса. Наличие асинхронных высокоамплитудных выбросов ЛГ, наблюдаемых при СПКЯ, способствует лютеинизации фолликулов и их атрезии, гиперплазии тека-клеток, что, в свою очередь, поддерживает гиперандрогению [5,9]. Эти изменения в ГНЯС создают неблагоприятные условия для адекватного фолликулогенеза при использовании индукторов овуляции [6,9-12]. С биологической точки зрения, наличие асинхронной секреции ЛГ можно объяснить нестабильной работой аркуатного осциллятора. Вероятно, у больных СПКЯ, помимо освобождения Гн-РГ в цирхоральном ритме происходят дополнительные выбросы Гн-РГ.

Показатели импульсной секреции ПРЛ у больных с СПКЯ представлены в табл. 5

Таблица 5

Показатели импульсной секреции пролактина у больных с синдромом поликистозных яичников и у здоровых женщин

Показатель	Больные (n=7)	Здоровые (n=5)	P
Средний уровень ПРЛ в крови (мМЕ/л)	417,83±39,54*	257,14±17,32	<0,05
Частота импульсов (имп/час)	0,4±0,1*	0,8±0,1	<0,05
Средняя амплитуда импульсов (мМЕ/л)	249,14±29,47*	120,75±17,24	<0,01
Максимальная амплитуда колебаний (мМЕ/л)	2186,47±312,68*	1672,83±118,74	<0,01

Из табл. 5 следует, что у больных частота импульсов ПРЛ снижена в 2, средняя амплитуда импульсов и максимальная амплитуда колебаний повышена в 2 и 1,3 раза соответственно по сравнению с нормой. Установлена корреляционная связь между базальным уровнем ПРЛ и средней амплитудой его импульсов ($r=0,63$, $p<0,05$), средней амплитудой импульсов ПРЛ и частотой его импульсов ($r=89$, $p<0,05$). Очевидно, непосредственной причиной гиперпролактинемии является увеличение средней и максимальной амплитуды колебаний ПРЛ при одновременном снижении частоты импульсов.

Функциональное состояние пролактинсекретирующей и тиреотропной системы гипофиза при проведении пробы с ТРГ у больных СПКЯ представлено в табл. 6

чувствительность гипофиза к гипоталамическому сигналу.

Импульсная секреция ФСГ и ЛГ у больных СПКЯ и у здоровых женщин репродуктивного периода на введение люлиберина приведена в табл. 7.

Таблица 7

Реакция гипофиза на экзогенный люлиберин у больных с синдромом поликистозных яичников и у здоровых женщин репродуктивного периода

	ФСГ, мМЕ/мл				ЛГ, мМЕ/мл			
	0	30'	60'	120'	0	30'	60'	120'
Больные (n=20)	7,16±0,23	28,31±3,52	45,23±4,45	29,91±3,28	19,31±1,46	196,82±24,69	185,37±36,53	119,37±26,84
Здоровые (n=10)	7,12±0,39	8,28±1,21	9,61±0,24	9,93±1,42	8,76±0,19	22,17±1,72	21,14±1,48	18,32±2,41
P ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01

Из табл. 7 следует, что у здоровых женщин после введения ЛГ-РГ с 30 до 120 мин концентрация ФСГ в крови повышается в 1,2-1,4 раза. У больных концентрация ФСГ в крови на 30 мин после введения ЛГ-РГ повышается в 3,6 раза, достигает максимальных значений на 60 мин, увеличиваясь в 6,3 раза по сравнению с исходными данными, на 120 мин секреция ФСГ увеличивается в 4,2 раза по сравнению с исходными данными.

У здоровых женщин концентрация ЛГ в крови на 30 мин. после введения ЛГ-РГ достигает максимума, повышается в 2,5 раза и удерживается на этих значениях до 120 мин. У больных концентрация ЛГ в крови на 30 мин. после введения ЛГ-РГ достигает максимума, увеличиваясь в 10,4 раза по сравнению с исходными значениями, оставаясь на тех же цифровых значениях до 60 мин. и на 120 мин. достоверно снижается по сравнению с данными, полученными на 60 мин. после введения ЛГ-РГ. Таким образом, у больных СПКЯ выявлена гиперергическая, десинхронизирующая и дискоррелятивная секреция ФСГ и ЛГ с нарушением гипоталамического гонадолиберинового контроля на экзогенное введение люлиберина.

У больных СПКЯ получены достоверные корреляции между максимальным уровнем гонадотропинов в крови в ответ на экзогенный ЛГ-РГ и их исходными значениями (для ФСГ $r=0,61$, $p<0,05$, для ЛГ – $r=0,64$, $p<0,05$).

Изменение коэффициента ЛГ/ФСГ при пробе с экзогенным люлиберин у больных СПКЯ и у здоровых женщин представлено в табл. 8.

Таблица 8

Влияние пробы с экзогенным люлиберин на коэффициент ЛГ/ФСГ у больных синдромом поликистозных яичников и у здоровых женщин

Группы обследованных	0	30'	60'	120'
Больные (n=20)	2,69±0,21	6,95±1,67	4,11±1,86	4,32±1,23
Здоровые (n=10)	1,23±0,11	2,67±0,13	2,19±0,14	1,91±0,16
P ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Из табл. 8 следует, что у больных СПКЯ выявлен дискоррелятивный характер выделения гонадотропинов на введение экзогенного люлиберина.

С целью уточнения функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы и исключения органического генеза гиперпролактинемии проводилась функциональная проба с МКП (табл. 9). Результаты нагрузки с МКП оценивали по проценту прироста концентрации ПРЛ на 30 и 45 мин. Согласно литературным данным [3], за нормоэргическую реакцию был принят процент прироста концентрации ПРЛ на 200-1400%, за гиперэргическую – от 145% и

выше, за гипоэргическую – от 2 до 190%.

Таблица 9

Концентрация пролактина в крови (мМЕ/мл) в пробе с метаклопрамидом у больных синдромом поликистозных яичников и у здоровых женщин

Исследуемые группы	0	30'	Δ%	45'	Δ%
Больные с гиперпролактинемией (n=20)	431,56±37,42	4867,53±134,16	1127,89	5106,23±117,49	1183,21
Больные без гиперпролактинемии (n=20)	284,17±23,46	4316,83±186,54	1519,12	4575,14±161,72	1610,11
Здоровые (n=10)	273,47±29,38	2236,32±172,57	817,75	3214,78±183,41	1175,56
P ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
P ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Из табл. 9 следует, что при пробе с МКП у больных СПКЯ с гиперпролактинемией выявлена положительная реакция ПРЛ, свидетельствующая о сохранении функциональной активности лактотропов и о функциональном генезе гиперпролактинемии. Учитывая наличие у больных СПКЯ гиперэргической реакции ПРЛ на введение МКП и принимая во внимание, что ПРЛ является стрессовым гормоном, мы расценили данный тип реакции как проявление напряжения функциональной активности мезодиаэнцефальных структур, лимбико-ретикулярного комплекса и репродуктивного гомеостата [1,3,7].

При сравнении проб удалось выявить совпадение характера ответных реакций ПРЛ в пробе с МКП и тиреолиберинном, что было показано в ряде исследований [1,3,5,7,10]. Однако, на наш взгляд, для оценки функциональной активности лактотропов у больных СПКЯ целесообразно использовать пробу с МКП, которая даёт более выраженную реакцию активации лактотропов и наиболее проста в использовании.

С целью классификации клинических форм СПКЯ было использовано определение суточного ритма Т и К. Сочетание значительных суточных колебаний Т (в пределах 30-50%) с суточными колебаниями К нами интерпретировалось как надпочечниковая форма СПКЯ. Отсутствие суточных колебаний Т было характерно для яичниковой формы СПКЯ. Незначительные колебания Т (в пределах 10-20%) за сутки классифицировались как смешанная форма СПКЯ. Клинико-гормональные характеристики клинических групп больных СПКЯ представлены в табл. 10.

Таблица 10

Клинико-гормональные характеристики больных с различными клиническими формами синдрома поликистозных яичников

Исследуемый показатель	Яичниковая форма (n=73, 60,8%)	Смешанная форма (n=47, 39,2%)
Тестостерон, нг/мл		
8 ч	6,27±0,23	6,39±0,17
24 ч	6,32±0,18	6,23±0,15
Кортизол, нмоль/л		
8 ч	396,76±24,51	372,63±29,42
24 ч	193,52±29,82	212,93±31,48
ФСГ, мМЕ/л	5,92±0,24	6,38±0,19
ЛГ, мМЕ/л	17,53±1,36	19,72±1,13
ДГЭА-С, нмоль/л	2,71±0,21	2,93±0,24
Е2, пмоль/л	104,53±10,38	101,47±11,62
ЛГ/ФСГ	2,92±0,07	2,96±0,05
ГСПС, нмоль/л	32,74±3,17	33,82±2,29
СТГ, нг/мл	3,21±0,16	3,24±0,19
Гирсутое число	14,6±0,1	14,3±0,2
Клииторальный индекс	26,9±2,3	26,4±2,1

Как видно из табл. 10, овариальная и смешанная фор-

мы СПКЯ не отличались друг от друга: для всех было характерно повышение концентрации Т, ЛГ, ДГЭА-С, коэффициента ЛГ/ФСГ, высокие гирсутное число, клиторальный индекс. Получение идентичных данных у всех обследуемых больных позволило нам предположить, что независимо от причин развития гиперандрогенемия приводит к сходным гормональным сдвигам и клиническим проявлениям.

Выводы. На основании проведения диагностических проб мы полагаем, что развитие СПКЯ сопровождается вовлечением в патологический процесс всей ГНЯС, независимо от источника гиперандрогении и выделения различных клинических форм СПКЯ является искусственным, они зависят от длительности процесса. Не вызывает сомнения, что метод лечения бесплодия при СПКЯ следует выбирать не в зависимости от причин заболевания, а с учетом стадии развития заболевания, которая устанавливается по показателям различных диагностических тестов.

Итак, изучение функционального состояния ГНЯС у пациенток с СПКЯ выявило повышенную, напряженную и десинхронизирующую активность центральных механизмов регуляции репродуктивной системы и подтвердило ведущую роль гипоталамуса в генезе СПКЯ, что согласуется с современными представлениями патогенеза СПКЯ [1,4-12].

Литература

1. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. М.: Медицина, 2000.– 632 с.
2. Комаров, Е.К. Нарушение регуляции функции надпочечников и яичников у женщин с гиперандрогенией (патогенез, диагностика, лечение) / Е.К. Комаров: Автореф. дис...докт. мед. наук. – СПб., 1993 – 332 с.
3. Котенко, Н.В. Диагностика и терапия нарушений репродуктивной и сексуальной функций у женщин с функциональной гиперпролактинемией / Н.В. Котенко: Автореф. дис...канд. мед. наук. – М., 2002. – 24 с.
4. Манухин, И.Б. Синдром поликистозных яичников / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Н.Е. Кушлинский. – М., 2004. – 192 с.
5. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология. / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – М., 2005. – 560 с.
6. Чечурова, Т.Н. Оптимизация методов консервативного лечения бесплодия у больных с СПКЯ / Т.Н. Чечурова: Автореф. дис...канд. мед. наук. – М., 2002. – 24 с.
7. Ben-Jonathan, N. Dopamine as a prolactin inhibitor / N. Ben-Jonathan, R. Hnasko. // Endocrine Reviews.– 2000.–

Vol. 22(6).– P. 724–763.

8. Arlt, W. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism and action / W. Arlt, P.M. Stewart. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am.– 2005.– N34.– P. 293–313.
9. Endocrinology and Metabolism. Editor-in-Chief: Aldo Pinchere. – McGraw-Hill International (UK) Ltd., 2001. – 811 p.
10. Lavin, N. Manual of Endocrinology and Metabolism./ N. Lavin – Third Edition.– 2002.– 854 p.
11. Robinson, S. Endocrinology Specialist Handbook / S. Robinson, K. Meeran.– Martin Dunitz, 2002.– 563 p.
12. Williams Textbook of Endocrinology.– Tenth Edition.– 2003.– 1227 p.

References

1. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. Endokrinologiya. M.: Meditsina; 2000. Russian.
2. Komarov EK. Narushenie regulyatsii funktsii nadpocheknikov i yaichnikov u zhenshchin s giperandrogeniey (patogenez, diagnostika, lechenie) [dissertation]. St. Petersburg (Leningradskaya region); 1993. Russian.
3. Kotenko NV. Diagnostika i terapiya narusheniy reproduktivnoy i seksual'noy funktsiy u zhenshchin s funktsional'noy giperprolaktinemiyei [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2002. Russian.
4. Manukhin IB, Gevorkyan NE, Kushlinskiy NE. Sindrom polikistoznykh yaichnikov. Moscow; 2004. Russian.
5. Serov VN, Prilepskaya VN, Ovsyannikova TV. Gineko-logicheskaya endokrinologiya. Moscow; 2005. Russian.
6. Chenchurova TN. Optimizatsiya metodov konservativnogo lecheniya besplodiya u bol'nykh s SPKYa [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2002.
7. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin inhibitor. Endocrine Reviews. 2000; 22(6):724-63.
8. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism and action. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2005;34:293-313.
9. Endocrinology and Metabolism. Editor-in-Chief: Aldo Pinchere. – McGraw-Hill International (UK) Ltd; 2001:811.
10. Lavin N. Manual of Endocrinology and Metabolism. Third Edition. 2002; 854.
11. Robinson S, Meeran K. Endocrinology Specialist Handbook. Martin Dunitz; 2002.
12. Williams Textbook of Endocrinology. Tenth Edition; 2003.

УДК 547.192:615.015.35

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ 2-[5-(ФУРАН-2-ИЛ, 2-МЕТИЛФУРАН-3-ИЛ)-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО]АЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ

В.В. ПАРЧЕНКО, А.И. ПАНАСЕНКО, Е.Г. КНЫШ

Запорожский государственный медицинский университет, проспект Маяковского, 26, г. Запорожье, Украина, 69035

Аннотация. Химия гетероциклических систем открывает безграничные возможности. Ученые постоянно синтезируют новые молекулы, преследуя разнообразные цели, смысл которых сводится к одной – прогресс и благо для человечества. Среди данных систем особое место занимают 1,2,4-триазолы. Производные 1,2,4-триазол-3-тионов вызывают интерес как у химиков-синтетиков, так и у фармакологов, биологов, инженеров. Связано это прежде всего с низкой токсичностью соединений и высокой активностью, причем не только фармакологической, некоторые из них, например, используются как инициаторы полимеризации. Известно также, что производные соответствующих 5-гетерил-4R-1,2,4-триазол-3-илтиоацетатных кислот обладают высокой противомикробной активностью. На сегодняшний день в медицинскую практику уверенно вошли и прекрасно себя