

УДК 618.17/616.432-006

**Е.Е. Храмова, В.В. Долгих, Л.В. Сутурина,
В.П. Ильин, Е.И. Макеева, Л.Н. Пигарева,
Л.Ф. Шолохов**

E-mail: clinica_zam@inbox.ru

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕВУШЕК С ГОРМОНАЛЬНОНЕАКТИВНЫМИ МИКРОАДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА

ГУ Научный Центр Медицинской Экологии
Восточно-Сибирского Научного Центра СО РАМН,
г. Иркутск

Среди гинекологических заболеваний периода полового созревания преобладают нарушения менструального цикла, причиной которых нередко являются микроаденомы гипофиза [1-5]. Для подростков с микропролактиномами гипофиза характерно отставание полового созревания, нередко отмечается позднее менархе. Аденомы гипофиза, протекающие без клинических проявлений гиперсекреции гипофизарных гормонов, называют «неактивными» аденомами гипофиза. В отличие от гормонально-активных аденом, «неактивные» аденомы гипофиза не имеют каких-либо специфических клинических симптомов и не проявляются классическими синдромами гиперсекреции гормонов. Однако недостаточно

изучено, влияют ли НАГ на репродуктивную систему женщин, не изучен характер полового созревания, не описаны особенности изменений гормонального спектра и клинических проявлений у подростков с НАГ [1-3]. Кроме того, дискуссионным является вопрос о целесообразности лечения больных с НАГ [1, 4, 5]. Целью нашего исследования явилось изучение особенностей становления репродуктивной системы и оценка эффективности лечения девушек с НАГ. Определены следующие задачи: выявить особенности полового созревания и менструальной функции, установить основные закономерности изменений концентраций гонадотропных гормонов гипофиза и пролактина у девушек при НАГ и оценить эффективность применения агонистов дофамина у девушек с гормональнонеактивными микроаденомами гипофиза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовались следующие методы исследования: изучение анамнеза заболевания и жизни, оценка физического и полового развития. Степень полового созревания оценивалась по выраженности вторичных половых признаков (Tanner J., 1962). Состояние половых органов оценивалось при гинекологическом осмотре (ректально-брюшностеночное исследование) и по данным эхографического исследования органов малого таза. Определение концентраций ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Корт, ТТГ, Т₃, Т₄ проводилось радиоиммунологическим методом. Референтные значения: ФСГ 1,8-10,5 мЕд/мл; ЛГ 0,5-5,0 мЕд/мл; ПРЛ 72-480 мЕд/мл; Т_с <0,5-4,3 нмоль/л. Инструментальное обследование включало ультразвуковое исследование органов малого таза, проводилось на аппарате «Aloka-1400», с абдоминальным датчиком

3,5 МГц. ЯМРТ гипофиза проводилось на томографе «Magnetom Open» фирмы Siemens напряженностью 0,2 т, КТ гипофиза на томографе «SOMATOM AR NX» фирмы Siemens.

Статистическую значимость различий сравниваемых количественных нормально распределенных показателей устанавливали с использованием t-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера при критическом уровне значимости 5%. Ненормально распределенные величины сравнивали по критерию Манна-Уитни. Оценка внутригрупповых клинико-анамнестических связей осуществлялась на основании коэффициента корреляции Пирсона. Суммарные патологические нарушения оценивались критерием D^2 – Махаланобиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки клинико-анамнестических данных была обследована 171 девушка в возрасте 11-17 лет и сформированы 2 группы: основная – 140 девушек и контрольная – 31 девушка. Основная группа была распределена на подгруппы: первая – девушки с функциональной гиперпролактинемией (ГП), уровнем ПРЛ $950,9 \pm 145,92$ мЕД/мл, при отсутствии изменений на ЯМРТ (КТ) ($n=20$); вторая – девушки с микропролактиномами гипофиза (МПП), уровнем ПР $1009,49 \pm 65,6$ мЕД/мл и по ЯМРТ(КТ) имелись признаки микроаденомы гипофиза ($n=85$); третья – девушки с НАГ, уровнем ПРЛ – $294,97 \pm 16,73$ мЕД/мл и на ЯМРТ (КТ) выявлялись признаки микроаденомы гипофиза ($n=35$). Контрольную группу составили относительно здоровые девушки ($n=31$) с содержанием ПРЛ в сыворотке крови $284,71 \pm 18,89$ мЕД/мл и отсутствием изменений по ЯМРТ (КТ).

Установлено, что у пациенток с НАГ отягощенная наследственность по нейроэндокринной патологии регистрировалась значительно чаще по сравнению с контрольной группой, более чем у половины девушек с НАГ имелись хронические соматические заболевания (хронические тонзиллиты – у 57,1% девушек, заболевания сердечно-сосудистой системы – у 51,4%, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 42,8% девушек). Жалобы на головные боли регистрировались у них в 100% случаев, снижение памяти – в 22,8%, головокружение – в 25%, снижение зрения – в 22,8%. Выявлены также возрастные особенности темпов полового созревания: в возрасте 11-13 лет преобладало отсутствие и замедленное половое созревание, в 14-15 лет происходило статистически значимое уменьшение больных с отсутствием признаков полового созревания и увеличение доли девушек с замедленными и нормальными темпами полового развития. В 16-17 лет 62,7% пациенток имели половое созревание, соответствующее возрасту. При оценке характера менструальной функции установлено, что пациентки с НАГ в 85,8% случаев имели нерегулярный менструальный цикл. По степени тяжести нарушений менструального цикла они

занимали промежуточное положение между пациентками с функциональной ГП и с МПП.

В результате сравнения гормональных показателей выявлены статистически значимые различия между значениями ЛГ, ФСГ и ПРЛ. У девушек с НАГ, МПП и функциональной ГП выявлено нарушение суточной секреции ПРЛ, которое заключалось в отсутствии физиологического ночного повышения гормона. Кроме того, выявлено некоторое повышение концентраций T_c (в пределах референтных значений) у девушек с микроаденомами в сравнении с пациентками с функциональной ГП и контрольной группой. У девушек с НАГ выявлены возрастные особенности секреции гормонов, у 14-15-летних – снижение ЛГ и повышение ФСГ (в пределах нормативных значений), в то же время у 16-17-летних девушек с НАГ выявлялось повышение ЛГ, T_c (в пределах референтных значений) и снижение ФСГ.

Динамическое наблюдение осуществлялось за 66 девушками с верифицированным диагнозом НАГ. Группу сравнения составили девушки с НАГ ($n=31$), которые терапию агонистами дофамина не получали. Лечение 35 больных с НАГ проводилось агонистами дофамина. В результате терапии уже через 6 мес. существенно улучшилось состояние пациенток: уменьшилась частота головных болей, вегетативных расстройств, улучшилась память, исчезли явления мастодинии. На фоне лечения установлены существенные изменения в характере менструальной функции. Кроме того, выявлено, что у 47,2% через 6 мес. лечения восстановился регулярный менструальный цикл; у девушек в группе наблюдения изменений в характере менструальной функции не установлено (12,8%-19,3%) ($p>0,05$). Дальнейшее лечение пациенток с гормональнонеактивными микроаденомами гипофиза показало, что у 82,8% девушек восстановился регулярный менструальный цикл. В группе же наблюдения регулярные менструации регистрировались всего у 19,3% девушек. Лечение пациенток с НАГ в течение 12 мес. привело к существенному снижению уровня пролактина: в ночные часы на 30,9% и в утренние на 63,2%; напротив, у девушек группы наблюдения отмечалось повышение (в пределах референтных значений) пролактина в ночные часы на 31,8% и в утренние на 50,3%. У девушек, получавших лечение агонистами дофамина, через 12 мес. восстановился суточный ритм секреции пролактина, тогда как в группе сравнения через 12 мес. физиологический ночной подъем уровня пролактина по-прежнему отсутствовал.

Таким образом, в результате проведенного исследования нами установлены особенности полового созревания, становления менструальной функции, закономерности изменения гонадотропной и пролактинергической функции гипофиза и дано клинико-патогенетическое обоснование целесообразности применения агонистов дофамина у девушек с гормональнонеактивными микроаденомами гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатов А.А. Клинико-лучевые и гормональные параллели «неактивных» аденом гипофиза у женщин репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. – 2000. – № 1. – С. 14-16.
2. Шлыкова В.Г., Пищулин А.А., Булатов А.А. «Неактивные» аденомы и репродуктивная системы женщин // Проблемы репродукции. – 1998. – № 3. – С. 32-38.
3. Katznelson U. Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. /U. Katznelson, J.M. Alexander, A.J. Klibanski // Clin Endocrinol Metab. – 1993. – Vol. 76. – № 5. – P. 1089-1094.
4. A. Colao. Prolactinomas in Children and Adolescents. Clinical Presentation and Long-Term Follow-Up // J Clin Endocrinol Metab. – 1998. – Vol. 83. – P. 2777-2780.
5. Цветкова Н.И. Синдром гиперпролактинемии в детском и подростковом возрасте: оптимизация диагностики и лечения // Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М. – 2003. – 24 с.
6. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment /A. Colao [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1997. – Vol. 2. – P. 876-883.
7. Шилин Д.Е., Цветкова Н.И. Дофаминомиметики в терапии патологии полового развития // Гинекология. – 2005. – № 11. – С. 74.

EARLY DIAGNOSIS AND CORRECTION OF DISTURBED REPRODUCTIVE SYSTEM IN GIRLS HAVING HORMONALLY INACTIVE MICROADENOMAS OF THE HYPOPHYSIS

Ye.Ye. Khramova, V.V. Dolgikh, L.V. Soutourina, V.P. Ilyin, Ye.I. Makeyeva, L.N. Pigareva, L.F. Sholokhov

SUMMARY

We examined 171 girls aged 11-17 years and revealed that 100% of girls having non-active microadenomas of hypophysis had general and neurologic complaints, 60% patients had signs of delayed puberty, 86% of girls had menstrual rhythm disturbances. Long therapy with dophaminomimetics of girls having non-active microadenomas of hypophysis resulted in improvement of general state of health, recovery of menstrual rhythm disturbances.

Key words: nonfunctioning microadenoma, pubescence, dofaminum mimetic.