

СИНДРОМ ГИПЕРТОРМОЖЕНИЯ ГОНАДОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ ГИПОФИЗА

З. Ш. Гилязутдинова, А.А. Хасанов, Л.Д. Эгамбердиева, М.А. Хамитова, Л.Т. Давлетишина

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 (зав. – А.А. Хасанов) Казанского государственного медицинского университета

К одним из ятрогенных нарушений функции яичников, связанных с длительным приемом оральных контрацептивов (ОК), относится синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза. Клиника этого синдрома проявляется в аменорее или галакторее-аменорее, или ановуляции в течение 3–6 месяцев после отмены ОК [2]. У ряда этих же больных, длительно принимающих ОК, обнаруживается и мастопатия. Этот синдром выявляется у 16–30% лиц от общего числа больных со вторичной аменореей [2]. Первичная аменорея при данном синдроме составляет 0,7–0,8%, аменорея-галакторея – 22,3%, мастопатия – 18%.

Патогенез названного синдрома окончательно не изучен. Относительно этого вопроса имеется много предположений, в частности об отрицательном влиянии эстроген-гестагенных препаратов на уровне матки и яичников, что подтверждается результатами гистологического исследования эндометрия (гипопластические процессы и/или атрофия). Кроме того, у некоторых больных при гистероскопическом исследовании выявляется фиброз эндометрия, напоминающий синдром Ашермана [2]. В генезе данного синдрома допускается нарушение чувствительности яичников к гонадотропинам в результате длительного приема ОК. Однако при введении экзогенно гонадотропинов происходила овуляция, что делает подобное предположение весьма сомнительным. Патогенез данного синдрома связывают также с врожденной неполноценностью турецкого седла и рассматривают это как врожденную "готовность" гипофиза к развитию названного синдрома. При изучении состояния турецкого седла у 10 из 15 больных были обнаружены малые размеры седла, эндокраниопатия. Считается, что данные изменения блокируют влияние эстроген-гестагенных препаратов на овуляцию. Секреция гонадотропинов у таких больных снижена, овуляторные пики ЛГ не выявляются. В анамнезе у этих больных отмечены позднее менархе, длительная дисфункция яичников. Неблагоприятным фоном для развития данного синдрома является одновременный прием ОК и препаратов фенотиазинового ряда, резерпина, а также наркотиков [2].

Блокирование овуляции комбинированными контрацептивами (КОК) происходит в основном посредством торможения центральных механизмов, т.е. секреции люберина гипоталамусом с последующим снижением уровня гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) гипофиза. В.П. Сметник и Л.Г. Тумильович [2] допускают, что проявления галактореи-аменореи при данном синдроме возникает в результате истощения катехоламинов в нейронах гипоталамуса, вследствие которого блокируется выделение РГ-ЛГ и усиливается секреция пролактина. Однако патогенез указанного синдрома не может рассматриваться только с позиции центральных механизмов регуляции репродуктивной системы. Известно, что в эксперименте и в клинике гормоны желтого тела (прогестерон и син-

тетические прогестины) блокируют овуляцию путем связывания рецепторов прогестерона и вызывают морфологические изменения в тканях матки и задержку менструации. Подобные воздействия только на периферические звенья репродуктивной системы оказывают следующие контрацептивы: «Мини-пили», подкожные имплантаты – «Норпланта», вагинальные контрацептивы и др.

Таким образом, допуская первичность механизмов нарушения центральной регуляции гипоталамо-гипофизарной системы при данном синдроме, в то же время нельзя исключать периферические звенья репродуктивной системы (яичники, матка). Вероятно, необходимо учитывать длительность и характер применяемых больными препаратов. Следовательно, при синдроме гиперторможения гонадотропной функции гипофиза в процесс вовлекаются не только гипофиз, но и гипоталамус, яичники и матка. Поэтому эту патологию целесообразно называть синдромом гиперторможения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Различают полное и неполное торможение гонадотропной функции гипофиза. В клинике синдрома при полном торможении преобладает аменорея, при неполном – ановуляция и галакторея-аменорея.

Нами обследованы 77 больных с синдромом гиперторможения гонадотропной функции гипофиза, развившимся после длительного приема ОК. 43 пациентки были в возрасте от 18 до 24 лет, 34 – от 25 до 35 лет. Позднее менархе было у 42, раннее (от 12 до 14 лет) – у 6. У 58 женщин было от одной до двух беременностей.

Клиника проявлялась различными синдромами: у 10 больных – аменореей, у 25 – гипоменструальным синдромом, у 10 – ановуляцией, у 5 – лактореей без аменореи, у 27 – лактореей-аменореей функционального генеза. У 19 из них выявлена мастопатия, причем она определялась не только после отмены ОК, но и в процессе приема эстроген-гестагенных контрацептивов.

Особый интерес, на наш взгляд, представляет при данном синдроме впервые обнаруженная нами мастопатия. Развитие ткани молочной железы, ее дифференциация, созревание и функционирование обеспечиваются координированным взаимодействием эстрогенов, прогестерона, пролактина, гормона роста, андрогенов и тироксина. Кроме того, определенное воздействие оказывает при этом и деятельность лимбической системы и ретикулярной формации. Фиброзно-кистозная мастопатия чаще связана с изменениями гормонального статуса в организме. Об этом свидетельствует тот факт, что это заболевание, как правило, имеет двусторонний характер. Интенсивность симптомов (болезненность, нагрубание, выделения из сосков) меняется в зависимости от менструального цикла. Нередко изменения в структуре ткани молочной железы и циклическая масталгия сочетаются с гинекологической патологией – бесплодием, поликистозом яичников, миомой матки. Общий

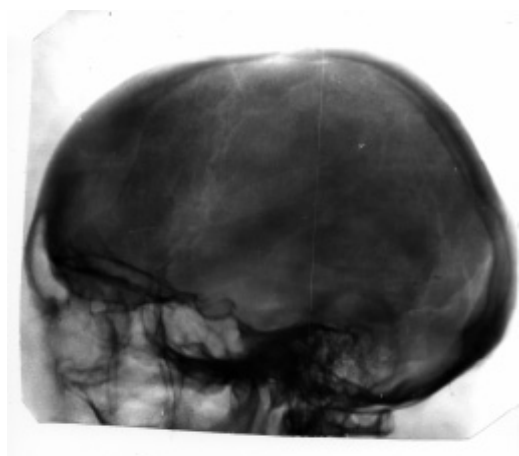


Рис. 1. Микроселле (малые размеры турецкого седла).

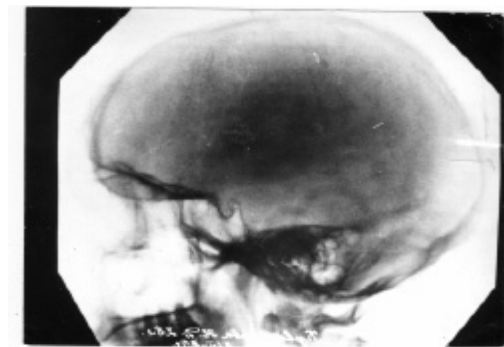


Рис. 2. Лобный гиперостоз.

объективный статус больных при данном синдроме соответствовал возрасту. У 17 больных отмечалась гипоплазия молочных желез.

В литературе мы не встретили описание состояния молочных желез при синдроме гиперторможения гонадотропной функции гипофиза. У 19 больных при наличии мастопатии нами выявлен различный статус молочных желез в зависимости от характера проявления этого синдрома. При галакторее-аменорее обнаружилась мастопатия с преобладанием кистозного компонента, при аменорее – фиброзного компонента. При УЗИ молочных желез отмечались расширение протоков, явления фиброза, при маммографии – явления фиброза на фоне инволютивной ткани.

При УЗИ половых органов выявлено небольшое уменьшение размеров яичников, а у больных с аменореей и галактореей-аменореей – гипоплазия матки, у 2 больных – поликистоз яичников (несмотря на нарушение менструальной функции, они без осмотра врача принимали ОК).

Обзорный снимок черепа с целью исключения пролактиномы был произведен у 56 больных с клиникой данного синдрома по типу аменореи-галактореи (рис. 1, 2). У 43 больных имели место различные проявления эндокариноза: лобный и теменной гиперостоз (18), гиперостоз задних отростков клиновидной кости и обызвествление ретроклиновидных связок (5), у 20 – их сочетание. Кроме того, у больных этой груп-

пы были диагностированы малые формы турецкого седла (у 13), либо гипофизарная ямка в виде горизонтально лежащего овала (у 10).

У 43 больных с различными изменениями на краниограмме изучался гормональный статус – проводились тесты функциональной диагностики, исследовались гормоны гипофиза и яичников. При оценке гормонального статуса больных с проявлением аменореи и аменореи-галактореи тесты функциональной диагностики указывали на низкий уровень эстрогенов (однофазная базальная температура, 1–2-й тип влажлического мазка либо резкое снижение КПИ). Степень повышения уровня пролактина, снижение уровня гонадотропных и гонадных гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрогены, прогестерон) у этих больных зависела от клинического проявления данного синдрома (рис. 3).

Для постановки диагноза синдрома гиперторможения гонадотропной функции гипофиза необходимы следующие исследования:

1) тщательный сбор анамнеза; 2) обзорный снимок черепа, особенно больным с аменореей, аменореей-галактореей для исключения пролактиномы; при других проявлениях синдрома – краниограмма для выявления эндокариноза, малого размера турецкого седла и другой патологии; 3) тесты функциональной диагностики (базальная температура, КПИ), гипофизарные (ПРЛ, ФСГ, ЛГ) и яичниковые гормоны; 4) пальпация, УЗИ, маммография.

Для подтверждения гиперторможения гонадотропной функции гипофиза следует провести дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями: опухоль гипофиза, ранний климакс, ПКЯ и маточная форма аменореи.

В литературе рекомендуется лишь гормональная терапия – циклическая гормонотерапия (кломифен, гонадотропины, препараты, тормозящие секрецию пролактина). Адекватными препаратами считаются кломифен и гонадотропины. Кломифен более результативен при нормальном или небольшом снижении уровня эстрогенов. Сроки лечения – 1–6 месяцев. В случае неэффективности лечения кломифеном рекомендовано назначение гонадотропинов (пергонал, ХГ и др.) в сочетании с кломифеном. Проявления синдрома по типу галактореи-аменореи является показанием к применению бромкриптоина в течение 3–6 месяцев. При полном торможении гонадотропной функции гипофиза реакция эндометрия на прогестерон, циклическую гормональную терапию обычно отсутствовала, при умеренном торможении лечение гестогенами оказывалось достаточным для стимуляции функции яичников с проявлением менструальноподобных реакций.

У большинства больных менструация восстанавливается самостоятельно без лечения, а 30% больных нуждаются в комплексном лечении [2].

На основании собственного опыта мы предлагаем свою схему патогенетической терапии больных с синдромом гиперторможения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы: общестимулирующую терапию с применением акупунктуры, физиотерапии и только при отсутствии эффекта дополнительное назначение гормональной стимуляции. С целью стимуляции гипоталамо-гипофизарной и яичниковой систем рекомендуем акупунктуру и физиотерапию, в частности интравагинальный фонофорез витамином Е как мощным оксидантом и стимулятором стероидогенеза яичниками и физиотерапию на гипоталамо-гипофизарную область либо на область гениталий в зависимости от клиники [1].

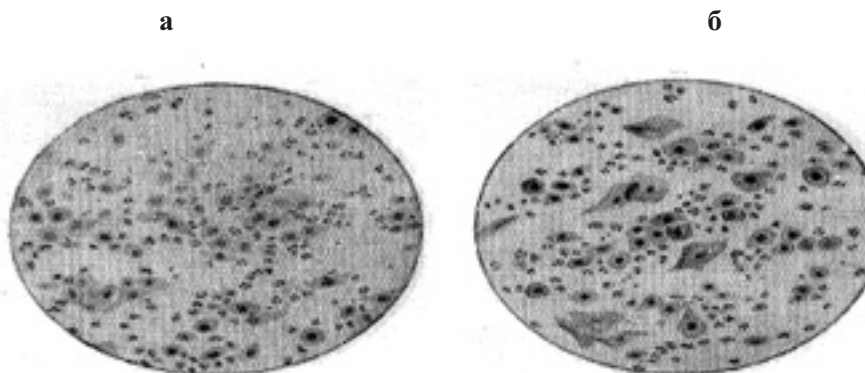


Рис. 3. Данные кольпоцитологии: а) антиэстрогенный тип мазка – характерен для больных с резкой недостаточностью эстрогенов (аменорея, аменорея-галакторея); в мазке большое количество атрофических клеток (мелкие клетки с темно-окрашенным ядром), много лейкоцитов; б) смешанный тип мазка – при умеренной недостаточности эстрогенов, характерный для больных с гипоменструальным, ановуляторным циклом. В мазке большое количество базальных и промежуточных клеток и лейкоциты.

При проявлении данного синдрома в виде бесплодия, галактореи-аменореи, аменореи лечение назначается по выбору: эндоназальный или трансцеревбральный электрофорез витамина В₆, низкочастотная непрямая электростимуляция диэнцефальной области, УВЧ или ДМВ либо СВВ (битемпорально в слаботепловой дозе), электросон, эндоназальная гальванизация

При ановуляции или гипоменструальном синдроме используются гальванические трусы по Щербаку, гальванизация воротниковой зоны по Щербаку, влажный фонофорез витамина Е, общие УФО, влажные грязевые тампоны, электрофорез меди, цинка и др.

При выявлении повышенного уровня пролактина у больных все виды лечения должны сопровождаться назначением бромкриптина или его аналогов под контролем уровня пролактина.

При проявлении синдрома гиперторможения гонадотропной функции гипофиза с мастопатией консервативная терапия может быть назначена только после тщательного обследования и консультации онколога для исключения злокачественных заболеваний молочных желез, пролиферативных изменений эпителия молочных желез и наличия кальцинатов в тканях молочных желез. Она показана больным с некоторыми формами диффузной мастопатии (ФКМ с преобладанием железистого, фиброзного компонента и смешанные формы). При мастопатии с преобладанием кистозного компонента ее назначают после пункционной биопсии, при отсутствии пролиферативных изменений в эпителиальных структурах. Подобные больные должны находиться под контролем онкологов.

Для консервативной терапии мастопатии используются гестогены (производные норэтистерона и прогестерона), антиэстрогены (тамоксифен), антипролактинные препараты (бромкриптин), витамины Е, А, В₁, В₂, пищевой режим, исключающий метилксантин (не рекомендуются чай, кофе, шоколад).

Профилактика синдрома гиперторможения гонадотропной функции гипофиза:

1. Перед назначением эстроген-гестагенных препаратов с контрацептивной или лечебной целью необходим отбор женщин: тщательный сбор анамнеза в детском, пубертатном, репродуктивном возрасте, при

необходимости изучение тестов функциональной диагностики, уровней гормонов (ПРЛ, ФСГ, ЛГ, Э, Т), УЗИ половых органов, осмотр и УЗИ молочных желез.

2. Нежелательно назначение ОК пациенткам с поздним менархе и длительными нарушениями менструального цикла.

3. Для исключения микроселе, эндокраниоза, признаков эндокраниальной гипертензии или других изменений костей черепа и пролактиномы проводится краниометрия.

4. Не рекомендуются ОК женщинам, которых лечат препаратами фенотиазинового ряда, резерпина, и употребляющим наркотики.

5. Женщин, принимающих КОК, следует наблюдать в женской консультации первые 3 месяца от начала приема, а затем обследовать каждые полгода с проведением лабораторных и ультразвуковых методов исследования.

Таким образом, синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза является следствием неоправданного и широкого назначения ОК женщинам высокого риска по развитию дисфункциональных нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Основной путь снижения частоты этой патологии заключается в дифференцированном и рациональном подходе к применению контрацептивных препаратов у женщин репродуктивного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гилязутдинова З.Ш., Гилязутдинов И.А. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. – Казань, 2004.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М., 1997.

Поступила 08.12.05.