

за этот период 2% женщин из состава основной группы и 14% – из контрольной.

Таким образом, использование транскраниальной электростимуляции и природных минеральных питьевых вод Адлерского района г. Сочи на амбулаторном этапе у женщин активного репродуктивного возраста, страдающих хроническими болезнями органов пищеварения, благоприятно воздействует как на клиническое течение основного заболевания, так и на проявления сопутствующей гинекологической патологии, что позволяет рекомендовать данные технологии восстановительной медицины в качестве компонентов спектра мероприятий по медицинской реабилитации у названного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова В. А., Рычкова С. В., Лебедев В. П. и др. // Международные медицинские обзоры. – 1994. – Т. 2, № 1. – С. 41–45.
2. Баяевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М., 1984. – 231 с.
3. Грачева Г. А. Современная система диспансеризации постоянных жителей Адлерского района, страдающих хроническими

болезнями органов пищеварения, при использовании местных природных минеральных питьевых вод. – Сочи: изд-во СГУТИКД, 2004. – 110 с.

4. Королук М. А., Шапова Л. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
5. Лебедев В. П. Болевой синдром / Под ред. В. А. Михайлова, Ю. Д. Игнатова. – Л., 1990. – С. 162–172.
6. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф. И. Комарова, А. И. Гребнева, А. И. Хазанова. – М.: Медицина, 2003. – 552 с.
7. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. – СПб, 1995. – 622 с.
8. Угольников О. И., Петракова В. С. Динамика эндоскопической картины слизистой гастродуоденальной зоны при курсах пеллоидотерапии // Акт. вопр. курорт. и физиотерапии: Мат. науч. конф. – Томск, 1997. – С. 183–185.
9. Энциклопедия клинических и лабораторных тестов / Под ред. Н. Тица. – М.: изд-во «Лабинформ», 1997. – 940 с.
10. Клиническое руководство по лабораторным тестам: Перевод с англ. / Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: изд-во «ЮНИМЕД-пресс», 2003. – 960 с.

Поступила 16.04.2009

Б. Г. ЕРМОШЕНКО, В. А. КРУТОВА, А. В. НАДТОЧИЙ

ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОКРИННЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ

*Кафедра акушерства и гинекологии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: vik-krutova@yandex.ru*

Целью работы явилось повышение эффективности восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндокринным фактором бесплодия. Предлагаемый способ лечения эндокринного фактора женского бесплодия с использованием комплексного медикаментозного и хирургического лечения позволяет повысить эффективность терапии и увеличить частоту наступления беременности у данного контингента больных.

Ключевые слова: эндокринный фактор, женское бесплодие, комплексное медикаментозное и хирургическое лечение.

B. G. ERMOSHENKO, V. A. KRUTOVA, A. V. NADTOCHII

REGENERATIVE PROCESS OF REPRODUCTIVE FUNCTION OF FEMALE PATIENTS WITH ENDOCRINE FACTOR OF STERILITY

*Chair of obstetrics and gynaecology Kuban State Medical University,
4 Sedina Street, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: vik-krutova@yandex.ru*

The object is to raise a level of efficiency of regenerative process of reproductive function of female patients with endocrine factor of sterility. An expected treatment of endocrine factor of female sterility, by using complex medicinal and surgical treatment, makes possible to raise the level of therapy efficiency and to increase the possibility of pregnancy of these female patients.

Key words: endocrine factor, female sterility, complex medicinal and surgical treatment.

Процессы депопуляции, характеризующие современное общество, ставят проблему бесплодия в ряд важнейших. Обобщая результаты эпидемиологических исследований, Всемирная Организация Здравоохранения в своем докладе (ВОЗ, 1995) отмечала, что частота бесплодных союзов достаточно высока и колеблется в развитых странах от 8 до 29% всех супружеских пар. Разработка эффективных методов терапии женского

бесплодия занимает одно из ведущих мест в современной гинекологии. Это обусловлено, с одной стороны, его высокой частотой, а с другой – необычайным разнообразием факторов бесплодия, среди которых эндокринный встречается в 18–26,9% случаев [2, 4, 6, 8–12]. Несмотря на достижения науки, частота наступления беременности у женщин с эндокринным бесплодием после проведения курса лечения не превышает

30,0%, что требует поиска решений, направленных на повышение эффективности лечения [1, 3, 5, 7, 10, 11].

С целью анализа эффективности восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндокринным фактором бесплодия (ЭФ) выполнено настоящее исследование.

В группу наблюдения вошло 49 больных с эндокринным бесплодием (вся выборка – 125 инфертильных женщин), доленое участие ЭФ в общей структуре причин бесплодия составило 39,2%. Возраст пациенток – от 20 до 34 лет, средний возраст – $26,5 \pm 3,2$ года.

Эндокринный фактор как единственная самостоятельная причина бесплодия имел место в 29 (59,2%) случаях из 49, а меньшая доля – 20 (40,8%) приходилась на пациенток с другими сочетанными факторами бесплодия. Длительность бесплодия в группе колебалась от 3 до 13 лет и в среднем составила $6 \pm 2,7$ года. Лечение проводили только после исключения патологии матки и труб, а также мужского фактора бесплодия.

В результате гормонального скрининга у 76 (60,8%) пациенток (40 с первичным и 36 с вторичным бесплодием) не было изменений уровня центральных гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактин), однако у 21 (27,6%) женщины по тестам функциональной диагностики выявлена недостаточность лютеиновой фазы (характерны ее укорочение до 10 дней, снижение амплитуды колебаний температуры между I и II фазами цикла менее чем на $0,3^\circ\text{C}$, на 21-й день цикла был отмечен низкий уровень прогестерона – менее 15 ммоль/л). Этим больным назначалась гормонотерапия прогестероном или его аналогами на 3 месяца, во вторую фазу цикла, с 16-го по 25-й день, под контролем базальной температуры.

Диагноз функциональной гиперпролактинемии был поставлен 14 (29,0%) женщинам, в том числе 5 с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) (5 с первичным и 9 с вторичным бесплодием) после выявленного стабильного повышения уровня пролактина в плазме крови от 1800 до 3200 мМЕ/л (двух- или трехкратное определение), при положительной пробе с метоклопромилом. У 7 (14,3%) больных на краниограммах имелись симптомы эндокариноза, у 8 (16,3%) – внутричерепной гипертензии, эндокаринопатии – у 7 (14,3%). У 2 (4,1%) женщин с первичным бесплодием при ядерно-магнитном резонансе выявлены микроаденомы гипофиза до 5 мм в диаметре, уровень пролактина в крови повышен до 4000 мМЕ/л. Согласно консультации нейрохирурга эти пациентки, также как и больные с функциональной гиперпролактинемией, в качестве гормональной коррекции получали агонисты дофамина (парлодел, бромергон, бромокриптин). Диагностическое определение содержания пролактина позволяло индивидуально подобрать дозу препарата и определить сроки лечения. Препараты назначались от 3 до 6 месяцев, с ежемесячным контролем уровня пролактина на 3–5-й день при восстановленном цикле и 1 раз в 30 дней при аменорее. После нормализации уровня пролактина и при отсутствии беременности проводили стимуляцию овуляции.

При диагностике СПКЯ в настоящей работе применялись следующие клинические критерии: нарушения менструального цикла по типу олигоаменореи; гирсутизм; повышенная масса тела или ожирение.

К основным критериям относили:

– гормональные: повышение уровня ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ более 2,5, увеличение уровня сТ при нормальном содержании ДЭА-С и 17-ОНП;

– ультразвуковые: увеличение объема яичников более 9 см³ за счет гиперплазированной стромы; наличие в увеличенных яичниках более 10 атретичных фолликулов диаметром до 10 мм; уплотнение капсулы (усиление эхоструктур, гиперплазированная строма составляет 25% объема);

– лапароскопические: множественные мелкие кисты в яичниках увеличенных размеров, гладкая поверхность яичника, жемчужно-белый цвет, утолщение белочной оболочки.

СПКЯ обнаружен у 30 (61,0%) пациенток, что на всю группу обследованных (n=125) составило 24,0%. Первичное бесплодие было у 23 (20,8%), вторичное у 7 (5,6%) больных. Средний возраст женщин – $21,7 \pm 3,8$ года, рост – $159,2 \pm 4,5$ см, средняя масса тела – $66,3 \pm 9,8$ кг, что достоверно не отличалось от аналогичных показателей общей выборки.

Гирсутизм у этих больных в среднем составил 16,9 (13,9–19,8), что превышает нормативы (7,9–9,4) у здоровых женщин.

Характеристика менструального цикла была следующей: ановуляторные регулярные циклы – у 36,4%; ановуляторная олигоменорея – у 63,6%; продолжительность нарушений менструального цикла к моменту обследования колебалась от 2 до 18 лет.

Основные гормональные показатели при СПКЯ сравнивали с утвержденными лабораторными стандартами. Отмечены повышение концентрации ЛГ, тестостерона с возрастом индекса ЛГ/ФСГ более 2,5, а также снижение концентрации эстрадиола и прогестерона в лютеиновую фазу цикла. Кроме того, выявлена тенденция к повышению концентрации пролактина.

При наличии ожирения первый этап терапии – нормализация массы тела. Лечебные мероприятия у женщин с ожирением были направлены на снижение массы тела с использованием редуциционной диеты и лечебной физкультуры в условиях дневного стационара клиники. Диета предусматривала снижение общей калорийности пищи до 2000 ккал в день, из них 52% приходится на углеводы, 16% – на белки и 32% – на жиры, причем насыщенные жиры должны составлять не более 1/3 общего количества жира. Важным компонентом диеты являлось ограничение острой и соленой пищи, жидкости. К работе были привлечены смежные специалисты: психолог – для убеждения пациентки в необходимости нормализации массы тела как первого этапа в лечении СПКЯ и инструктор по лечебной физкультуре.

Вторым этапом в лечении СПКЯ является восстановление овуляторных менструальных циклов, что наблюдается после отмены гормонотерапии (ребаунд-эффект). Назначали эстроген-гестагенный препарат «Марвелон» – наиболее эффективный по клиническим исследованиям оральный контрацептив, содержащий дезогестрел. Длительность лечения определялась индивидуально с учетом эстрогенной насыщенности, массы тела, возраста и сопутствующей патологии.

Стимуляция овуляции выполнена у 24 (80,0%) больных кломифен-цитратом от 1 до 3–6 курсов в возрастающих дозировках (50, 100, 150 мг/сут) с клинико-лабораторным контролем динамики стимулированных циклов. Критерием эффективности стимуляции овуляции считали восстановление регулярных менструальных циклов с гипертермической базальной температурой в течение 12–14 дней второй фазы цикла, уровень прогестерона в середине второй фазы цикла 15 нг/мл

Таблица 1

Результаты гистологического исследования эндометрия (абс.,%)

Гистологическое исследование соскобов	Количество наблюдений (n=28)	
	Абс.	%
Полипы эндометрия	5	17,5
Гиперпластические процессы эндометрия	26	92,8
Эндометрий в фазе пролиферации	1	3,6
Эндометрий в фазе секреции	1	3,6
Всего	28	100,0

Таблица 2

Эффективность хирургического лечения СПКЯ (абс.,%)

Метод хирургического лечения	Восстановление менструальной функции		Восстановление репродуктивной функции	
	Абс.	%	Абс.	%
Термокаутеризация яичников (n=10)	8	80,0	7	70,0
Клиновидная резекция яичников (n=13)	12	92,3	10	76,9
Всего (n=23)	20	86,9	17	73,9

Таблица 3

Результаты лечения бесплодных пациенток при наличии ЭФ (абс.,%)

Фактор бесплодия	Восстановлена менструальная функция						Восстановлена репродуктивная функция					
	Первичное бесплодие (n=31)		Вторичное бесплодие (n=18)		Всего (n=49)		Первичное бесплодие (n=31)		Вторичное бесплодие (n=18)		Всего (n=49)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ГиперПР (n=16)	6	19,4	9	50,0	15	30,6	5	16,1	9	50,0	14	28,6
СПКЯ (n=30)	21	67,7	7	38,9	28	57,1	18	58,1	6	33,3	24	48,9
Итого	27	87,1	16	88,9	43	87,8	23	74,2	15	83,3	38	77,5

и более, преовуляторный пик ЛГ; а также ультразвуковые признаки овуляции на 13–15-й день цикла – наличие доминантного фолликула не менее 18 мм, толщины эндометрия не менее 8–10 мм. При наличии этих показателей вводили овуляторную дозу 7500–10 000 человеческого хорионического гонадотропина (чХГ). При отсутствии овуляции при максимальной дозе в течение 3 месяцев пациентку считали резистентной к кломифену.

При резистентности к кломифену назначали гонадотропные препараты – прямые стимуляторы овуляции. Использовали человеческий менопаузальный гонадотропин (чМГ), приготовленный из мочи женщин постменопаузального возраста. Препараты чМГ содержат ЛГ и ФСГ по 75 ЕД (пергонал, хумигон). При назначении гонадотропинов пациентку информировали о риске многоплодной беременности, возможном развитии синдрома гиперстимуляции (СГЯ), а также о высокой стоимости лечения. В процессе лечения выполняли трансвагинальный УЗ мониторинг фолликулогенеза и состояния эндометрия. Овуляцию инициировали путем однократного введения чХГ в дозе 7500–10 000 ЕД при наличии хотя бы одного фолликула диаметром 17 мм.

При выявлении более 2 фолликулов диаметром более 16 мм или 4 фолликулов диаметром более 14 мм введение чХГ считали нежелательным из-за риска наступления многоплодной беременности.

Состояние эндометрия при СПКЯ изучено у 28 (93,3%) больных, показаниями у всех женщин были нарушения менструального цикла по типу гиперполименореи. Материал для гистологического исследования получали в ходе гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания (табл. 1).

Патологические изменения эндометрия обнаружены у всех 28 пациенток, причем у трех – сочетанные патологические процессы. Обращает на себя внимание большой удельный вес (92,8%) гиперпластических процессов, что, несомненно, ставит этих больных в группу риска по отношению к онкологической патологии.

В связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии СПКЯ 23 (77,0%) больным выполнено хирургическое лечение лапароскопическим доступом. При этом термокаутеризация яичников произведена у 10, клиновидная резекция яичников – у 13 пациенток. Эффективность хирургического лечения представлена в таблице 2.



Алгоритм обследования и лечения женщин с эндокринным фактором бесплодия

В результате оперативного лечения больных с СПКЯ менструальная функция восстановилась через 2–3 месяца у 20 (86,9%) из 23. В течение 1–3 лет забеременело 17 (73,9%) пациенток. Разница в данных показателях эффективности применительно к методу хирургического лечения статистически недостоверна ($p > 0,05$).

Эффективность лечения и медицинской реабилитации у больных с ЭБ оценивали по двум основным критериям: восстановление менструальной и репродуктивной функции. Менструальную функцию – по продолжительности и регулярности менструальных циклов, данным измерения базальной температуры и исследования прогестерона в крови на 21–24-й день цикла. О произошедшей овуляции судили также по факту наступления беременности.

Через 26–35 дней после операции у всех 23 больных без применения каких-либо дополнительных мер наступила менструация, протекавшая с характерными для каждой из пациенток особенностями. В течение первых шести месяцев у всех женщин такие менструации были регулярными с индивидуальными колебаниями в продолжительности циклов от 21 до 35 дней при двухфазной базальной температуре. При исследовании содержания прогестерона в сыворотке крови на 21–24-й день цикла в первые полгода после операции у всех больных, у которых за это время не наступила беременность, зарегистрирована его концентрация, соответствующая показателям, характерным для 2-й фазы овуляторного менструального цикла.

Таким образом, комплексное лечение позволило восстановить менструальную функцию у всех респондентов. Рецидив заболевания у 3 больных, выражаю-

щийся в возникновении олигоменореи и ановуляции в сроке 1–1,5 года после операции, купирован с помощью назначения корригирующей гормонотерапии кломифен-цитратом от 1 до 6 курсов в возрастающих дозировках (50, 100, 150 мг/сут.).

Эффективность лечения СПКЯ отдельно, как наиболее часто встречающего ЭФ бесплодия, была следующей: частота восстановления менструальной функции за весь период исследования после оперативного лечения (до 3 лет) составила 78,3%; с дополнительным подключением гормонотерапии – 91,3% (21 из 23).

Оценка восстановления детородной функции у больных с эндокринными факторами бесплодия проводилась по факту наступления беременности за тот же период наблюдений, что и восстановление менструальной функции (до 3 лет). Было установлено, что беременность в группе больных с ЭБ в целом наступила у 38 (77,5%) из 49. Общие результаты лечения больных с эндокринными факторами бесплодия представлены в таблице 3.

Из всех беременностей 26 (68,4%) наступили в течение 1-го лечения, 9 (23,7%) – на 2-м году, 3 (7,9%) – на 3-м году. У 27 (71,1%) женщин беременность завершилась срочными родами через естественные родовые пути, у 8 (21,1%) – оперативными родами путем операции кесарева сечения с рождением здоровых детей. У 3 (7,9%) пациенток произошли самопроизвольные выкидыши в ранние сроки беременности.

Таким образом, за последнее десятилетие сформулирована четкая тактика ведения пациенток с эндокринным фактором бесплодия (рисунок). Предлагаемый способ ведения данного контингента больных с использованием комплексного медикаментозного

и хирургического лечения, позволяет повысить эффективность терапии, в т. ч. восстановления менструальной функции, и увеличить частоту наступления беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабов Р. М., Галау С. И. Лапароскопия в диагностике и лечении больных с поликистозом яичников // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2004. – С. 124–125.
2. Алиева Э. А., Овсянникова Т. В., Пшеничникова Т. Я. Бесплодие, обусловленное синдромом поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 6. – С. 59–62.
3. Боярский К. Ю., Кустаров В. Н. Влияние возраста на частоту наступления беременности в программе ЭКО // Проблемы репродукции. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 46–49.
4. Вихляева Е. М., Железнов Б. И., Запорожан В. Н. Руководство по эндокринной гинекологии. – М., 1998. – 768 с.

5. Назаренко Т. А., Дурина Э. Р., Чечурова Т. Н. Эндокринное бесплодие у женщин. Диагностика и лечение. – М., 2004. – 27 с.
6. Заева В. В. Современное лечение бесплодия // Мед. кафедра. – 2002. – № 1. – С. 81–83.
7. Назаренко Т. А., Гаспаров А. С., Волков Н. И. Эндоскопия в сохранении и восстановлении репродуктивной функции // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – № 3. – С. 90–95.
8. Ajossa S. et al. Minerva Ginecol. – 2004. – № 56. – P. 15–26.
9. Baird D. T., Anderson R. A. In: Androgen disorders in women/ Ed. R. Azziz, J. E. Nestler, D. Dewailly. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ. – 1997. – P. 747–763.
10. Galtier-Dereure F et al. Hum Reprod. – 1997. – № 12 (Suppl. 1). – P. 88–96.
11. Ficicioglu C., Api M., Ozden S. Acta Obstet Gynecol Scand. – 1996. – № 75 (10). – P. 917–921.
12. Jayagopal V. et al. J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – № 10. – P. 2004–2176.

Поступила 03.04.2009

И. Н. ЕРШОВ, Е. В. ЛУЧКИНА, М. В. ПОКРОВСКИЙ, Т. Г. ПОКРОВСКАЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛАМОТРИДЖИНА, ПИКАМИЛОНА И ВАЛЬПРОАТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Кафедра фармакологии Курского государственного медицинского университета,
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: lelu4@rambler.ru

У лабораторных животных при моделировании дефицита оксида азота введением неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME изучались эндотелио- и кардиотропные эффекты ламотриджина, пикамилон и вальпроатов. Использовались коэффициент эндотелиальной дисфункции и миокардиальные нагрузочные пробы. Выявлены эндотелио- и кардиопротективные эффекты ламотриджина и пикамилон, эндотелиопротективные свойства вальпроовой кислоты.

Ключевые слова: ламотриджин, вальпроевая кислота, пикамилон, оксид азота, L-NAME, дисфункция эндотелия, миокардиальный резерв.

I. N. ERSHOV, E. V. LUCHKINA, M. V. POKROVSKIY, T. G. POKROVSKAYA

THE RESEARCH OF ENDOTHELIO- AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF LAMOTRIGINE, PICAMILON AND VALPROATES IN EXPERIMENTAL ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Department of Pharmacology, Kursk state medical university,
Kursk, Russia, 305041. E-mail: lelu4@rambler.ru

In laboratory animals in nitric oxide deficiency modelling introduction of NO-syntase non-selective inhibitor of L-NAME endothelio- and cardio tropical effects of lamotrigine, picamilon and valproic acid investigated. Coefficients of endothelial dysfunction, myocardial loading tests are used. Endothelio- and cardioprotective effects of lamotrigine and picamilon, endothelioprotective effects of valproic acid are revealed.

Key words: lamotrigine, picamilon, valproic acid, nitric oxide, L-NAME, dysfunction of endothelium, myocardial reserve.

Введение

Одной из главных задач современной фармакологии является создание высокоэффективных средств для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, что обусловлено их широким распространением и тяжестью осложнений [8]. Ишемическое повреждение мозга, сопряженное с развитием судорожного синдрома – часто наблюдаемое явление в рамках тяжелой сочетанной сердечно-сосудистой и

цереброваскулярной патологии [4]. Многообразие клинических симптомов приводит практического врача к поиску оптимальных схем терапии, что удается далеко не всегда. Полипрагмазия лишает возможности четко контролировать действие лекарственных препаратов, сводя на нет их эффективность.

Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о ведущей роли дисфункции эндотелия в патогенезе ишемической болезни сердца, атеросклер-