

## СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ЖЕНЩИН

*Л. В. Ткаченко, М. Г. Салий*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
Астраханская государственная медицинская академия*

Проведена оценка репродуктивной функции при гипоталамическом синдроме у 87 женщин Астраханского региона в возрасте от 19 до 32 лет. Анализ результатов обследования показал, что 72,4 % пациентки имеют нарушения менструальной и репродуктивной функций. В структуре нарушений менструальной функции преобладают гипоменструальный и гиперменструальный синдромы, а репродуктивных — первичное бесплодие и невынашивание беременности.

*Ключевые слова:* гипоталамический синдром, менструальная функция, репродуктивная функция, бесплодие, невынашивание, женщины.

## REPRODUCTIVE FUNCTION IN HIPOTHALAMIC SYNDROME IN WOMEN

*L. V. Tkachenko, M. G. Saliy*

An assessment of the reproductive function in 87 women with hypothalamic syndrome, residing in the Astrakhan region, aged from 19 to 32. An analysis of the survey results showed that 72,4% of patients have abnormalities of menstrual and reproductive functions. Hypomenstrual and hypermenstrual syndromes as well as reproductive primary infertility and miscarriage prevail in the structure of menstrual dysfunctions.

*Key words:* hypothalamic syndrome, reproductive function, menstrual function, infertility, miscarriage, women.

Охрана репродуктивного здоровья является приоритетной задачей государства. Низкая рождаемость в России превратилась из социальной и медицинской проблемы в государственную. От ее успешного решения зависит сохранение и процветание нации [5, 6, 9]. Функциональная состоятельность репродуктивной системы определяется, прежде всего, стабильностью менструального цикла, а ее нарушения чаще всего свидетельствуют о разбалансированности нейроэндокринной регуляции менструальной функции [3, 4, 5, 8, 10].

Нейроэндокринные нарушения у женщин, приводящие к бесплодию, являются актуальной проблемой гинекологии. Важность решения данной проблемы определяется тем, что она имеет социальное, медицинское и демографическое значение. Бесплодие нейроэндокринного генеза, по данным Всемирной организации здравоохранения, составляет 35—40 %. Многие вопросы патогенеза ряда нейроэндокринных синдромов до сих пор полностью не разрешены в связи с их многофакторностью. Следовательно, существующие методы лечения часто не обеспечивают полной реабилитации репродуктивной функции женщин. Кроме того, многие нейроэндокринные нарушения в конечном итоге могут стать причиной патологических изменений в женском половом аппарате [4].

В последнее время наблюдается неуклонный рост нейроэндокринной патологии, в частности возросла частота гипоталамического синдрома [1]. По данным различных авторов, это заболевание встречается у 18—25 % женщин репродуктивного возраста. Гипоталамический синдром (ГС) представляет собой патологический симптомокомплекс, в основе которого лежит первичное поражение гипоталамуса

и сопряженных с ним структур центральной нервной системы [1, 2, 3]. Характерными проявлениями ГС являются вегетативные, психоэмоциональные и эндокринно-обменные нарушения. ГС может возникать первично, вследствие воздействия нейротропных вирусов, стресса, в результате черепно-мозговой травмы или на фоне хронического тонзиллита. Кроме того, повреждение гипоталамуса может происходить в антенатальном периоде. Осложненное течение беременности, влияние неблагоприятных факторов на организм беременной женщины и плода могут повлиять на закладку структур гипоталамуса и формирование его связей. Одним из проявлений заболевания являются нарушения менструальной и репродуктивной функций [2, 6, 8, 10, 11]. В большинстве случаев без лечения ГС трансформируется в нейро-эндокринный синдром, на фоне которого хроническая ановуляция является причиной бесплодия у 25—72 % женщин [7—9]. Хроническая ановуляция на фоне избыточной массы тела и метаболических нарушений может способствовать развитию гиперпластических процессов и рака эндометрия [6, 9].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка репродуктивной функции при гипоталамическом синдроме у женщин Астраханского региона.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка состояния репродуктивной функции проведена у 87 женщин с гипоталамическим синдромом в возрасте 21—32 лет (основная группа). Женщины основной группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). В 1-ю под-

группу вошли пациентки с ИМТ  $\leq 30$  (45 человек), во 2-ю подгруппу (ИМТ  $\leq 30$ ) — 43 пациентки. Контрольную группу составили 52 женщины с отсутствием гипоталамического синдрома при обследовании. Средний возраст в основной группе составил  $(31,6 \pm 0,5)$  года, контрольной —  $(30,9 \pm 1,2)$  лет. Все обследуемые были сопоставимы по анамнезу. У всех женщин наряду с проведением общеклинического обследования оценивали уровень фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего гормонов (ЛГ), пролактина (Прл), кортизола (К), тестостерона (Т), эстрадиола ( $E_2$ ), прогестерона (П) в сыворотке крови. Гормональные исследования проводились методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ООО «Хема-Медика» (Россия), «Diagnostic» (USA) в соответствии с прилагаемыми инструкциями на 5—7-й день менструального цикла. На 19—22-й день менструального цикла в сыворотке крови определяли уровень прогестерона. Сведения по анамнезу были собраны 2 путями: 1) анкетирование, 2) информация из медицинских карт.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «Statistica-6». По каждой группе данных вычислялись среднее значение ( $M$ ), ошибку среднего ( $m$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в 2 сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок, оценку разности между генеральными долями (частотами) осуществляли с помощью параметрического  $t$ -критерия Стьюдента. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Исследование взаимосвязи между количественными признаками осуществляли при помощи корреляционного анализа по методу Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлены выраженные нейроэндокринные нарушения у матерей обследуемых девочек с ГС. Среди них преобладали женщины с ожирением 45 (52,1 %) ( $p < 0,05$ ), вегето-сосудистыми нарушениями 33 (37,9 %) ( $p < 0,05$ ), гиперпластическими процессами и гормонозависимыми опухолями репродуктивной системы 20 (22,9 %) ( $p < 0,05$ ). Высок процент других гинекологических заболеваний, в том числе и воспалительных процессов гениталий 24 (27,5 %) ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у 39 (44,8 %) матерей анамнез был отягощен бесплодием, 18 (20,8 %) — невынашиванием беременности, у 10,4 % абортми. Анализ течения беременности и родов выявил наличие осложнений у 76 (87,5 %) матерей обследуемых основной группы и 15 (28,8 %) — контрольной ( $p < 0,001$ ). У 83,3 % женщин основной группы перинатальный анамнез был отягощен формированием церебральных нарушений ( $p < 0,001$ ).

Изучение характера менструальной функции показало, что у 75 (86,4 %) женщин основной группы в

подростковом возрасте наблюдались ановуляторные менструальные циклы ( $p < 0,05$ ), чаще по типу олигоменореи в 38 (43,6 %) ( $p = 0,002$ ) или опсоменореи 33 (37,9 %) случаев ( $p < 0,05$ ), а также у 37,9 % имела место дисменорея ( $p < 0,05$ ) и 25 (29,1 %) синдром предменструального напряжения ( $p < 0,05$ ). Дальнейший анализ менструальной функции показал различие возраста начала менструаций ( $p < 0,001$ ). Первые менструации у женщин с ГС начинались несколько раньше. Возраст начала менархе у 76,3 % пациенток основной группы приходился на 10—12 лет ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,003$ ). Менархе в 13—14 лет чаще отмечено в группе контроля, чем основной. Так, пациентки с ГС начали менструировать в  $(12,1 \pm 0,8)$  года, а контрольной — в  $(13,7 \pm 0,7)$  года ( $p < 0,001$ ). У большинства обследованных женщин группы контроля 88,4 % менструальный цикл установился сразу и был правильным ( $< 0,001$ ). Лишь у 11,4 % этой группы установление менструальной функции отмечалось в течение 6—12 месяцев и после менархе (табл. 1).

Таблица 1

### Характер менструальной функции в исследуемых группах

Виды нарушений менархе	Основная группа $n = 87$ ( $M \pm m$ )	Контроль $n = 52$ , $M \pm m$	$p$
Возраст менархе, лет	$12,1 \pm 0,8$	$13,7 \pm 0,7$	$< 0,001$
Время установления цикла, лет	$2,8 \pm 1,6$	$1,5 \pm 1,1$	$< 0,05$
Продолжительность менструаций, дней	$6,2 \pm 1,8$	$4,3 \pm 1,7$	$< 0,05$
Продолжительность цикла, дней	$38,9 \pm 2,5$	$28,4 \pm 2,2$	$< 0,001$
Нарушения цикла, абс. (%)	76 (87,3 %)	13 (24,8 %)	$< 0,001$

Примечание.  $p$  — достоверность различий по отношению к группе контроля.

Длительность установления ритма менструаций в основной группе оказалась в пределах от 2 до 3 лет, в среднем  $(2,8 \pm 1,6)$  года, в контроле  $(1,5 \pm 1,1)$  года ( $p < 0,05$ ). В 22 (34 %) зафиксировано менструации не установились и в репродуктивном возрасте ( $p < 0,001$ ). Продолжительность менструального цикла также различалась в обеих группах ( $p < 0,001$ ). У пациенток основной группы чаще регистрировалось укорочение менструального цикла ( $p < 0,05$ ). Женщины с ИМТ  $\leq 30$  имели цикл продолжительностью более 35 дней ( $p < 0,05$ ). Для основной группы были характерны продолжительные, в среднем по  $(6,2 \pm 1,8)$  дней [в контроле  $(4,3 \pm 1,7)$  дня,  $p < 0,05$ ] менструации. Олигоменорея в основной группе имела место у 58 (67 %) больных, а полименорея — у 20 (23 %) ( $p = 0,05$ ,  $p = 0,03$ ). Наиболее часто в основной группе отмечалось нарушение ритма — у 77,1 % и 67,8 % женщин соответ-

ственно подгруппам (в контроле — 3,4 %,  $p < 0,001$ ). Кроме того, в основной группе при ИМТ  $\leq 30$ , по сравнению с контролем, достоверно преобладали женщины с гиперполименорей 73,6 % (в контроле 3,4 %,  $p < 0,001$ ), при ИМТ  $\leq 30$  — 33,3 %,  $p < 0,001$ ), ациклическими маточными кровотечениями 27,5 % и 36,7 % в обеих подгруппах с ГС ( $p < 0,001$ ) и альгоменореей по 37,9 % в 1 и 2 подгруппах ( $p < 0,001$ ). В отношении аменореи хотелось бы отметить, что в 1 подгруппе больных с ГС ( $p < 0,05$ ) с ИМТ  $\leq 30$  чаще встречалась первичная аменорея. Вторичная аменорея регистрировалась в обеих группах практически одинаково ( $p > 0,05$ ) и в одних случаях была связана с прогрессированием клиники ГС после родов, в других как результат имеющейся сопутствующей гинекологической патологии (воспалительные заболевания женских половых органов) (табл. 2). Ретроспективный анализ репродуктивной функции выявил, что 55 (63,2 %) женщин основной группы имели самопроизвольные выкидыши, а в контроле этот показатель составил 9 (17,3 %) пациенток ( $p < 0,001$ ). Прерывание беременности в сроках 5—8 недель зафиксировано у 24 (27,5 %) женщин с ГС и 4 (7,6 %) в контрольной ( $p < 0,05$ ), в 15 (17,3 %) случаях — 9—12 недель, в контроле 2 (3,4 %) ( $p < 0,001$ ), в 12—16 недель — 8 (9,1 %), в контроле 2 (3,4 %) ( $p < 0,05$ ), в 8 (9,1 %) случаев 16—20 недель, в контроле 1 (1,9 %) случай ( $p < 0,05$ ), от 20 до 24 недель — 4 (4,5 %) пациенток с ГС и 1 (1,9 %) — в контроле ( $p < 0,05$ ), с 25 до 30 недель — 4 (4,5 %) женщин основной группы, в контроле таких пациенток не было ( $p = 0,03$ ).

Кроме того, 29 (33,3 %) пациенток основной группы страдали привычным невынашиванием беременности, причем достоверно больший процент 19 (21,8 %) приходился на женщин 2 подгруппы с ИМТ  $\leq 30$  ( $p < 0,05$ ). Внематочная беременность зафиксирована в единичных случаях 4 (4,5 %) и не имела статистически значимого различия с контролем [3 (5,7 %),  $p > 0,05$ ]. Значительное количество пациенток основной группы страдали первичным бесплодием [при ГС 31 (35,6 %), в контроле 2 (3,4 %),  $p < 0,001$ ]. Случаи вторичного бесплодия отмечены реже [8 (9,1 %) в основной и 1 (1,9 %) в контроле,  $p < 0,05$ ]. Беременность в анамнезе имели 50 (57,8 %) пациенток основной группы [в контроле 46 (88,7 %),  $p < 0,05$ ]. Среднее количество беременностей в анамнезе женщин основной группы составило  $127 \pm 24,6$  (в контроле  $156,4 \pm 21,8$ ,  $p < 0,05$ ). Количество беременностей на 1 женщину в основной группе в среднем оказалось равным  $2,9 \pm 2,6$  (в контроле  $3,7 \pm 2,9$ ,  $p < 0,05$ ). В процессе дальнейшего анализа репродуктивной функции оказалось, что анамнез женщин обеих групп был отягощен абортми 12 (13,7 %) в основной и соответственно 10 (19,2 %) в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

На фоне патологической активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в I подгруппе основной группы выявлена повышенная секреция ЛГ ( $p < 0,001$ ), пролактина ( $p < 0,05$ ), кортизола ( $p < 0,001$ ) и тестостерона ( $p < 0,05$ ), снижение ФСГ ( $p < 0,05$ ). Наблюдалось снижение содержания  $E_2$  и прогестерона ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Таблица 2

**Характер становления и менструальной функции в исследуемых группах**

Характер менструальной функции	Основная, $n = 87$				Контроль, $n = 52$		$P_1$	$P_2$
	ИМТ $\leq 30$ , $n = 45$		ИМТ $\leq 30$ , $n = 43$		абс.	%		
	абс.	%	абс.	%				
Установились сразу	5	5,7	6	6,8	46	88,4	$>0,05$	$<0,001$
До 6 мес	12	13,7	12	13,7	3	5,7	$>0,05$	$<0,001$
6—12 мес	33	37,9	18	20,6	3	5,7	$<0,05$	$<0,001$
От 1 года и >	37	42,5	23	26,4	0	0	$<0,001$	0,009
Цикл менее 21 дня	11	12,6	50	57,4	2	3,8	$<0,001$	$0,002 < 0,001$
21—35 дней	20	23,4	32	36,7	46	88,4	$<0,05$	$<0,001$
Более 35 дней	56	64,3	5	5,7	4	7,6	$<0,001$	$< 0,001 < 0,05$
Нарушение ритма	67	77,01	59	67,8	4	7,6	$<0,05$	$<0,001$
Гиперполименорея	29	33,3	64	73,6	2	3,4	$<0,001$	$<0,001$
Аменорея	63	72,4	29	33,3	2	3,4	$<0,001$	$<0,001$
первичная	48	55,1	13	14,9	0	0	$<0,001$	$<0,001$
вторичная	15	17,3	16	18,3	2	3,4	$<0,001$	$<0,001$
Альгоменорея	33	37,9	33	37,9	0	0	$>0,05$	$<0,001$
Ациклические кровотечения	24	27,5	32	36,7	0	0	$<0,05$	$<0,001 < 0,001$
Гипоменструальный синдром	58	66,6	23	26,4	0	0	$<0,001$	$<0,001 < 0,001$

Примечание. Достоверность различий  $p_1$  ( $t^2$ ) — по отношению ко 2-й подгруппе;  $p_2$  — по отношению к контролю.

**Показатели гормонального статуса обследуемых женщин**

Показатели ( $M \pm m$ )	ИМТ $\leq 30$ 1-я подгруппа, $n = 45$	ИМТ $\leq 30$ 2-я подгруппа, $n = 43$	Контроль, $n = 52$	$P_2$ (1-контроль)	$P_3$ (2-контроль)
ФСГ, мМЕ/л	$4,2 \pm 1,7^*$	$8,3 \pm 1,8$	$6,6 \pm 1,7$	$p < 0,01$	$p < 0,05$
ЛГ, мМЕ/л	$14,3 \pm 2,4^*$	$7,7 \pm 2,6$	$6,4 \pm 2,2$	$p < 0,002$	$p < 0,05$
Прл, мМЕ/л	$558,2 \pm 29,2^*$	$358,2 \pm 28,7$	$197,1 \pm 25,1$	$p < 0,05$	$p < 0,001$
$E_2$ , пг/мл	$67,7 \pm 19,4^*$	$54,8 \pm 23,8$	$48,5 \pm 22,3$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
П, нмоль/л	$13,6 \pm 3,4^{**}$	$29,2 \pm 23,8$	$57,8 \pm 4,4$	$p < 0,001$	$p < 0,05$
К, нмоль/л	$224,2 \pm 21,8^{**}$	$427,4 \pm 26,6$	$127,3 \pm 25,4$	$p < 0,05$	$p < 0,001$
Т, нмоль/л	$1,3 \pm 0,6^*$	$1,9 \pm 0,9$	$0,8 \pm 0,7$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Достоверность различий  $*p_1 < 0,05, **p_1 < 0,001$  — по отношению ко 2-й подгруппе.

$P_2, P_3$  — по отношению к контролю.

Во 2-й подгруппе регистрировалось повышение уровня ФСГ ( $p < 0,05$ ), ЛГ ( $p < 0,05$ ), кортизола ( $p < 0,05$ ), по отношению к группе контроля и снижение этих показателей по отношению к 1-й подгруппе ( $p < 0,05$ ), на фоне нарушений менструальной функции по типу гиперменструального синдрома.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований указывают на снижение репродуктивных возможностей у 72,4 % женщин Астраханской области с гипоталамическим синдромом. Менструальная функция у больных с гипоталамическим синдромом характеризуется ранним менархе, продолжительным циклом и длительностью менструального кровотечения, высокой частотой нарушений. Среди нарушений преобладали аменорея, гиперполименорея, ациклические маточные кровотечения. В структуре нарушений репродуктивной функции с высокой частотой регистрируются первичное бесплодие и невынашивание беременности. Патологические факторы, воздействуя на организм, предъявляют повышенные требования к неполноценным системам адаптации и способствуют прогрессированию гипоталамической недостаточности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Артымук Н. В. // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 4. — С. 36—39.
2. Артюкова О. В., Коколина В. Ф. // Вестн. Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. — 1997. — № 2. — С. 45—48.
3. Вейн А. М., Вознесенская Т. // Врач. — 2000. — № 4. — С. 12—14.

4. Гилятзудинов И. А., Гилятзудинова З. Ш. Нейро-эндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 416 с.

5. Кулаков В. И. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников / В. И. Кулаков, Р. Г. Гатаулина, Г. Т. Сухих. — М.: Триада-Х, 2005. — 254 с.

6. Кулаков В. И., Прилепская В. Н., Радзинский В. Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 424—435.

7. Серов В. Н., Леуткина Г. С., Попов А. Д. // Вестн. Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. — 2000. — № 4. — С. 16—18.

8. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. // Вестник Волгоградского медицинского университета — 2007. — № 4 (24). — С. 3—7.

9. Ткаченко Л. В., Яхонтова М. А. // Акушерство и гинекология (научно практический журнал). — 2009. — № 6. — С. 50—52.

10. Уварова Е. В., Кулаков В. И. // Репродуктивное здоровье девочек подростков. — 2005. — № 1. — С. 6—10.

11. Marshall J. C., et al. // Mol. Cell Endocrinol. — 2001. — Vol. 183. — P. 29—32.

### Контактная информация

**Людмила Владимировна Ткаченко** — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, главный акушер-гинеколог Волгоградской области (в/ш), зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: tkachenko.fuv@mail.ru