

**КОНЕЕВА
ЕЛЕНА ЯКОВЛЕВНА**

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

2012

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Амурской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
Лечебного факультета ГБОУ ВПО Амурская ГМА
Минздравсоцразвития России, д.м.н. **Тамара Сергеевна Быстрицкая**

Официальные оппоненты:

профессор кафедры семейной медицины
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России, д.м.н. **Клара Георгиевна Серебренникова**

профессор кафедры акушерства и гинекологии
Медицинского факультета ГБОУ ВПО РУДН
Минздравсоцразвития России, д.м.н. **Марина Борисовна Хамошина**

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится ” ____ ” _____ 2012 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д212.203.01 в Российском университете дружбы народов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.6.

С диссертационной работой можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул.Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат разослан ” ____ ” _____ 2012 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор **Ирина Михайловна Ордянц**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Дисфункция гипоталамуса является одной из распространенных нейроэндокринных патологий у женщин с избыточной массой тела и ожирением (Цветкова Т.П., 2009; Колесникова Л.И., 2010; Simmons D., 2010).

В настоящее время патогенез дисфункции гипоталамуса изучен достаточно хорошо, в его основе лежит нарушение нейроэндокринной регуляции, наиболее выраженными проявлениями, которого являются дисфункция яичников, гиперпластические процессы эндометрия, бесплодие и невынашивание беременности (Гилязутдинов И.А., 2006; Долецкая Д.В., 2011; Lois K., 2010).

Дисфункция гипоталамуса, ассоциированная с ожирением, существенно влияет на демографический процесс в связи с тем, что 66% женщин репродуктивного возраста страдает бесплодием. В основе бесплодия лежит эндокринный фактор (Михалева Л.М., 2011; Vrekoussis T., 2010).

В структуре эндокринного бесплодия у женщин репродуктивного возраста при дисфункции гипоталамуса преобладает хроническая ановуляция – 79%, недостаточность лютеиновой фазы – 24%, гиперандрогения – 36%, гиперпролактинемия – 14% (Скачкова О.В., 2010; Xita N., 2010).

В 30% отмечаются явления андрогенизации с развитием синдрома поликистозных яичников, нарушением менструальной функции и снижением фертильности на фоне изменения функциональной активности эндометрия (Escobar-Morreale H.F., 2010; Skouby S.O., 2010).

Известно, что дисфункция гипоталамуса представляет серьезную опасность не только для репродуктивного, но и для соматического здоровья женщин, являясь фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, желчно-каменной болезни, злокачественных новообразований, вследствие нарушений углеводного и липидного обмена на фоне гиперинсулинемии и формирующейся инсулинорезистентности (Артемук Н.В., 2010; Подзолкова Н.М., 2009; Сухих Г.Т., 2010).

Несмотря большое количество исследований, посвященных изучению

этиологии и патогенеза дисфункции гипоталамуса, частота бесплодия и неблагоприятных репродуктивных исходов не снижается (Манухин И.Б., 2010; Скачкова О.В., 2010). Перспективным в решении данной проблемы является изучение функциональной способности эндометрия у женщин с этой патологией.

В реализации репродуктивной функции большое значение имеет состояние эндометрия (Михалева Л.М., 2011). Скрытая или не диагностированная патология может явиться причиной нарушения процесса имплантации, что и определяет сферу поиска необходимых маркеров функциональной активности эндометрия (Болтовская М.Н., 2008; Кэллет Е.П., 211).

В настоящее время не вызывает сомнений, что успешная плацентация и развитие плодного яйца невозможны без активного кровоснабжения эндометрия и миометрия в зоне имплантационной площадки (Alcazar J.L., 2008). Одним из неинвазивных методов оценки внутриматочного кровообращения является ультразвуковая доплерография маточных артерий (Савельева Г.М., 2010).

При высокой частоте бесплодия, неблагоприятных репродуктивных исходов у женщин с дисфункцией гипоталамуса и значения маточного фактора в их развитии, изучение функциональной активности эндометрия имеет теоретическое и практическое значение.

Цель исследования

На основании данных клинико-лабораторных исследований, изучения диагностических и прогностических значений содержания гликоделина в менструальной крови и маточной гемодинамики у женщин с дисфункцией гипоталамуса совершенствовать тактику ведения и прогнозирования репродуктивной функции у женщин с дисфункцией гипоталамуса.

Задачи исследования

1. Оценить анамнез, структуру соматических и гинекологических заболеваний и репродуктивную функцию у женщин с дисфункцией гипоталамуса в зависимости от степени ожирения.
2. Изучить содержание гонадотропных и периферических стероидных гормонов и некоторые показатели углеводного и липидного обмена в сыворотке крови

женщин с дисфункцией гипоталамуса и их взаимосвязь с содержанием гликоделина в сыворотке менструальной крови.

3. Исследовать содержание гликоделина в сыворотке менструальной крови, как одного из предикторов белковообразующей функции эндометрия у женщин с дисфункцией гипоталамуса.
4. Изучить состояние гемодинамики в яичниковых артериях и в артериальном русле матки и ее взаимосвязь с содержанием гликоделина в сыворотке менструальной крови.
5. Разработать алгоритм ведения женщин с дисфункцией гипоталамуса для усовершенствования тактики ведения и прогнозирования репродуктивной функции.

Научная новизна

Впервые изучено функциональное состояние эндометрия по содержанию гликоделина в сыворотке менструальной крови у женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса. Определена закономерность в содержании гликоделина, которая заключается в его снижении пропорционально ИМТ. Содержанием гликоделина в сыворотке менструальной крови снижается при неблагоприятном репродуктивном анамнезе, инсулинорезистентности, железистой гиперплазии эндометрия.

С помощью доплерографического исследования гемодинамики в яичниковых артериях и в артериальном русле матки у женщин с дисфункцией гипоталамуса выявлено снижение объемного кровотока в артериях, кровоснабжающих миометрий и эндометрий пропорционально ИМТ. Установлена обратная корреляционная мера зависимости между индексами резистентности в базальных и спиральных артериях и содержанием гликоделина в сыворотке менструальной крови, что свидетельствует о значении гемодинамики в белковообразующей функции эндометрия.

Практическая значимость

Разработан алгоритм ведения женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса, имеющих нарушения менструальной и

репродуктивной функции, включающий анамнез, биохимические (глюкоза, холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности), гормональные (фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, пролактин, эстрадиол, прогестерон, 17 – гидрооксипрогестерон, тестостерон, кортизол, дегидроэпиандростерон), содержание инсулина в сыворотке венозной крови, гликоделина в сыворотке менструальной крови, данные ультразвуковой эхографии, доплерометрии сосудов артериального русла матки и гистероскопии. Результаты полученных исследований позволят усовершенствовать диагностические возможности, определить тактику ведения женщин с дисфункцией гипоталамуса и прогнозировать репродуктивную функцию.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования и основные рекомендации, вытекающие из них, внедрены в лечебно-диагностическую работу регионального центра планирования семьи и репродукции и гинекологического отделения ГБУЗ АО АОКБ, гинекологического отделения ГБУЗ АО АОДКБ, женских консультаций №1 и №2 МУЗ ГКБ г. Благовещенска. Материалы диссертационного исследования используются в лекционном курсе и практических занятиях студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов на кафедре акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздравсоцразвития России.

Положения, выносимые на защиту

1. По содержанию гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) и их соотношению, периферических стероидных (прогестерон, эстрадиол, тестостерон) гормонов в сыворотке венозной крови, выявленной инсулинорезистентности (индекс НОМА) у женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса и их взаимосвязи с содержанием гликоделина в сыворотке менструальной крови можно прогнозировать репродуктивную функцию.
2. В оценке функционального состояния эндометрия у женщин с дисфункцией гипоталамуса имеет значение содержание гликоделина в сыворотке менструальной крови, которое снижается пропорционально степени ожирения, не благоприятном репродуктивном анамнезе и имеет достоверные различия с

женщинами без эндокринной патологии.

3. При увеличении индексов резистентности (S/D, IR) в базальных и спиральных артериях матки при доплерографическом исследовании у женщин с дисфункцией гипоталамуса в сравнении с женщинами без эндокринной патологии происходит снижение гликоделина в сыворотке менструальной крови пропорционально степени ожирения, что свидетельствует о значении маточной гемодинамики в белковообразующей функции эндометрия.
4. С помощью алгоритма по показателям прогестерона в сыворотке венозной крови, гликоделина в сыворотке менструальной крови, индексов резистентности в артериальном русле матки и эндометрия, гистоморфологической структуре эндометрия у женщин с дисфункцией гипоталамуса можно диагностировать нарушения функционального состояния эндометрия.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на IX региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2008); региональной научно-практической конференции акушеров-гинекологов, посвященной 10-летию кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздравсоцразвития России (Благовещенск, 2008); VII Российско-китайском медицинском форуме «Медико-биологические основы лекарственной терапии в традиционной восточной и современной медицине» (Благовещенск, 2009); региональном обществе акушеров-гинекологов Амурской области (Благовещенск, 2009, 2010, 2011); VIII русско-китайском фармацевтическом форуме «Современные проблемы нанофармакологии» (Благовещенск, 2011); дальневосточном научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Благовещенск, 2012).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах компьютерного текста, состоит из

введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 158 источников на русском языке и 98 на иностранном языке. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 2 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных задач было обследовано 106 женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса (основная группа) и 30 женщин без эндокринной патологии (контрольная группа).

В зависимости от степени выраженности ожирения (показатель ИМТ) в основной группе выделены следующие подгруппы: 30 женщин с ИМТ 25,0 – 29,9 кг\м² (1-ая подгруппа), 30 – с ИМТ 30,0 – 34,9 кг\м² (2-я подгруппа), 30 – ИМТ 35,0 – 39,9 кг\м² (3-я подгруппа) и 16 –ИМТ 40,0 кг\м² и более (4-я подгруппа).

Критериями исключения пациенток в исследуемые группы явились: наличие инфекции передаваемых половым путем и хронического эндометрита.

В анамнезе уточняли наследственную предрасположенность к ожирению, гипертонической болезни, сахарному диабету в родословной по линии матери и отца. Выясняли перенесенные в детстве инфекционные заболевания и сопутствующую экстрагенитальную патологию, возраст наступления менархе и характер ее становления, нарушение менструальной функции, перенесенные гинекологические заболевания в анамнезе. Уделяли внимание наличию гинекологических заболеваний в пубертатном периоде, стрессов, инфекций, травм, особенностям течения беременностей, родов, количеству выкидышей, абортот и их взаимосвязь со временем возникновения избыточной массы тела или ожирения. Оценивалось общее состояние пациенток: состояние и цвет кожного покрова; наличие стрий; развитие подкожно-жировой клетчатки; форма живота; масса тела; рост; ИМТ; ОТ/ОБ; частота сердечных сокращений, артериальное давление.

Для оценки степени ожирения вычислялся ИМТ по формуле (G. Brey, 1978):
ИМТ = масса тела, кг / рост²

Характер распределения жировой ткани определялся путем подсчета соотношения объема талии (ОТ) к объему бедер (ОБ). Индекс ОТ/ОБ > 0,85 свидетельствовал об андроидном типе ожирения.

Диагностика гирсутизма проводилась по шкале, разработанной D.Ferriman, G.Galwey в 1961 году, по бальной системе в 11 андрогензависимых областях.

Гинекологический статус изучали при осмотре наружных половых органов. При влагалищно-абдоминальном исследовании уточняли расположение матки в малом тазу, ее форму, наличие объемных образований и болезненность в области придатков.

Содержание глюкозы в сыворотке капиллярной крови у всех женщин определяли натощак после 12-ти часового голодания ферментативным глюкозооксидазным методом с окислением ортотолуидина. Пероральный тест толерантности к глюкозе включал определение глюкозы в капиллярной крови натощак и через 120 минут после нагрузки глюкозой в количестве 75 г.

Исследование липидного спектра крови проводилось в сыворотке венозной крови натощак после 12-ти часового голодания. Холестерин (ХС) определяли в сыворотке крови ферментативным колориметрическим методом CHOD-PAP, триглицериды (ТГ) – ферментативным колориметрическим методом GRO-PAP. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) определяли в сыворотке крови натощак методом с осаждением фосфорно-вольфрамовой кислотой и магнием хлористым, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Friedwald: $ЛПНП = ХС - ЛПВП - (ТГ \times 0,45)$.

Содержание иммунореактивного инсулина исследовали в сыворотке крови натощак после 12-ти часового голодания неконкурентным методом ИФА с использованием тест-набора Monobind Insulin (США) с моноклональными биотинилированными антителами, конъюгированными со стрептавидином.

Достоверным критерием наличия инсулинорезистентности являлся индекс НОМА выше 2,5. Индекс НОМА = глюкоза (натощак) x инсулин (натощак) / 22,5.

Содержание гликоделина в сыворотке менструальной крови определяли методом ИФА с использованием тест-набора GLICODELIN-ELISA .

Содержание пролактина, ФСГ, ЛГ, прогестерона, эстрадиола, дигидроэпиандростерона, 17-оксипрогестерона, тестостерона, кортизола определяли в венозной крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем для определения концентрации гормонов в крови.

Ультразвуковую эхографию с цветным доплеровским картированием проводили на аппарате «Portable isinear ultrasound scanner MFD с доплерометрической приставкой SIM 5000 Plus» (Япония) с использованием трансабдоминальных конвексных датчиков с частотой 3,5 МГц и трансвагинальных внутриполостных конвексных датчиков с частотой 7 МГц.

Гистероскопию проводили с помощью оборудования и инструментария фирмы «Stryker» (США).

Гистоморфологическое исследование эндометрия проводилось по общепринятой методике. Микроскопия осуществлялась на микроскопе Microphot-FXA (фирмы Nikon, Япония).

Математическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel и пакета статистических программ «Statistica 6.0».

Оценку статистической значимости различий при исследовании количественных показателей, проводили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Значимость различий относительных показателей оценивали при помощи непараметрического критерия Пирсона χ^2 с поправкой на непрерывность. Значение полученного критерия χ^2 сравнивалось с граничными значениями 3,84 для 5% вероятности, 6,63 для 1% вероятности и 10,8 для 0,1% вероятности нуль-гипотезы. При непараметрическом распределении данных определение значимых различий между двумя независимыми выборками при частоте встречаемости признака от 5 до 10 проводилось по U-критерию Манна – Уитни. При частоте встречаемости признака 5 и менее для сравнения данных использовался точный критерий Фишера. При анализе меры зависимости между показателями использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Линейный коэффициент корреляции (r) оценивали: $r=1$ – зависимость очень сильная; $r>0,7$ – хорошая мера зависимости;

$r > (0,4-0,7)$ – средняя мера зависимости; $r > (0,05-0,4)$ – низкая мера зависимости; $r < 0,05$ – зависимость отсутствует. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток основной группы составил $28,14 \pm 0,93$ года, контрольной – $25,77 \pm 0,91$ года ($p < 0,05$).

Наследственный анамнез у пациенток с дисфункцией гипоталамуса по материнской линии отягощен ожирением в 67,7%, артериальной гипертензией в 45,6%, ишемической болезнью сердца в 20,0%, сахарным диабетом в 16,6%, варикозной болезнью вен нижних конечностей в 10 % случаев; по отцовской – в 24,4%; 25,5%; 5,5%; 15,5% и в 13,3% случаев, соответственно.

У женщин с дисфункцией гипоталамуса частота экстрагенитальных заболеваний составила 1,7 на 1 пациентку. Выявлен осложненный инфекционный анамнез в детском (корь, ветряная оспа) и в пубертатном периодах (хронический тонзиллит в 37,7%, хронический пиелонефрит и бронхит в 26,5% случаев).

В репродуктивном возрасте у обследуемых нами женщин в структуре экстрагенитальных заболеваний преобладали гипертоническая болезнь (63,2%) и эндемический зоб (21,7%).

Средний возраст наступления менархе у женщин с дисфункцией гипоталамуса составил $12,47 \pm 0,21$ года, без эндокринной патологии – $13,18 \pm 0,21$ года ($p < 0,05$). У 64,1% пациенток менструальный цикл с начала менархе не установился, у 35,9% ритм менструации стал регулярный в течение двух лет.

Все обследованные женщины с дисфункцией гипоталамуса в анамнезе отмечали нарушение менструальной функции, наиболее часто олигоменорею и дисфункциональные маточные кровотечения, в каждом втором случае их сочетание. У 18,7% пациенток с ожирением III степени была аменорея.

В группе женщин с дисфункцией гипоталамуса у 91,5% диагностировано бесплодие, у 37,7% ретенционные кисты яичников, у 41,5% патология эндометрия и у 10,3% лейомиома матки.

Исследование содержания гормонов гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системы нами проведено в связи с многофакторностью причин дисфункции гипоталамуса для уточнения этиологического фактора бесплодия, в связи с нарушением менструальной функции у 68 (64,1%) и невынашиванием беременности в анамнезе у 30 (71,4%) из 42 женщин, имеющих в анамнезе беременность. У женщин с избыточной массой тела отмечалась нормогонадная функция гипофиза. Содержание эстрадиола и прогестерона в фолликулиновую фазу менструального цикла достоверно не отличалось от контрольной группы и было в пределах нормальных значений. В фазу секреции отмечалось снижение прогестерона по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), что свидетельствует о недостаточности лютеиновой фазы, которая диагностирована у 78 (73,6%) женщин. Содержание эстрадиола в сыворотке крови у женщин основной группы в лютеиновую фазу менструального цикла ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Наиболее низкое его содержание в сыворотке крови отмечено у женщин с ожирением II и III степени по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

У женщин с ожирением II и III степени в фолликулиновую фазу менструального цикла при уменьшении ФСГ увеличивалось ЛГ, соотношение ЛГ/ФСГ было выше 2,5, что является одним из признаков вторичных поликистозных яичников. В лютеиновую фазу менструального цикла аналогичная закономерность сохранялась.

В нашем исследовании у женщин с дисфункцией гипоталамуса содержание тестостерона в 2 раза превышало содержание такового у женщин без эндокринной патологии ($p < 0,001$), наиболее высокое ($5,50 \pm 0,14$ нмоль/л) у женщин с ожирением III степени. Следует отметить, что гиперандрогения у женщин с ожирением II и III степени имела сочетанный характер с преобладанием яичникового генеза.

У женщин с дисфункцией гипоталамуса содержание тощаковой глюкозы крови повышалось соответственно ИМТ. Содержание иммунореактивного инсулина в сыворотке крови превышало контрольные значения, наиболее высокое отмечалось у женщин с ожирением III степени, что свидетельствовало о гиперинсулинемии.

У пациенток контрольной группы индекс НОМА составил $1,10 \pm 0,52$, с дисфункцией гипоталамуса – $3,16 \pm 0,67$ ($p < 0,001$). Выявлено увеличение индекса НОМА соответственно нарастанию ИМТ, максимальное при ожирении III степени ($4,68 \pm 0,64$). У пациенток I подгруппы тела индекс НОМА был ниже порогового значения на фоне незначительной гиперинсулинемии ($9,62 \pm 0,47$ мкМЕд/мл), что, возможно, имело компенсаторный характер. Инсулинорезистентность выявлена у 58 (54,7%) женщин с дисфункцией гипоталамуса.

Первыми признаками развития дисфункции гипоталамуса у женщин с избыточной массой тела были гиперинсулинемия и увеличение содержания ЛПНП при нормальных значениях холестерина, ЛПВП, триглицеридов, глюкозы крови и отсутствии инсулинорезистентности (индекс НОМА 2,0). У женщин с ожирением I степени отмечались незначительные нарушения метаболизма ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов при выявленной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (индекс НОМА 2,52) и нормальных значениях содержания холестерина. У женщин с ожирением II и III степени отмечалось увеличение холестерина, ЛПНП, триглицеридов, глюкозы крови, снижение ЛПВП при сохраняющейся гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (индекс НОМА 3,47 и 4,68, соответственно).

У пациенток с дисфункцией гипоталамуса содержание гликоделина в сыворотке менструальной крови было в 2,7 раза ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Наибольшее снижение ($2,67 \pm 0,54$ нг/мл) отмечено при ожирении III степени ($p < 0,001$).

Прямая корреляционная взаимосвязь между значениями прогестерона в сыворотке крови и гликоделина в сыворотке менструальной крови у женщин с дисфункцией гипоталамуса ниже ($r = 0,688$; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой ($r = 0,705$; $p < 0,001$). Выявленная закономерность объясняется биологическим своеобразием эндометрия, обладающим способностью не только к циклическому обновлению почти всего клеточного состава, но и к определенному реагированию на изменения гормонального статуса на уровне всего организма.

Мы изучили корреляционные взаимоотношения между содержанием

гликоделина в сыворотке менструальной крови и индексом НОМА. В группе женщин с дисфункцией гипоталамуса между содержанием гликоделина и индексом НОМА выявлена обратная мера зависимости ($r=-0,710$; $p<0,001$). В контрольной группе женщин между изучаемыми показателями мера зависимости была сильнее ($r= -0,788$; $p<0,001$).

Инсулинорезистентность лежит не только в основе развития метаболического синдрома, но и тесно взаимосвязана с нарушением менструальной функции при этой патологии и имеет значение в нарушении функции репродуктивной системы (Подзолкова Н.М., 2009; Серов В.Н., 2006).

У 59 (55,7%) женщин основной группы с первичным бесплодием содержание гликоделина в сыворотке менструальной крови составило $12,07\pm 2,61$ нг/мл, что было ниже содержания его у женщин контрольной группы ($19,29\pm 1,23$ нг/мл; $p<0,001$). Этиологическими факторами первичного бесплодия у женщин с дисфункцией гипоталамуса является не только нарушение функции яичников, но и снижение белковообразующей функции эндометрия.

У 27 (25,5%) женщин с дисфункцией гипоталамуса и самопроизвольным выкидышем в анамнезе содержание гликоделина в сыворотке менструальной крови составило $5,12\pm 2,43$ нг/мл, что было в 2,4 раза ниже содержания гликоделина у женщин с первичным бесплодием. Возможно, что одной из причин самопроизвольного прерывания беременности является неполноценность предимплантационного состояния эндометрия и его рецепторного аппарата.

У 10 женщин с дисфункцией гипоталамуса, имеющих в анамнезе медицинский аборт, содержание гликоделина составило $7,46\pm 3,12$ нг/мл. Неблагоприятное влияние медицинского аборта на белковообразующую функцию эндометрия и его этиопатогенетическое значение в бесплодие указывают многие авторы (Балханов Ю.С., 2008; Chiu P.C. et al, 2007).

Из 106 обследуемых женщин с дисфункцией гипоталамуса у 64 (60,4%) мы изучили гистоморфологическую структуру эндометрия. У 43 (67,2%) женщин из 64 биопсийный материал получен на фоне олигоменореи, бесплодия и подозрении на патологию эндометрия при эхографическом исследовании, у 21 (32,8%) – с

бесплодием для установления этиологического фактора. У 20 (31,2%) из 64 женщин эндометрий соответствовал нормальному менструальному циклу, в фазе пролиферации у 13 (65,0%), в фазе секреции в 7 (35,0%) женщин. У 44 (68,8%) женщин выявлена патология эндометрия, в том числе: железистая гиперплазия у 35 (79,5%) и железистый полип у 9 (20,5%). Клинически это проявлялось олигоменореей, дисфункциональным маточным кровотечением и бесплодием.

Мы изучили содержание гликоделина в сыворотке менструальной крови у женщин с дисфункцией гипоталамуса: у 35 женщин с железистой гиперплазией эндометрия, полученные данные сопоставили с таковыми у 20 женщин с гистоморфологической структурой эндометрия соответствующей нормальному менструальному циклу. Содержание гликоделина составило $1,83 \pm 0,61$ нг/мл и $14,71 \pm 2,21$ нг/мл ($p < 0,001$), соответственно.

При нарушении менструального цикла при патологии эндометрия выявлено увеличение резистентности сосудов матки. Мы оценили результаты эхографических исследований и гемодинамики сосудов яичников и матки у женщин с дисфункцией гипоталамуса в зависимости от степени ожирения и взаимосвязь с содержанием гликоделина в менструальной крови, в сравнительном аспекте с таковыми у женщин без эндокринной патологии. Это позволило нам выявить закономерность значения гемодинамики в белковообразующей функции эндометрия при дисфункции гипоталамуса.

Размеры матки у женщин с дисфункцией гипоталамуса не отличались от пациенток контрольной группы. Толщина эндометрия в 1,5 раза меньше у женщин с дисфункцией гипоталамуса, чем у женщин без эндокринной патологии ($8,92 \pm 0,73$ мм и $12,14 \pm 0,27$ мм, соответственно). С увеличением ИМТ толщина эндометрия уменьшалась и при ожирении III степени составила $5,91 \pm 0,51$ мм. Полученные результаты мы объясняли проведенным исследованием эндометрия на фоне олигоменореи у 71% и вторичной аменореи у 7,5% женщин с хроническими ановуляторными менструальными циклами.

У женщин с дисфункцией гипоталамуса общий объем яичников больше ($11,01 \pm 0,53$ см³) по сравнению с контрольной группой ($6,07 \pm 0,44$ см³; $p < 0,001$).

Известно, что гормональная функция яичников определяется состоянием его фолликулярного аппарата. При достоверном увеличении количества фолликулов у женщин основной группы по сравнению с контрольной группой, средний размер фолликулов уменьшался соответственно ИМТ и был минимальным ($4,65 \pm 0,30$ мм) у женщин с ожирением III степени. Характерным явилось распределение фолликулов по периферии яичника. У 18 (16,9%) женщин основной группы обнаружено желтое тело, персистирующий фолликул отмечен в 14 (13,2%) случаях.

При изучении гемодинамики в правой и в левой яичниковых артериях у женщин с дисфункцией гипоталамуса показатели S/D и IR были выше относительно женщин без эндокринной патологии ($p < 0,05$). Максимальное снижение кровотока в яичниковых артериях выявлено у женщин с ожирением III степени. Снижение кровотока в яичниковых артериях при дисфункции гипоталамуса можно объяснить отсутствием овуляции или формированием неполноценного желтого тела (недостаточность лютеиновой фазы) и снижением содержания прогестерона в сыворотке крови.

Индексы резистентности в маточных артериях у женщин с дисфункцией гипоталамуса выше таковых в контрольной группе ($p < 0,05$). У женщин с избыточной массой тела S/D и IR в маточных артериях не отличался по сравнению с женщинами без эндокринной патологии ($p > 0,05$). У женщин с ожирением индексы резистентности в маточных артериях увеличивались по мере нарастания ИМТ ($p < 0,05$). В аркуатных и радиальных артериях матки у женщин основной группы S/D и IR увеличивались относительно контрольной группы. У женщин с избыточной массой тела они не отличались от контрольных значений ($p > 0,05$).

Возможность визуализации спиральных артерий, кровоснабжающих эндометрий, была ограничена его толщиной. Из 74 пациенток с дисфункцией гипоталамуса кровотоков в спиральных артериях удалось визуализировать у 41 (55,4%). В спиральных артериях значения S/D и IR выше, чем в контрольной группе и увеличивались соответственно степени ожирения ($p > 0,05$).

Мы изучили корреляционные взаимоотношения между содержанием гликоделина в менструальной крови и индексами резистентности в базальных и

спиральных артериях матки при дисфункции гипоталамуса и в контрольной группе для оценки значения гемодинамических нарушений в белковообразующей функции эндометрия (рис. 1).

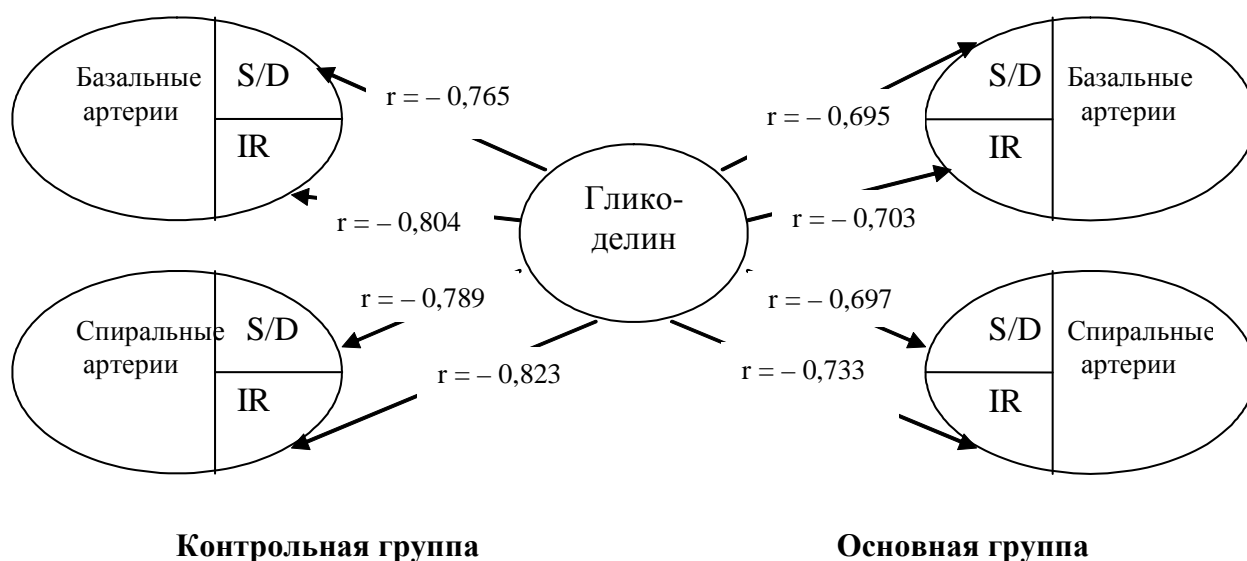


Рисунок 1 – корреляция содержания гликоделина в менструальной крови с содержанием прогестерона в венозной крови и показателями кривых скоростей кровотока спиральных и базальных артерий у женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса и без эндокринной патологии.

При увеличении индексов резистентности в базальных и спиральных артериях у женщин с дисфункцией гипоталамуса установлена обратная корреляционная мера зависимости, которая одинаково значима в базальных и спиральных артериях. В контрольной группе обратная мера зависимости между изучаемыми показателями более сильная.

Мы изучили корреляционные взаимоотношения между индексом НОМА и IR в спиральных артериях матки для оценки значения инсулинорезистентности в нарушении белковообразующей функции эндометрия.

В основной группе выявлена сильная обратная корреляционная мера зависимости ($r = -0,711$; $p < 0,001$), в контрольной группе она более сильная ($r = -0,861$; $p < 0,001$). В подгруппах наиболее сильная мера зависимости отмечена у женщин с ожирением III степени ($r = -0,781$; $p < 0,001$), у женщин с избыточной массой тела она слабее ($r = -0,746$; $p < 0,001$).

Таким образом, содержание гликоделина в менструальной крови у женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса является одним из показателей, характеризующих белковообразующую функцию эндометрия, которая взаимосвязана с содержанием прогестерона в сыворотке крови, инсулинорезистентностью, состоянием гемодинамики в сосудах артериального русла матки и гистоморфологической структурой эндометрия. По содержанию гликоделина в менструальной крови у женщин с дисфункцией гипоталамуса можно диагностировать нарушение белковообразующей функции эндометрия и прогнозировать репродуктивную функцию. В основной группе выявлена сильная обратная корреляционная мера зависимости ($r=-0,711$; $p<0,001$), в контрольной группе она более сильная ($r = -0,861$; $p<0,001$). В подгруппах наиболее сильная мера зависимости отмечена у женщин с ожирением III степени ($r =-0,781$; $p<0,001$), у женщин с избыточной массой тела она слабее ($r =-0,746$ $p<0,001$).

ВЫВОДЫ

1. Анамнез женщин с дисфункцией гипоталамуса отягощен у 32% пациенток сахарным диабетом. Из соматических заболеваний преобладают гипертоническая болезнь, хронический тонзиллит, эндемический зоб, гинекологических – нарушение менструальной функции, бесплодие, кисты яичников и патология эндометрия, частота их возрастает с увеличением степени ожирения. Самопроизвольные и несостоявшиеся выкидыши в анамнезе у 71,4%.
2. У женщин с дисфункцией гипоталамуса содержание ФСГ в сыворотке крови ниже, ЛГ и соотношения ФСГ/ЛГ выше по сравнению с женщинами без эндокринной патологии, содержание ПРЛ – в пределах контрольных значений. Содержание эстрадиола и прогестерона в фолликулиновую и лютеиновую фазы менструального цикла ниже, 17 – ОНП, тестостерона и ДЭАС выше контрольных значений, что клинически проявляется ановуляцией и гипофункцией желтого тела.
3. Содержание глюкозы и иммунореактивного инсулина в сыворотке крови

женщин с дисфункцией гипоталамуса выше контрольных значений, у 54,7% выявлена инсулинорезистентность. Содержание холестерина, триглицеридов, ЛПНП в сыворотке крови более высокое, ЛПВП низкое по сравнению с женщинами без эндокринной патологии.

4. У женщин с дисфункцией гипоталамуса содержание гликоделина в менструальной крови уменьшается пропорционально степени ожирения, достоверно ниже при инсулинорезистентности, железистой гиперплазии эндометрия и самопроизвольном выкидыше в анамнезе. Между содержанием гликоделина в менструальной крови и прогестерона в сыворотке венозной крови установлена прямая, а между содержанием гликоделина в менструальной крови и индексом НОМА обратная корреляционная мера зависимости.
5. При эхографическом исследовании у женщин с дисфункцией гипоталамуса отмечается увеличение общего объема яичников, количества антральных фолликулов и уменьшение толщины эндометрия. При уменьшении калибра сосудов артериального русла матки индексы резистентности снижаются, но остаются выше, чем у женщин без эндокринной патологии. Между индексами резистентности в базальных и спиральных артериях матки и содержанием гликоделина в сыворотке менструальной крови установлена обратная мера зависимости, наиболее сильная при ожирении II и III степени.
6. По содержанию гликоделина в менструальной крови у женщин с дисфункцией гипоталамуса можно диагностировать нарушения белковообразующей функции эндометрия и прогнозировать репродуктивную функцию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса необходимо изучить анамнез с акцентом на наследственность, характер становления менструальной функции, неблагоприятные репродуктивные исходы. Провести клиническое обследование, включающее ИМТ, для оценки степени ожирения.

2. Провести гормональные исследования (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон, 17–ОНП, тестостерон, кортизол, ДЭАС) для диагностики дисфункции гипоталамуса и уточнения этиологического фактора бесплодия.
3. Провести биохимические исследования сыворотки крови (глюкоза, холестерин, триглицериды, ЛПВП и ЛПНП) и оценить их результаты.
4. Исследовать содержание гликоделина в сыворотке менструальной крови, как одного из маркеров функционального состояния эндометрия.
5. Провести ультразвуковое исследование на 21 – 22 день менструального цикла для визуализации овуляции, наличия желтого тела и соответствия эндометрия секреторной фазе менструального цикла. Провести доплерографическое исследование кровотока в сосудах артериального русла матки и яичников.
6. У женщин с бесплодием и с подозрением на патологию эндометрия по ультразвуковой эхографии необходимо провести гистероскопию с диагностическим выскабливанием эндометрия и гистоморфологическим исследованием биопсийного материала.

Предложенный алгоритм позволяет диагностировать функциональное состояние эндометрия и определить тактику ведения женщин с дисфункцией гипоталамуса и прогнозировать репродуктивную функцию при данной патологии.

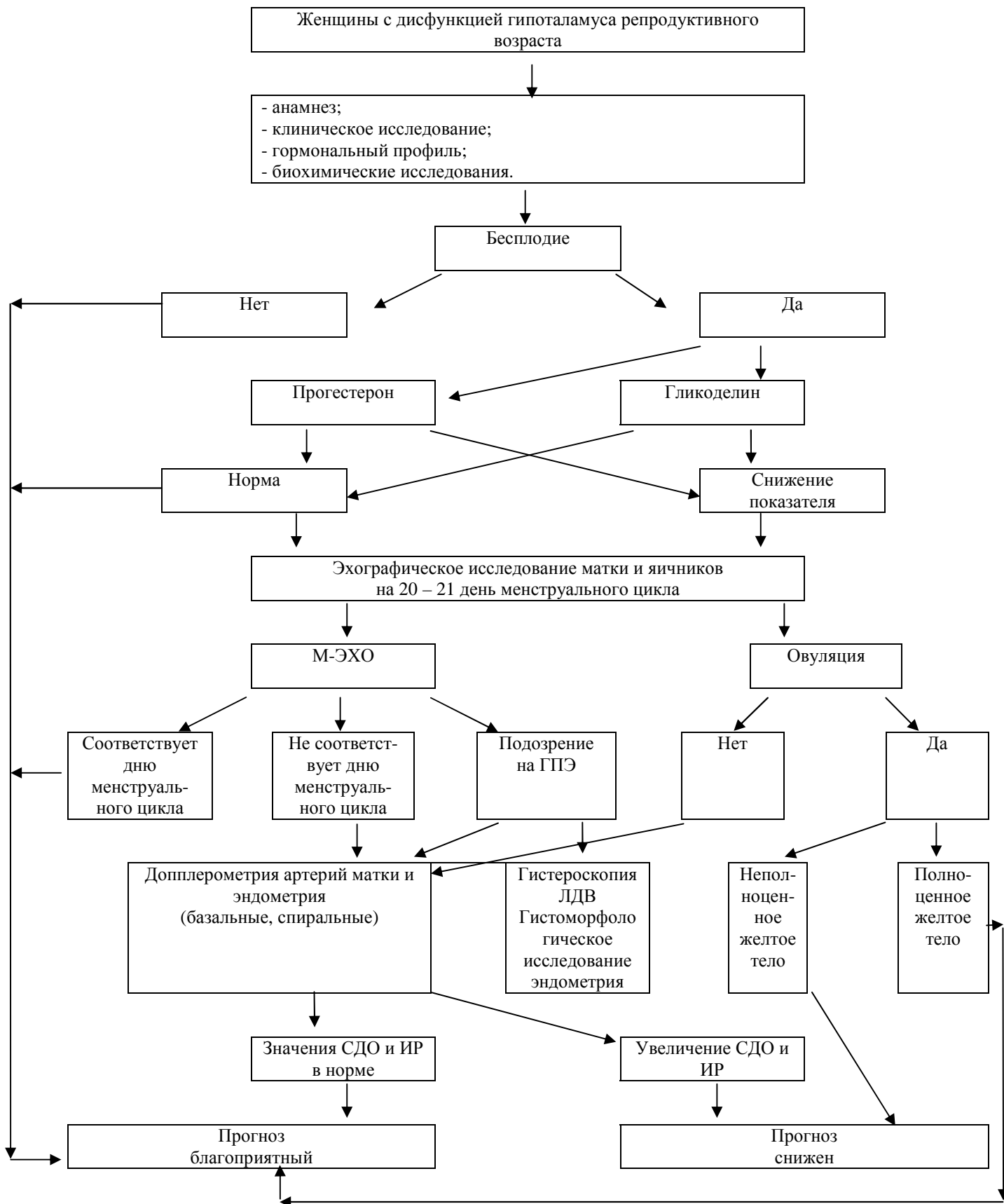


Рис. 7 Алгоритм диагностики функционального состояния эндометрия и тактики ведения женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Жуковец, И.В. Функциональное состояние эндометрия у женщин с дисфункцией гипоталамуса / И.В. Жуковец, Е.Я. Конеева // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2011. – №6. – С. 147-152.**
- 2. Жуковец, И.В. Этиология и патогенез дисфункции гипоталамуса: современный взгляд на проблему (обзор литературы) / И.В. Жуковец, Т.С. Быстрицкая, Е.Я. Конеева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – №42. – С. 96-99.**
- 3. Конеева, Е.Я. Использование ультразвукового исследования и доплерометрии для оценки состояния эндометрия у женщин с нейрообменноэндокринным синдромом / Е.Я. Конеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – №5. – С. 93.**
4. Конеева, Е.Я. Функциональное состояние эндометрия у женщин с нейрообменноэндокринным синдромом / И.В. Жуковец, Е.Я. Конеева // Материалы IV международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2010. – С. 258-259.
5. Жуковец, И.В. Роль гистерорезектоскопии в диагностике и лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин с нейрообменноэндокринным синдромом в репродуктивном возрасте / И.В. Жуковец, Е.Я. Конеева, Т.Ф. Шешера // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2010. – С. 178-179.
6. Жуковец, И.В. Коррекция репродуктивных нарушений у женщин с нейрообменно-эндокринным синдромом / И.В. Жуковец, Т.С. Быстрицкая, Е.Я. Конеева // Сборник материалов I Дальневосточного симпозиума «Проблемы перинатальной медицины». – Хабаровск, 2009. – С. 80-84
- 7. Жуковец, И.В. Гормональный профиль у женщин с нейроэндокринно-обменным синдромом в первом триместре беременности / И.В. Жуковец, О.В. Галко, Е.Я. Конеева // Проблемы репродукции. – 2008. – С. 68.**
8. Koneeva, E.Y. State of endometrium among women with neurometathetical

endocrine syndrome / Koneeva E.Y. // The 2 China, Japan and Korea International Conference for TCM and the 7 Sino – Russia Biomedical Forum. – Harbin China, 2010. – С. 159-161.

9. Zhukovec, I.V. Character of passage of hypothalamic syndrome of puberty among girls with normal mass of body / I.V. Zhukovec, E.Y. Koneeva, O.V. Galko, Putinceva O.G // The 6th Russia and China Pharmaceutical Forum. – Blagoveshensk – 2009. – С. 213-215.
10. Putinceva, O.G Vegetative features of pregnant women with chronic obstructive diseases of lungs / O.G. Putinceva, Zhukovec I.V., E.Y. Koneeva// The 4th Russia and China Pharmaceutical Forum. – Blagoveshensk. – 2007. – С. 87-88.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ИМТ – индекс массы тела

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛДВ – лечебно-диагностическое выскабливание

ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ОТ/ОБ – соотношение объема талии к объему бедер

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

КОНЕЕВА

Елена Яковлевна

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук