

УДК 618.177-02:[576.853+576.858]

© С. С. Фролов, М. Ю. Бусурин, А. В. Чайка, 2012.

## РОЛЬ АНТИЭСТРОГЕНОВ В ОЦЕНКЕ «УЯЗВИМОСТИ» ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ЯИЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ

С. С. Фролов, М. Ю. Бусурин, А. В. Чайка

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи (директор – профессор А. В. Чайка), Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк.*

### ROLE OF ANTIESTROGENS IN EVALUATION OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-OVARIAN SYSTEM DAMAGE

S. S. Frolov, M. J. Busurin, A. V. Chaika

#### SUMMARY

Under our supervision there were 38 women aged from 26 to 34 years with duration of infertility  $3,84 \pm 1,20$  years, and excluded, or eliminated tubo-peritoneal factor. Stimulation of ovulation by clomifene held at a dose of 50 mg/day from 5-th to 9-th day of cycle. At 15,7% of patients during therapy side effects reported by the organ of vision – persons with hypogonadotropic states and hypercortisolism with normal basal levels of estradiol.

### РОЛЬ АНТИЕСТРОГЕНІВ В ОЦІНЦІ «ВРАЗЛИВОСТІ» ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ЯЄЧНИКОВОЇ СИСТЕМИ

С. С. Фролов, М. Ю. Бусурин, А. В. Чайка

#### РЕЗЮМЕ

Під нашим спостереженням знаходилися 38 жінок у віці від 26 до 34 років з тривалістю безпліддя  $3,84 \pm 1,20$  років і виключеним або усуненим трубно-перитонеальним чинником. Проведена стимуляція овуляції кломіфеном в дозі 50 мг/добу з 5-го по 9-й день циклу. 15,7% пацієнток в ході терапії відзначали побічні явища з боку органу зору – особи з гіпогонадотропними станами і гіперкортицизмом при нормальному базальному рівні естрадіолу.

**Ключевые слова:** бесплодие, кломифен, орган зрения.

Около 70 стран мира объединили под эгидой ВОЗ свои усилия для разработки вопросов, связанных с репродуктологией. Это произошло после того, как было установлено, что частота бесплодных браков у различных этнических групп колеблется в широких пределах – от 3,0 до 23,0% и имеет тенденцию к увеличению. Женское бесплодие, связанное с расстройствами овуляции, составляет 40,0% всех этих случаев.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 38 женщин в возрасте от 26 до 34 лет с длительностью бесплодия  $3,84 \pm 1,2$  лет. Трубно-перитонеальный фактор бесплодия исключали путем оценки проходимости маточных труб методом гистеросальпингографии (ГСГ) на 7-11 день менструального цикла водорастворимым контрастом (верографин) или лапароскопией, производимой в эти же сроки. В исследование включены только лица с проходимыми маточными трубами и исключенным или устраненным перитонеальным фактором. Из исследования исключены лица с трубным фактором бесплодия и персистирующей урогенитальной инфекцией. Возраст менархе не отличался от среднего в популяции и составлял  $13,4 \pm 1,2$  лет. У 47,0% пациенток период становления менструальной

функции характеризовался неустойчивостью цикла в первые 6-12 месяцев менархе, и к 15-ти годам все пациентки имели четкий регулярный ритм месячных в пределах 25-34 дня (средний цикл –  $28,3 \pm 1,6$  дня). Из перенесенных заболеваний в анамнезе наиболее часто встречались частые ОРВИ, ангина, ветряная оспа, корь. У 5 пациенток в прошлом были аппендэктомии, у 6 – тонзилэктомии.

Гормональные исследования проводили на 2 (3) день цикла – изучали базальный уровень эстрадиола, тестостерона, дегидроэпиандростендион-сульфата (ДГЭАс), кортизола, фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина, тиреотропного (ТТГ), Т4 (своб.) и прогестерона – на 21-23 день цикла. Уровень эстрадиола и ФСГ исследовали повторно на 11-13 день цикла или через 3 дня после применения кломифена.

Менструальный цикл считали овуляторным, если на 7-й день пика ЛГ прогестерон в сыворотке крови составлял более 20 нмоль/л, ановуляторным – если уровень прогестерона составлял менее 10 нмоль/л. Все промежуточные значения (более 10, но менее 20 нмоль/л) прогестерона крови считали проявлениями недостаточности лютеиновой фазы цикла.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) производили на 4-й день цикла с подсчетом антральных фолликулов и определением сагиттального размера матки и на 12-14 день цикла (фолликулометрия).

С целью стимуляции овуляции использовали клостильбегит – антиэстрогенный препарат нестероидной структуры. Пациенткам было предложено вести дневник самонаблюдений – измерение базальной температуры, фиксацию результатов мочевых тестов на овуляцию и развитие возможных побочных реакций – тошноты, рвоты, вазомоторных реакций, ощущения прилива крови к лицу, нарушения зрения (снижение остроты зрения, вспышки, в т.ч. нарушение восприятия света, двоение, раз-

мытость контуров, светобоязнь), боли в тазовых органах и в животе, уплотнения молочных желез, сухости влагалища.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным гормональных исследований, у 60,5% пациенток исследуемый цикл был ановуляторным, у 39,5% – недостаточность лютеиновой фазы.

Результаты гормональных исследований на 2 (3) день цикла выявили функциональную гиперпролактинемия у 5 пациенток, надпочечниковую гиперандрогению – у 8 пациенток, гиперкортицизм – у 6, латентную гиперандрогению – у 6 пациенток, лабораторные признаки легкого гипотиреоза – у 4-х больных. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Уровень базального и стимулированного эстрадиола и ФСГ

Группы	E2, базальный	E2, стимуляц.	ФСГ базальный	ФСГ стимуляц.	Внеосевые стигмы
А	112,4-178,7 пмоль/л	242,3-326,9 пмоль/л	4,1-6,2 МЕ/л	12,7-14,8 МЕ/л	Надпочечниковая гиперандрогения
В	74,2-102,6 пмоль/л	186,2-318,4 пмоль/л	2,8-3,6 МЕ/л	8,3-10,6 МЕ/л	Гиперкортицизм
С	162,3-224,8 пмоль/л	243,2-356,7	5,8-8,9 МЕ/л	10,6-12,4 МЕ/л	Гиперандрогения яичниковая
Д	122,6-158,4 пмоль/л	568,3-788,3 пмоль/л	5,3-8,7 МЕ/л	15,4-22,6 МЕ/л	Гиперпролактинемия, Гипотиреоз

Всем этим больным (76,3%) в последующем была назначена соответствующая терапия, а на первом этапе – проведена стимуляция овуляции кломифеном в дозе 50 мг/сут. с 5-го по 9-й день цикла с целью изучения возможных повреждений прямых и обратных связей в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Изучали прирост уровня эстрадиола и концентрации ФСГ в сравнении с базальным уровнем этих гормонов. При изучении побочных реакций при проведении пробы с клостильбегитом нарушение зрения наблюдалось у 15,7% – только в группе пациенток с гипогонадотропной ановуляцией и сопутствующим гиперкортицизмом (группа В). Пациентки отмечали снижение остроты зрения, «цветные» вспышки, двоение, размытость контуров близко рассматриваемых предметов. Эти пациентки в дальнейшем стали объектом пристального изучения их ретино-гипоталамической функциональной системы (РГФС). Специфическим раздражителем РГФС, в отличие от зрительной (сетчатка – зрительные центры в коре головного мозга) системы, являются неподвижные относительно сетчатки глаза стабилизированные оптические стимулы (СОС). При воздействии этими стимулами на ретинорефлексогенные зоны, обнаруженные в парамакулярных отделах сетчатки, у человека возникают различные незрительные ретино-рефлекторные реакции [1].

Проба с кломифеном является первым шагом в лечении расстройств овуляции (ESHRE, 2010). Однако эту пробу можно рассматривать с позиций провокационной в оценке «уязвимости» гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. У лиц со слабой центральной регуляцией репродуктивной системы антиэстрогенный эффект кломифена может иметь место даже при минимальной начальной дозе препарата (50 мг/сут.), удерживаться спустя 7 дней после последнего приема. Нередки побочные явления со стороны органа зрения – снижение остроты зрения, «цветные» вспышки, двоение, размытость контуров близко рассматриваемых предметов. Орган зрения – часть мозга. Восприятие образов – сложный процесс, включающий лимбическую систему, гипоталамус и надгипоталамические структуры. В гипоталамусе есть рецепторы к эстрогенам, которые модулируют восприятие внешнего мира, формируют поведение, когнитивные функции и т.д. Блокада эстрогеновых рецепторов в центральной нервной системе и периферические антиэстрогенные эффекты кломифена у таких пациентов приводят к «неуправляемому» циклу, следствием чего является ановуляция. Усугубляет эту ситуацию гиперкортицизм, обусловленный целой гаммой причин – стресс, переутомление, нарушения образа жизни и питания, режима сна, вредные привычки и др.

## ВЫВОДЫ

1. Побочные явления со стороны органа зрения имеют место у 15,7% пациенток с гипогонадотропными состояниями и гиперкортицизмом и нормальным базальным уровнем эстрадиола.
2. Проба с кломифеном является провокационной в оценке «уязвимости» гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.
3. Персистенция побочных явлений со стороны органа зрения более 7 суток после отмены кломифена предполагает формирование ановуляторного цикла и часто свидетельствует о сопутствующем гиперкортицизме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Казаков В. Н. Медицина пограничных состояний: междисциплинарный подход и ретино-гипоталамическая функциональная система / В. Н. Казаков, В. Я. Уманский, Ю. Е. Лях [и др.] // Донбас-2020: наука і техніка – виробництву : матеріали II науково-практичної конференції, 03-04 лютого 2004 р., Донецьк, Україна / Донецький нац. техніч. університет. – Донецьк : ДОДА, 2004. – С. 153–157.
2. Назаренко Т. А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы / Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишиева. – МЕДпресс-информ, 2010. – 208 с.