

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы.

Необходимость увеличения объема и качества мер профилактики нарушений репродуктивного здоровья населения отражена в концепции охраны репродуктивного здоровья населения России на период 2000 - 2004 г.г. (Серов В.Н., Фролова О.Г., Гаврилова Л.В. и др. , 1999). Среди причин репродуктивных нарушений существенное место занимают гипоталамические синдромы (ГС), которые развиваются преимущественно у лиц подросткового (гипоталамический синдром периода полового созревания - ГСПП) и репродуктивного возраста (нейрообменноэндокринный синдром) (Серов В.Н. с соавт. , 1984, 1995; Терещенко И.В., 1996).

Рост частоты ГСПП в Восточно - Сибирском регионе (Лысак Л.И., 1997) отражает общие тенденции (Коколина В.Ф. с соавт.,1996), обуславливает увеличение нарушений процессов становления репродуктивной системы у девушек и нейро-эндокринной формы гипоталамического синдрома у женщин в репродуктивном возрасте.

Социальная значимость этой патологии определяется молодым возрастом больных и быстро прогрессирующим характером заболевания, которое проявляется многочисленными клиническими симптомами и выраженными метаболическими нарушениями. Известно, что гипоталамические синдромы сопровождаются снижением или утратой трудоспособности. У лиц детородного возраста с гипоталамическим синдромом часто развивается вторичный поликистоз яичников (ПКЯ) и эндокринное бесплодие (Серов В.Н., 1995; Кузнецова И.В., Стрижаков А.Н., 1996; Гилязутдинова З.Ш., Гилязутдинов И.А., 1998).

При наступлении беременности у больных с гипоталамическим синдромом на всем ее протяжении и в родах возникают различные осложнения (Артымук Н.В., Ушакова Г.А., 1999, Попов А.Д., 2000), поэтому своевременная коррекция гормонально-метаболических нарушений при ГС может рассматриваться как существенный резерв для снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений.

В работах Серова В.Н. (1978,1984,1985,1995), Рубченко Т.И. (1988), Тумилович Л.Г. (1990), Славнова В.Н. с соавт. (1991), Терещенко И.В. (1991,1993), Карабахцян Р.Г. (1993), Фанченко Н.Д. ( 1996), Сметник В.П. (1997), Tanaka K. et all. ( 1997) ; Clement K. et all. (1998) и других авторов показан характер гормональных нарушений при гипоталамическом синдроме пубертатного периода и особенности гормональной регуляции у женщин с гипоталамическим синдромом и репродуктивными нарушениями. Поскольку все гормоны обладают в той или иной степени иммунорегуляторными свойствами, при многих эндокринных заболеваниях наблюдаются иммунологические нарушения (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990). При нейро-эндокринной форме гипоталамического синдрома нарушения иммунитета особенно актуальны, так как подавляющее число таких больных страдают хронически протекающими инфекциями. В то же время изучению иммунитета у женщин ГС посвящены лишь единичные исследования (Н.В.Молчанова, Б.А.Бахметьев, Е.А.Сандакова, 1997).

Универсальность изменений процессов свободнорадикального окисления липидов показана при многих патологических состояниях и адаптационно-приспособительных реакциях (Барабой В.А. с соавт., 1992, Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б., 2001). Исследованиями Л.И.Колесниковой с соавт. (1990, 1993, 1997, 2001) отмечена патогенетическая значимость изменений процессов свободнорадикального окисления липидов (СРО) в развитии различных осложнений беременности. Это позволило авторам разработать критерии ранней диагностики репродуктивных нарушений и обосновать применение антиоксидантов в их комплексной терапии. При бесплодии на фоне гипоталамо-гипофизарной дисфункции антиоксидантная недостаточность, по Ткаченко Л.В. (1999), регистрируется у 86% женщин. Однако до настоящего времени остается не изученной роль процессов СРО в патогенезе гипоталамического синдрома с репродуктивными нарушениями.

Важно подчеркнуть, что до сих пор диагностика гипоталамического синдрома основывается на оценке клинических симптомокомплексов и данных нейрофизиологического обследования больных (Вейн А.М., 2000). Остается актуальной разработка и введение в диагностический алгоритм гипоталамического синдрома дополнительных методов, основанных на комплексной оценке состояния основных регуляторных систем.

Актуальность проблемы гипоталамических синдромов у девушек и женщин определяется также тем, что известные методы лечения не всегда позволяют добиться стойкой коррекции гормонально-метаболических нарушений и стабильного снижения веса. Это объясняет необходимость разработки и внедрения новых, более совершенных, патогенетически обоснованных методов лечения больных гипоталамическим синдромом.

Таким образом, состояние проблемы диктует необходимость решения вопросов раннего выявления, патогенетической терапии и профилактики гипоталамического синдрома с репродуктивными нарушениями у девушек и молодых женщин.

На основании вышеизложенного **целью настоящего исследования явилось:**

**Изучить механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья при гипоталамическом синдроме и разработать эффективные методы прогнозирования, диагностики и лечения.**

В соответствии с поставленной целью были определены следующие **задачи исследования:**

1. Изучить распространенность гипоталамического синдрома и структуру нарушений функции репродуктивной системы у девушек и женщин с гипоталамическим синдромом.
2. Исследовать концентрации тропных гормонов гипофиза, половых стероидов и тиреоидных гормонов, показатели иммунитета, свободнорадикального окисления липидов и биоэлементный состав сыворотки крови у больных гипоталамическим синдромом с репродуктивными нарушениями.
3. Установить закономерности взаимодействия основных регуляторных систем в патогенезе гипоталамического синдрома с репродуктивными нарушениями.
4. Оценить значимость определения полиморфизма гипервариабельного локуса APOB 3`HVR, как генетического маркера гипоталамического синдрома.
5. Разработать математический метод доклинического прогнозирования развития гипоталамического синдрома с репродуктивными нарушениями у девушек и женщин.
6. Обосновать дополнительные критерии и разработать математический метод диагностики гипоталамического синдрома с репродуктивными нарушениями у девушек и женщин.
7. Разработать комплекс патогенетической терапии больных гипоталамическим синдромом с репродуктивными нарушениями и оценить его эффективность.

### **Научная новизна**

Впервые на основании эпидемиологического исследования получены данные о распространенности гипоталамического синдрома и структуре нарушений репродуктивной функции при гипоталамическом синдроме среди женщин и девушек г. Иркутска.

Впервые раскрыты механизмы нарушений взаимодействия основных регуляторных систем (гормональной, метаболической, иммунной) в патогенезе гипоталамического синдрома с репродуктивными нарушениями и оценена их прогностическая значимость.

Впервые установлено, что антиоксидантная недостаточность с повышением соотношения между малоновым диальдегидом и токоферолом является важным звеном патогенеза гипоталамического синдрома пубертатного периода у девушек. Доказано, что у женщин с гипоталамическим синдромом имеется тесная взаимосвязь между нарушениями

гонадотропной регуляции (снижением уровня фолликулостимулирующего гормона) и увеличением активности процессов свободнорадикального окисления липидов с повышением концентраций конечных продуктов СРО.

Впервые показаны возрастные отличия адаптационных реакций у больных гипоталамическим синдромом: повышение уровней пролактина и кортизола у женщин репродуктивного возраста имеет компенсаторно-приспособительный характер и ассоциировано с увеличением антиокислительной активности; у девушек с гипоталамическим синдромом гиперпролактинемия сопровождается снижением концентрации продуктов СРО только при дисфункции яичников.

Получены новые данные о том, что гиперпролактинемия, являясь одним из звеньев патогенеза ГС, наряду с этим обуславливает уменьшение объема поликистозно измененных яичников за счет уменьшения соотношения ЛГ/ФСГ, что может рассматриваться, как механизм адаптации. У женщин репродуктивного возраста с гипоталамическим синдромом показана важная иммунорегуляторная роль пролактина, выражающиеся в увеличении общего числа лимфоцитов, В-лимфоцитов и активности фагоцитоза при гиперпролактинемии.

Впервые показана связь изменений биоэлементного состава крови и активности антиоксидантных систем при гипоталамическом синдроме. Отмечено, что у женщин с гипоталамическим синдромом повышение уровня меди в сыворотке крови коррелирует с увеличением антиокислительной активности. У женщин с ГС выявлена связь биоэлементного состава крови и некоторых гормональных показателей: повышенный уровень меди в сыворотке крови сочетается со снижением концентраций лютеинизирующего гормона при поликистозе яичников.

Новыми являются полученные данные о роли сопутствующей тиреоидной патологии в формировании у больных ГС гиперпролактинемии, антиоксидантной недостаточности и нарушений иммунного ответа.

Впервые дана оценка прогностической значимости выявленного комплекса факторов риска развития гипоталамического синдрома с репродуктивными нарушениями и определена диагностическая значимость как клинических симптомов гипоталамического синдрома, так и гормонально-метаболических и иммунологических показателей с применением метода логистической регрессии.

Новыми являются данные о диагностической и прогностической значимости определения в качестве генетического маркера гипоталамического синдрома полиморфизма гипервариабельного локуса Apo B 3'NVR с числом tandemных повторов более 36.

**Теоретическая значимость работы:** на модели гипоталамического синдрома получены новые данные о нарушениях гормонально-метаболического, биоэлементного и иммунного статуса и изменениях взаимоотношений между основными регуляторными системами;

установлены закономерности и возрастные особенности взаимодействия изучаемых систем при различных вариантах репродуктивных нарушений;

предложены концептуальные схемы включения механизмов патогенеза и саногенеза при формировании гипоталамического синдрома с репродуктивными нарушениями.

**Практическая значимость работы:** выявлены факторы риска, клинические проявления, особенности репродуктивных нарушений у девушек и женщин с гипоталамическим синдромом и разработаны эффективные методы прогнозирования, диагностики и коррекции, способствующие сохранению репродуктивного здоровья.

Результаты исследования и вытекающие из них рекомендации внедрены в отделении репродуктивного здоровья детей и подростков клиники Института педиатрии и репродукции человека Научного центра медицинской экологии ВШНЦ СО РАМН, в гинекологических отделениях областной клинической больницы и городского центра

перинатологии, акушерства и гинекологии, в эндокринологическом отделении городской клинической больницы № 10 и женской консультации студенческой поликлиники г.Иркутска, а также используются в учебном процессе на кафедре эндокринологии Иркутского ГИДУВа.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Активация процессов свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантная недостаточность с повышением соотношения между малоновым диальдегидом и токоферолом является важным звеном патогенеза гипоталамического синдрома пубертатного периода у девушек. Увеличение содержания токоферола со снижением соотношений между продуктами СРО и токоферолом у женщин репродуктивного возраста представляет собой компенсаторно-приспособительную реакцию при развитии ГС.
2. Взаимодействие основных регуляторных систем у больных с ГС имеет характерные возрастные особенности, а также отличается в зависимости от варианта репродуктивных нарушений и имеет принципиальные различия в сравнении с таковым у здоровых лиц.
3. Применение математических методов оценки факторов риска (логистической регрессии) позволяет осуществлять доклиническое прогнозирование развития гипоталамического синдрома с репродуктивными нарушениями. Использование метода логистической регрессии для оценки клинико-лабораторных показателей и определение полиморфизма локуса АроВ 3`HVR обеспечивают эффективную диагностику гипоталамического синдрома с репродуктивными нарушениями.
4. Предложенный комплексный метод лечения с применением лечебного дозированного голодания с последующим внутривенным введением раствора гипохлорита натрия, полученного электрохимическим путем, обеспечивает коррекцию метаболических и иммунологических нарушений у больных ГС и создает условия для восстановления репродуктивной функции у 74% больных с ГС и бесплодием.

**Апробация работы.** Материалы диссертации представлены и обсуждены на Всесоюзной конференции «Электрохимические методы в медицине» (Дагомыс, 1991); конференциях «Актуальные вопросы клинической медицины» (Иркутск, 1992); «Актуальные проблемы клинической медицины» (Иркутск, 1994); «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Иркутск, 1995); «Новое в диагностике и лечении заболеваний человека» (Иркутск, 1996); на III Всероссийском съезде эндокринологов (Москва, 1996); на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии» (Пермь, 1997); на научной конференции, посвященной 75-летию со дня рождения проф. М.Г.Колпакова «Эндокринные механизмы регуляции функций в норме и патологии» (Новосибирск, 1997); на V Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 1998); на IV Международном Конгрессе по иммунореабилитации (Дагомыс, 1998); 7-м Конгрессе акушеров и гинекологов стран Балтийского моря (Санкт-Петербург, 1999); V Международном конгрессе «Иммунореабилитация и реабилитация в медицине» (Тенерифе, Испания, 1999); межрегиональной научно-практической конференции «Природные и преформированные физические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья» (Томск, 2000); VIII Европейском Конгрессе по детской и подростковой гинекологии (Прага, 2000), VIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2001), VII Международном конгрессе «Реабилитация в медицине и иммунореабилитация» (Нью-Йорк, США, 2001), III Российском форуме «Мать и дитя», на 18 сессии Общего собрания СО РАМН «Молекулярные механизмы патологии» (Новосибирск, 2001).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 47 печатных работ, из них одна монография «Основные патогенетические механизмы и методы коррекции

репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическими синдромами» (Новосибирск, 2001), один патент и пособие для врачей, утвержденное МЗ России.

**Объем и структура диссертации** Диссертация изложена на 260 листах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 43 рисунками и 25 таблицами. Библиографический указатель включает 300 источников, из них 226 отечественных и 74 зарубежных авторов.