

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЮЛЬ
АВГУСТ

1986

4

ТОМ
LXVII

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАССР
И СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ



ЗНАЧЕНИЕ БИОГЕННЫХ АМИНОВ
ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ
В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ¹

Заслуженный деятель науки ТАССР, проф. З. Ш. Гилязутдинова

В традиционный для Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина день мне выпала большая честь выступить перед его коллективом с актовой речью. Она основана на результатах научных работ сотрудников кафедры за 1981—1986 гг. преимущественно по изучению роли биогенных аминов и ряда гормонов (пролактина, гормонов коры надпочечников, паратиреоидного гормона и кальцитонина) в патогенезе некоторых нейроэндокринных заболеваний, встречающихся в акушерско-гинекологической практике.

Исследования проводили у беременных с эндокринной патологией, в анамнезе у которых были операции на яичниках по поводу склерокистоза; эндокринное бесплодие с гормональной стимуляцией овуляции и беременности; опухоли гипофиза, леченные различными методами (лучевая терапия и парлодел); гормонально-зависимая опухоль (миома матки); синдром склерокистоза яичников, лакторей и аменорея, нарушения менструальной и репродуктивной функций центрального генеза, климактерический синдром и гормонально-зависимая опухоль — предрак и рак тела матки.

Сведения об участии биогенных аминов в развитии нейроэндокринной патологии противоречивы и немногочисленны. Неизвестна их патогенетическая роль при предраке эндометрия и раке тела матки, при беременности с нейроэндокринной патологией или в сочетании с миомой матки как при нормальном ее течении, так и при угрозе ее прерывания. Нет данных о необходимости изучения биогенных аминов как показателя для обоснования патогенетической терапии. Наши исследования должны были восполнить недостающие в этом плане знания.

Работа Ф. Ф. Акперовой была посвящена рациональному ведению беременности и родов у женщин с нейроэндокринными нарушениями. Невынашивание беременности, связанное с нарушением нейроэндокринного гомеостаза, представляет собой важную социальную и медицинскую проблему, поскольку в 60—80% случаев является следствием этих расстройств. Поскольку фармакотерапия вызывает побочные эффекты, влияющие на плод, в настоящее время актуальны поиски немедикаментозных методов профилактики и лечения различных осложнений в период беременности. В связи с этим Ф. Ф. Акперовой впервые обоснована эффективность комплексной патогенетической терапии невынашивания беременности у 130 женщин с нейроэндокринной патологией с включением импульсных токов, в сочетании с ту-

¹ Актовая речь, произнесенная на заседании ученого совета Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина 22 апреля 1986 г.

риналом, витамином Е под контролем показателей серотонинового обмена. Такую терапию проводили до и после операции по поводу склерокистоза яичников, с индуцированной овуляцией и беременностью, после лечения синдрома лактореи и аменореи и др. Лечение контролировали определением базальной температуры, исследованием кольпоцитогаммы, состоянием серотонинового обмена, сократительной активности матки без угрозы и при явлениях прерывания беременности.

По увеличению концентрации серотонина и 5-оксиндолилуксусной кислоты (5-ОИУК), выявленному у этих беременных, можно было предположить их связь с самопроизвольным прерыванием беременности. Под влиянием лечения наблюдали нормализацию серотонинового обмена и одновременное улучшение клинической картины, а также данных гистерографических исследований. Нормализация серотонинового обмена, снижение функциональной активности матки свидетельствовали о благоприятном влиянии разработанной патогенетической терапии невынашивания беременности с сохранением ее у 84,2% женщин. Случаи самопроизвольных выкидышей и токсикозов второй половины беременности сократились до 11,4%, преждевременных родов — до 14%, слабости родовой деятельности — до 5,5%, внутриутробной гипоксии плода — до 8,7%.

Результаты исследования серотонинового обмена и клинические наблюдения Ф. Ф. Акперовой позволили раскрыть один из возможных механизмов прерывания беременности у женщин с нейроэндокринными нарушениями и обосновать механизм патогенетической терапии.

За последние годы увеличилось число первородящих женщин в возрасте 30—35 лет с миомой матки. С учетом возраста женщин, наличия опухоли матки и необходимости применения нелекарственных методов лечения невынашивания беременности мы поставили задачу разработать методику сохранения беременности при данной патологии. Для профилактики и лечения прерывания беременности И. М. Боголюбова использовала импульсные токи с помощью аппаратов «Электросон» и «ЛЭНАР». Их действие направлено прежде всего на восстановление функции ЦНС, нормализацию нейроэндокринного гомеостаза и функций симпатико-адреналовой системы. И. М. Боголюбова проводила также комплексное изучение серотонинового обмена (уровень серотонина в крови, экскреция 5-ОИУК), уровень серотонина в тканях матки и катехоламинов в моче (адреналина и норадреналина) у беременных с миомой матки и при угрозе прерывания беременности. Для патогенетического обоснования эффективности импульсных токов у 68 беременных с миомой матки дополнительно к изучению биогенных аминов проведены исследования биоэлектрической активности мозга и сократительной деятельности матки. Сравнительный анализ течения беременности и родов был проведен у 185 беременных с миомой матки ретроспективно.

Анализ состояния серотонинового обмена у больных с миомой матки в критические сроки беременности и при угрозе ее прерывания показал, что во всех триместрах содержание серотонина было достоверно выше, чем в контроле, а экскреция 5-ОИУК повышалась. При угрозе выкидыша уровень серотонина возрастал, а экскреция 5-ОИУК снижалась, что свидетельствовало об уменьшении распада амина, возможности его накопления и депонирования в ткани матки. Под влиянием патогенетической терапии наблюдалась нормализация показателей серотонинового обмена.

Исследования уровня серотонина в ткани матки у беременных с миомой матки, выполненные совместно с И. М. Мазитовым, подтверждают предположения о накоплении серотонина по мере развития беременности в миометрии, децидуальной оболочке, миоматозных узлах. Накопление серотонина в миометрии ведет к повышению сократительной деятельности матки и может явиться одной из причин самопроизвольных выкидышей у беременных с миомой матки.

Параллельно с изучением динамики серотонина проводили исследования экскреции катехоламинов с учетом их участия в стрессовых реакциях организма, особенно при прерывании беременности. Экскреция катехоламинов была также различной и зависела от срока беременности. В третьем триместре экскреция катехоламинов снижалась за счет как адреналина, так и норадреналина, что свидетельствовало об угнетении функции симпатико-адреналовой системы. Эти изменения мы объясняем не только гормональными сдвигами в организме у беременных в третьем триместре, но и ростом опухоли (миомы). Кроме того, высокий уровень серотонина у больных с миомой матки оказывает, вероятно, угнетающее действие на синтез адреналина и норадреналина.

Под влиянием лечения с применением импульсных токов происходила норма-

лизация экскреции катехоламинов, ее показатели приближались к уровню их выделения при физиологически протекающей беременности. Следовательно, импульсные токи, воздействуя на подкорковые структуры головного мозга, приводят к повышению функционального состояния симпатико-адреналовой системы, оказывая заметно стимулирующий эффект на адреналовое звено, что способствует восстановлению динамического равновесия внутри данной системы.

Проведенная патогенетическая терапия привела к ослаблению угрозы прерывания беременности, увеличению числа своевременных родов до 95,6% (в контроле — 78,9%), сокращению частоты случаев преждевременных родов до 4,4% (в контроле — 18,9%), несвоевременного отхождения вод, слабости родовой деятельности, исключению материнской смертности (в контроле — 0,5%), других осложнений в родах.

Результаты наших исследований и клинические наблюдения позволяют рекомендовать аппарат «ЛЭНАР», который дает возможность сократить количество процедур до 7. Кроме того, этот аппарат в отличие от «Электросна-3» имеет систему автоматического ограничения тока в цепи, включающей пациента, что повышает его электробезопасность, а лобно-сосцевидный метод наложения маски имеет преимущество перед электросном. Аппарат «ЛЭНАР» удобен и прост в работе.

Исследования выполнялись по программе Н. Ю. Чистяковой «Профилактика патологии беременности и родов у женщин группы риска». В эту группу вошли первобеременные моложе 18 и старше 30 лет, беременные, в анамнезе которых были неблагоприятный исход предыдущих родов, кесарево сечение, эндокринное бесплодие с длительным лечением. Нашей целью была разработка способа подготовки к родам: направление беременных в дома отдыха, применение УЭЛН, мониторный контроль за внутриутробным состоянием плода во время беременности и в родах и своевременное уточнение локализации плаценты с использованием фетомонитора.

Наряду с общеклиническими методами обследования у беременных группы риска определяли уровень серотонина, 5-ОИУК и активности МАО, содержание адреналина, норадреналина, 17-КС и 17-ОКС. Все эти исследования были направлены на подбор патогенетических методов ведения беременности у женщин группы риска.

Вопросы патогенеза нейроэндокринных нарушений у гинекологических больных, их диагностика и лечение представляют большие трудности из-за разнообразных причин, их вызывающих, различной локализации патологического процесса, клинических проявлений синдромов, выражающихся в изменении не только менструальной и репродуктивной функций, но также вегетативной и сосудистой систем, обмена веществ и трофики.

Доцентом Л. М. Тухватуллиной проведено обследование более 990 больных с нейроэндокринной патологией. Опухоли гипофиза были диагностированы у 42 женщин, синдром аменореи-галактореи функционального генеза — у 68, АГС — у 22, гормонально-активные опухоли надпочечников — у 4, яичников — у 9, склерокистоз яичников — у 631, гипоменструальный синдром центрального генеза — у 91, дисфункциональные маточные кровотечения — у 102. У больных со склерокистозом яичников центрального генеза было выявлено повышение экскреции норадреналина, снижение уровня серотонина и повышение гистамина. У больных с яичниковой формой выделения норадреналина оказалось сниженным, содержание серотонина приближалось к показателям контрольной группы. Экскреция адреналина не имела закономерных изменений и не зависела от формы склерокистоза яичников.

У больных со склерокистозом яичников центрального генеза данные исследований подтверждают гипоталамический генез заболевания, что является обоснованием патогенетической терапии, направленной на регуляцию обмена и содержания моноаминов. Это позволило разработать совместно с Б. Г. Сутышевым и Ф. З. Миндубаевой тактику предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных при наличии эндокраниоза, признаков интракраниальной гипертензии, что повысило эффективность хирургического лечения больных при этом нейроэндокринном синдроме.

Доц. Л. М. Тухватуллиной совместно с нами и доц. И. А. Гилязутдиновым были обследованы 42 женщины с опухолью гипофиза. Эти больные впервые обратились к врачу по поводу нарушения менструальной и репродуктивной функций, причем 16 из них получали цикловую гормональную терапию без предварительного обследования, что, естественно, вызывало стимуляцию роста опухоли. У больных определяли уровень гормонов коры надпочечников (17-КС, 17-ОКС, ДЭА), щитовидной железы (по поглощению ^{131}I с целью исключения гипотиреоза), пролактина; проводили рентгенологическое исследование (ППГ, ГСГ, краниография).

Пролактинома была диагностирована у 22 женщин, краниофарингиома — у 1,

кортикотропная аденома — у 4, гормонально-неактивные опухоли — у 15. Содержание пролактина в крови у больных с пролактиномой составило $133 \pm 3,0$ нг/мл (норма — $10,0 \pm 5,7$ нг/мл), гормонально-неактивными опухолями — $24 \pm 1,0$ нг/мл; кортикотропной аденомой — $44,3 \pm 1,2$ нг/мл. Следовательно, содержание пролактина было повышено при всех видах опухоли гипофиза, но самым высоким оно было при пролактиноме. Уровень серотонина также отличался в зависимости от гистотипа опухоли: наиболее низким он был при пролактиномах, более высоким — при гормонально-неактивных опухолях. У больных всех трех групп была снижена экскреция как адреналина (причем наиболее выражено у лиц с гормонально-неактивной аденомой), так и норадреналина (особенно у больных с кортикотропной аденомой). В сочетании с высоким содержанием пролактина и изменением соотношения адреналин/норадреналин это свидетельствует об истощении норадреналинергических механизмов гипоталамуса при опухолевом процессе. Дополнительно при опухолях гипофиза нами наблюдалось нарушение физиологического соотношения между показателями серотонина и катехоламинов. При низком уровне серотонина у больных с пролактиномой выявлено незначительное снижение экскреции адреналина и более выраженное — норадреналина, что, вероятно, обусловлено высоким содержанием пролактина. Значительное изменение экскреции норадреналина по сравнению с адреналином указывает на преобладание расстройств медиаторного звена симпатико-адреналовой системы.

В связи с большим автономным выбросом пролактина, особенно при пролактиномах, и нарушением естественной взаимосвязи гипоталамо-гипофизарной регуляции возникает истощение резервных возможностей нейромедиаторных процессов с последующим нарушением выделения ФСГ и ЛГ гипофизом, что клинически проявляется аменореей и гипоменструальным синдромом.

9 больным была проведена лучевая терапия, 14 — лучевая терапия в сочетании с парлоделом, 15 — лечение парлоделом, 1 — хирургическое лечение. Три женщины от лечения отказались. В результате лечения у 20 из 39 больных нормализовалась менструальная функция, уменьшилась масса тела, исчезли лакторей, головные боли; у 6 женщин наступила беременность с благоприятным исходом; у 2 пациенток лечение оказалось безуспешным. Благодаря применению бромкриптина (парлодела) — антагониста дофамина — появилась возможность патогенетической терапии пролактиносекретирующей опухоли гипофиза.

Исследования Б. Г. Сутягева были направлены на выявление механизма действия иглорефлексотерапии (ИРТ) при нейроэндокринных нарушениях у женщин.

У 44 женщин с нарушением менструальной и репродуктивной функций центрального генеза аку- и электроакупунктура была применена самостоятельно или в сочетании с половинной дозой гормонов и парлодела. У 46 больных с синдромом склерокистоза яичников она была назначена как составная часть комплексной терапии и включала хирургическую коррекцию и иглорефлексотерапию, у 51 пациентки с климактерическим синдромом — как самостоятельный метод лечения. С целью уточнения звеньев механизма иглорефлексотерапии было проведено комплексное исследование уровня серотонина в крови, особенностей биоэлектрической активности коры головного мозга, функционального состояния вегетативной нервной системы, участвующих в формировании патогенетических механизмов нарушений при нейроэндокринной патологии.

На основании комплексных динамических исследований у этих больных, кроме эндокринно-обменных расстройств, были обнаружены психоэмоциональные и вегетососудистые расстройства различной выраженности; установлена диагностическая ценность этих исследований при лечении больных с нейроэндокринными нарушениями. После лечения у большинства больных выявлены нормализация уровня серотонина в крови, положительная динамика как вегетативных проб с уменьшением числа патологических типов ответных реакций, так и ЭЭГ-признаков с регистрацией умеренно неустойчивого ритма, восстановление реакций на функциональные нагрузки.

После иглорефлексотерапии зарегистрирована нормализация менструальной и репродуктивной функций, которые ранее у этих женщин были нарушены. При синдроме аменореи-галактореи восстановление менструальной функции наблюдалось у 68,7% женщин, репродуктивной — у 31,3%. полное исчезновение лакторей — у 18,7%, значительное ее уменьшение — у 50%; при синдроме склерокистоза яичников — соответственно у 88,2% и у 58,8%; при климактерическом синдроме — у 51% и у 45,1%; у 3,9% женщин приливы сохранялись.

Таким образом, простота, доступность и эффективность рефлексотерапии позволяют значительно уменьшить количество применяемых лекарственных и гормональ-

ных препаратов, при этом не требуется использования дорогостоящего оборудования.

Анализ лабораторных данных у больных со склерокистозом яичников при эндокраниозе и без него показал следующее. Уровень паратиреоидного гормона при эндокраниозе оказался достоверно более низким, чем у здоровых женщин и больных со склерокистозом яичников без эндокранийза; содержание же тиреокальцитонина, наоборот, достоверно более высоким.

Таким образом, у больных со склерокистозом яичников при эндокраниозе выявлен определенный дисбаланс кальциевого обмена с относительно низким уровнем паратиреоидного гормона и высоким тиреокальцитонином при высоком содержании кальция в крови. У больных же без эндокраниоза показатели кальциевого обмена свидетельствовали о достаточных компенсаторных возможностях кальциевого обмена.

Результаты этих научных исследований показывают целесообразность включения в комплекс терапии при эндокраниозе до операции и при последующей реабилитации мероприятий, направленных на нормализацию кальциевого обмена и снижение внутричерепного давления.

В литературе нет конкретных сведений о патогенетическом значении эпифиза, в частности его гормона мелатонина, в регуляции репродуктивной функции женщин при бесплодии эндокринного генеза. Перед Ф. А. Фаттаховой была поставлена задача изучить у таких больных содержание мелатонина в сочетании с другими биогенными аминами. Надеемся, что результаты исследования помогут раскрыть роль эпифиза при эндокринном бесплодии и в дальнейшем разработать патогенетические методы лечения.

Несмотря на множество имеющихся доказательств о связи между функциональным состоянием гипоталамо-гипофизарной системы и развитием злокачественного процесса, механизм их взаимодействия остается неясным. Исходя из данных литературы о повышении у таких больных функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы и регулирующем влиянии катехоламинов и серотонина на гипоталамус, М. Р. Сафина изучала показатели биогенных аминов при предраке и раке тела матки у женщин группы повышенного риска по развитию этих заболеваний с целью выяснения их патогенетической роли. Оказалось, что у больных предраком эндометрия и раком тела матки с нейроэндокринными нарушениями экскреция катехоламинов повышена (более значительно — норадреналина). При отсутствии же этих нарушений изменение активности симпатико-адреналовой системы характеризуется дискоординированными расстройствами медиаторного и гормонального звеньев, то есть отмечается умеренное снижение выделения норадреналина при мало измененном уровне адреналина. Однако уровень катехоламинов при раке тела матки выше, чем при предраке эндометрия. Однонаправленные сдвиги в экскреции катехоламинов при обменных и эндокринных нарушениях, в отличие от больных, у которых эти нейроэндокринные сдвиги были мало выраженными или отсутствовали, лишний раз позволяют высказать мнение о непосредственном первичном участии при этих заболеваниях гипоталамических биогенных аминов.

М. Р. Сафиной дополнительно было установлено значение определения катехоламинов в зависимости от клинического течения процесса и с учетом прогностических неблагоприятных факторов. В начальные сроки заболевания установлено понижение уровня серотонина, при массивном кровотечении — повышение и на фоне длительной кровопотери — резкое снижение вплоть до полного его исчезновения. Мы допускаем, что эти изменения обусловлены регулирующим влиянием серотонина на гипоталамическую активность и участием их в механизме гемостаза.

Результаты клинко-лабораторных исследований у больных предраком эндометрия и раком тела матки позволили сформировать группу риска и отнести к ней следующих женщин: с нейроэндокринной патологией и перенесших ранее кровотечение в климактерическом периоде или постменопаузе при выявлении у них симптомов гиперэстрогении и ановуляции, нейроэндокринных нарушений и глубоких инволютивных изменений половых органов.

Результаты научных исследований сотрудников 2-й кафедры акушерства и гинекологии, посвященных изучению состояния биогенных аминов в комплексе с гормональными и клинко-рентгенологическими методами, дали возможность выяснить роль нейрамина в патогенезе различных синдромов и заболеваний в акушерско-гинекологической практике и разработать соответствующие методы патогенетической терапии и реабилитации больных.