N. P. Goncharov, G. V. Katsiya, V. Yu. Butnev, V. M. Gorlushkin - EFFECT OF LONG-ACTING GESTAGEN LEVONORGESTREL BUTANATE ON THE SPERMATOGENESIS AND ENDOCRINE FUNCTION OF THE ADRENALS AND GONADS OF *PAPIO HAMADRIAS*

Summary. The efficacy of levonorgestrel butanate in doses 1, 2, 4, and 8 mg/kg in spermatogenesis suppression was studied in adult male *Papio hamadrias*. The drug was injected intramuscularly twice with 3 month interval. All gestagen doses had an inhibitory effect of spermatogenesis, this effect increasing with the dosage build-up. None of the animals developed azoospermia, which was due to incomplete suppression of the pituitary gonadotropic function and of testosterone secretion. Hormonal concentration in the peripheral blood was 55-60% reduced in response to the minimal dose and 60-80% reduced in response to the maximal dose. Injection of long-acting gestagen did not influence the secretion of adrenocortical hormones hydrocortisone, dehydroepiandrosterone, and pregnenolone.

♦ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-06:616.441-008.64]-008.6

В. А. Олейник, Е. В. Эпштейн, Е. В. Савран

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ И ГИПОТИРЕОЗ (СИНДРОМ ВАН ВИКА—РОССА—ГЕННЕСА)

Институт эндокринологии и обмена веществ (дир.— член-корр. АМН Украины Н. Д. Тронько) АМН Украины, Киев

В последние годы внимание врачей различных специальностей все больше привлекают заболевания и синдромы, связанные с нарушенной секрецией пролактина (ПРЛ). Выделение ПРЛ как самостоятельного гормона из гипофиза человека произошло относительно недавно — в 1970 г. [50]. Это событие в последующие годы существенно изменило представление о регуляции репродуктивной функции и происхождении бесплодия у женщин и мужчин. Выяснилось, что избыточная секреция ПРЛ, которому ранее отводилась скромная роль регулятора лактации в послеродовом периоде, ответственна более чем за 25% случаев нарушений менструального цикла, гипогонадизма и бесплодия. Накопленные клинические и экспериментальные данные показали, что нарушение секреции ПРЛ и связанный с этим нарушением симптомокомплекс возникает как при первичном поражении пролактинсекретирующих структур, так и при различных других эндокринных и неэндокринных заболеваниях, а также при приеме некоторых фармакологических препаратов. Эти данные легли в основу современного представления о первичной гиперпролактинемии как самостоятельной нозологической единице и ее вторичных формах, наблюдаемых при других заболеваниях [5].

Одним из таких заболеваний является первичный гипотиреоз (ПГ).

Впервые взаимосвязь лактореи и гипотиреоза отметил W. Jackson [44], который описал случай развития стойкой лактореи у больной после тиреоидэктомии. Им также было высказано предположение, что тиреоидэктомия стимулирует секрецию "лактотропного" гормона.

Сочетание ПГ с лактореей-аменореей известно в литературе под названием синдрома Ван Вика—Росса—Геннеса. Обособление данного клинического варианта было основано на общем представлении о связи гиперпролактинемии, индуцированной ПГ, с нарушениями в половой сфере, доминирующими в этом симптомокомплексе.

J. Van Wyk и M. Grumbach [77] описали необычный симптомокомплекс у 3 девочек с декомпенсированным ПГ, когда, в отличие от сопутствующего этому заболеванию отставания в половом развитии, они наблюдали у больных (7, 8 и 12 лет) макромастию, лакторею, преждевременное менархе и меноррагии. У всех больных была выявлена аденома гипофиза. Назначение заместительной терапии тиреоидными гормонами и достижение компенсации гипотиреоза привело к регрессу признаков преждевременного полового развития, прекращению лактореи и уменьшению размеров гипофиза. Авторы также предложили патогенетическую концепцию неспецифического гормонального перекрытия (overlap), согласно которой первичное поражение органа-мишени, по принципу обратной связи, приводит к гипоталамическим расстройствам, сопровождающимся увеличением продукции не одного, а двух гормонов, имеющих общие регуляторные механизмы. Они также указали на вторичный генез аденомы гипофиза при длительно нелеченой микседеме.

Следует отметить, что в литературе 60-х годов неоднократно встречались сообщения о сочетании ПГ с лактореей-аменореей, однако авторы ошибочно расценивали их как случаи сочетания ПГ с синдромом Чиари—Фроммеля [22, 53, 64].

A. Hennes [40], F. Ross и соавт. [63] наблюдали первичный гипотиреоз с лактореей и аменореей, развившимися после родов. Обобщая литературные сведения и собственные наблюдения, а также обсуждая механизмы гормонального "перекрытия" на уровне гипофиза, F. Ross и соавт. [63] пришли к выводу, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к ингибированию гипоталамических центров, регулирующих выделение ПРЛ, а также, возможно, гонадотропинов. Они также впервые указали на необходимость обособления этого синдрома от синдрома Чиари—Фроммеля, а также на то, что клиническое улучшение в большинстве случаев было достигнуто применением тиреоидных гормонов.

Таким образом, сочетание ПГ с лактореей, аменореей или другими нарушениями менструального цикла не совсем правильно во всех случаях называют синдромом Ван Вика—Росса—Геннеса, поскольку ювенильный вариант синдрома (Van Wyk—Grumbach) по своим клиническим проявлениям отличается от такового у взрослых. Кроме того, в литературе можно встретить и обособление послеродового варианта синдрома (Ross—Hennes), когда суммируется патологическая лактореа, вызванная гипотиреозом, который мог длительное время протекать скрыто, и физиологическая послеродовая лактореа. Беременность и роды, с одной стороны, приводят к манифестации гипотиреоза, а с другой стороны, часто маскируют истинную природу заболевания, затрудняя его диагностику.

К 1970 г. в литературе описано 17 случаев сочетания ПГ с синдромом лактореи-аменореи и 2 случая, в которых гипотиреоз сочетался только с лактореей, а менструальный цикл сохранялся регулярным. Сообщалось также о наличии у 9 больных рентгенологических признаков аденомы гипофиза и об успешном лечении данного симптомокомплекса тиреоидными гормонами у 5 из 19 больных [15, 23, 24,34].

Идентификация ПРЛ человека как отдельного гормона и внедрение в клиническую практику радиоиммунологического метода его определения [43] позволило установить, что такие патологические состояния, как лактореа, синдром лактореи-аменореи, другие нарушения менструального цикла, бесплодие, а также снижение либидо и потенции у мужчин являются проявлениями гиперпродукции ПРЛ. Тогда же впервые C. Edwards и соавт. [29] обнаружили у 3 больных ПГ женщин с синдромом лактореи-аменореи повышение базального уровня ПРЛ в крови. Ими же было показано, что лечение тиреоидными гормонами нормализует повышенное содержание ПРЛ в плазме крови у этих больных, что приводит к исчезновению лактореи и восстановлению менструального цикла. Годом позже L. Jakobs и соавт. [46] обнаружили умеренное повышение концентрации ПРЛ в крови у 2 боль-

ных ПГ женщин, у которых на фоне заболевания имелась лакторея, а менструальный цикл оставался регулярным.

Были опубликованы другие аналогичные работы, в которых сообщалось о повышенной концентрации ПРЛ в крови у больных, у которых ПГ сочетался с лактореей-аменореей. G. Tolis и соавт. [74], обследуя 4 женщин с ПГ и синдромом лактореи-аменореи, не выявили повышения базальной концентрации ПРЛ у этих больных, однако при более частых исследованиях ПРЛ было установлено, что в определенные периоды концентрация ПРЛ намного превосходит среднюю величину. Назначение тироксина или бромэргокриптина нормализовало уровень ПРЛ у этих больных.

Сообщалось также о многочисленных случаях сочетания ПГ с синдромом лактореи-аменореи и увеличенными размерами турецкого седла [48, 59], причем концентрация ПРЛ в крови была повышенной или находилась в пределах нормы.

В настоящее время возможность развития микроаденом гипофиза при ПГ не вызывает сомнений [6, 47, 72], тем не менее только в ряде случаев при этом обнаружено повышение концентрации ПРЛ в крови. M. Ahmed и соавт. [14] показали, что существуют два типа гипофизарной гиперплазии — изолированная гиперплазия тиреотрофов и гиперплазия тиреотрофов совместно с лактотрофами. Эти данные указывают на возможность существования двух механизмов ответа гипофиза на ПГ — изолированным повышением секреции ТТГ и сочетанным повышением концентрации ТТГ и ПРЛ.

В 1966 г. был выделен в чистом виде [65], а затем искусственно синтезирован [19] первый гипоталамический рилизинг-гормон тиролиберин (ТРГ). В экспериментальных исследованиях in vitro [71] было показано, что ТРГ стимулирует секрецию не только ТТГ, но и ПРЛ из нормальных и опухолевых ПРЛ-секретирующих клеток. Одновременно другими исследователями [45] было выявлено повышение у человека уровня плазменного ПРЛ в ответ на введение ТРГ.

L. Jacobs и соавт. [45], сообщая о собственных наблюдениях сочетания синдрома лактореи-аменореи с ПГ и обобщая данные литературы, впервые высказали мысль о том, что патогенез развития данного синдрома связан с прямым стимулирующим влиянием ТРГ на секрецию ПРЛ, а лечение тиреоидными гормонами является патогенетически обоснованным.

Обнаружение ТРГ оказывать рилизинг-действие на секрецию ПРЛ определило интерес исследователей к изучению гиперпролактинемического состояния при ПГ. A. Toft и соавт. [73], обследовав 32 пациентки с нелеченым ПГ, выявили достоверно повышенную по сравнению со здоровыми базальную концентрацию ПРЛ в крови, при этом ни у одной из обследуемых не было обнаружено ни лактореи, ни нарушений менструального цикла. P. Fossati и соавт. [32], обследовав 15 больных гипотиреозом женщин в возрасте от 16 до 65 лет, обнаружили у них нормальный уровень ПРЛ (за исключением 1 больной, у которой имелось умеренное повышение концентрации ПРЛ), несмотря на высокий уровень ТТГ у всех обследованных и наличие лактореи у 3 больных. Реакция на введение 200 мкг ТРГ, а также суточные колебания секреции ПРЛ у этих больных соответствовали таковым у здоровых женщин. Несколько позже T. Onishi и соавт. [57], обследуя 16 больных гипотиреозом женщин, выявили повышение содержания ПРЛ в крови у 10 из них, причем авторами была выявлена положительная корреляция между базальными концентрациями ТТГ и ПРЛ, а также между степенью их увеличения в ответ на введение ТРГ. У 5 обследуемых в послеродовом периоде имелась стойкая лакторея, которая исчезала на фоне лечения трийодтиронином и возобновлялась при отмене лечения.

В литературе не существует единого мнения относительно частоты встречаемости гиперпролактинемии при ПГ. По данным P. Contreras и соавт. [26], гиперпролактинемия выявлена у 88% больных со спонтанным и у 33% больных с постоперационным гипотиреозом. S. Franks и соавт. [33] считают, что постоянное или транзиторное повышение концентрации ПРЛ в крови встречается приблизительно у 57% больных ПГ. K. Katevuo и соавт. [47] приводят данные, что гиперпролактинемия у пациентов с ПГ встречается не чаще, чем в 25% случаев, а если сравнивать и сопоставлять пациентов по полу и возрасту, то этот показатель будет еще меньше.

Несмотря на то что гиперпролактинемия в вышеперечисленных сообщениях была выявлена только у отдельных больных, в последующие годы работами многочисленных исследователей [2—5, 31, 67] было показано, что у больных ПГ женщин средний базальный уровень ПРЛ достоверно выше такового у здоровых лиц, а лактореи или синдром лактореи-аменореи может наблюдаться у больных как с повышенным, так и с нормальным базальным уровнем ПРЛ.

Изучение гипофизарных резервов ПРЛ у больных с ПГ при помощи нагрузочного теста с ТРГ выявило гиперергический и пролонгированный характер ответа, что свидетельствует о повышенной лактотропной функции гипофиза у этих больных [2, 5, 41, 56, 73, 79].

Данные о частоте развития лактореи при ПГ также противоречивы. По мнению A. Boyd и соавт. [21], лактореи как симптом ПГ встречается относительно редко, примерно в 5% случаев. H. Bohnet и соавт. [18] считают лактореи частым, но редко выявляемым при осмотрах симптомом ПГ. В. Н. Приленская и соавт. [8] выявили лактореи у 64,3% больных ПГ женщин с вторичной аменореей и бесплодием.

По многочисленным данным литературы [3, 10, 20, 54], при ПГ встречаются всевозможные нарушения менструального цикла и бесплодие, при этом наиболее выраженной формой нарушений является вторичная аменорея, частота которой, как сообщили L. Moltz и соавт. [54], колеблется от 1,5 до 6%.

Большинство исследователей отмечают, что лактореи-аменорея как клиническое проявление гиперпролактинемии чаще развивается у молодых женщин до 35 лет, в то время как в более старшем возрасте преобладают нарушения менструального цикла в виде олигоменореи, дисфункциональных маточных кровотечений, ановуляции в сочетании с лактореей или без нее [21, 70].

По мнению K. Grubb [38], в развитии лактореи-аменореи только у отдельных больных ПГ с гиперпролактинемией важное значение имеет длительность повышения уровня ПРЛ.

Выраженную симптоматику гиперпролактинемии при ПГ, когда достаточно умеренное, "неопухолевое" повышение секреции ПРЛ вызывает лактореи-аменорею, что не всегда наблюдается при опухолевых формах СПГА, объясняют повышенной чувствительностью периферических тканей даже к незначительной гиперпролактинемии на фоне дефицита тиреоидных гормонов [42, 52]. Другое объяснение заключается в том, что, помимо повышения уровня ПРЛ, в условиях дефицита тиреоидных гормонов происходит нарушение обмена биогенных аминов в гипоталамусе, это приводит к ингибированию секреции ГиРГ-люлиберина, а значит — к нарушению цикличности выделения гонадотропинов, нарушениям менструального цикла вплоть до аменореи, бесплодию [7, 9].

Классическое объяснение феномена гиперпролактинемии при ПГ, впервые постулированное L. Jacobs и соавт. [45], заключается в том, что сниженный уровень гормонов при ПГ вызывает по принципу "обратной связи" гиперпродукцию тиролиберина, что приводит к повышению секреции не только ТТГ, но и ПРЛ. Тем не менее, причина возникновения гиперпролактинемии только у определенных групп больных окончательно не известна.

S. Bigos и соавт. [16], обследуя 50 женщин с ПГ различной степени тяжести, обнаружили повышение уровня ПРЛ лишь у тех пациенток, у которых уровень тироксина в плазме крови был ниже 26 нмоль/л, и сделали вывод, что повышенный уровень ПРЛ наблюдается только при тяжелых формах гипотиреоза. P. Contreras и соавт. [26], обследовав 50 больных ПГ женщин, выявили прямую корреляционную связь между длительностью заболевания и уровнем ПРЛ при спонтанном и уровнем ТТГ и концентрацией ПРЛ при постоперационном гипотиреозе. К тому же они обнаружили, что у женщин с лактореей имеется более выраженное повышение уровня ПРЛ и что они значительно моложе тех, у кого лактореи отсутствовала. В то же время L. Van Gaal [75] не обнаружил корреляции между уровнем ТТГ и концентрацией ПРЛ.

В литературе имеются многочисленные сообщения о случаях гиперпролактинемии при легких [66] и даже субклинических [27, 31] формах гипотиреоза. По мнению H. Bohnet и соавт. [18], повышенная секреция ПРЛ может быть маркером субклинических форм гипотиреоза у женщин с бесплодием. При обследовании ими с помощью ТРГ-теста 150 женщин, страдающих бесплодием, у 20 пациенток был выявлен субклинический гипотиреоз, у 11 из них — недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла и у 8 — латентная гиперпролактинемия. Терапия L-тироксином нормализовала менструальный цикл и восстановила фертильность у этих больных. R. Pepperell и соавт. [60] рекомендуют при неэффективности терапии бромэргокриптином идиопатических гиперпролактинемических состояний дополнительно включать в лечение L-тироксин.

Е. А. Соснова и соавт. [10], обследуя больных женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом различной степени тяжести, не выявили корреляционной связи между повышением уровня ТТГ, общего тироксина, общего трийодтиронина и ПРЛ. Т. О. Чернова и соавт. [13] получили данные о

развитии гиперпролактинемии у больных ПГ женщин вне зависимости от уровня ТТГ и длительности заболевания. В. В. Потин и соавт. [7] установили корреляционную связь между уровнем ТТГ и концентрацией ПРЛ и между уровнем тироксина и концентрацией ПРЛ у больных ПГ женщин с нормопролактинемией, в то время как у пациенток с гиперпролактинемией такая связь отсутствовала. Имеются данные о том, что беременность, роды и аборты являются главными провоцирующими факторами развития гиперпролактинемии у больных ПГ женщин [8, 72].

Однако, несмотря на бесспорные доказательства того, что усиление секреции ПРЛ у человека и различных видов животных происходит не только при введении синтетического ТРГ, но и практически во всех состояниях, когда предполагается выброс эндогенного ТРГ (дефицит тиреоидных гормонов вследствие их фармакологической блокады [36], струмэктомии [49], недостаточности йода в районах зобной эндемии [55], а также при спонтанном гипотиреозе), отсутствие четкой корреляционной связи между содержанием в крови ТТГ или тиреоидных гормонов и уровнем ПРЛ поставило под сомнение факт простой связи между гиперпродукцией ТРГ и гиперсекрецией ПРЛ у больных ПГ. Кроме того, в литературе накопилось большое количество экспериментальных и клинических сведений, свидетельствующих о том, что не на все раздражители гипофиз реагирует синхронным выбросом ТТГ и ПРЛ: после введения анти-ТРГ-сыворотки гипотиреоидным экспериментальным животным [39], при стрессе [25], во время кормления грудью [28], после оперативного вмешательства [61] и др. Расхождение реакций тиреотропной и лактотропной функции гипофиза констатируется также при тиреотоксикозе. У женщин в манифестной фазе этого заболевания обнаруживается отчетливое повышение уровня ПРЛ в крови, хотя тиреотропная функция гипофиза в данных обстоятельствах не усиливается [1].

До настоящего времени не получены доказательства повышения концентрации ТРГ в гипоталамусе при ПГ. J. Pan и соавт. [58] не обнаружили повышения содержания ТРГ в срединном возвышении и гипоталамусе у тиреоидэктомированных животных. J. Rondell и соавт. [62] не выявили изменения уровня ТРГ в крови портальной системы тиреоидэктомированных крыс, но обнаружили его снижение у гипертиреоидных животных. Вместе с тем N. Liao и соавт. [51] показали, что при гипотиреозе повышаются число ТРГ-содержащих нейронов и уровень мРНК ТРГ.

Было также показано, что если назначение тиреоидных гормонов при ПГ достаточно быстро нормализует уровень ТТГ, то при сопутствующей гиперпролактинемии на нормализацию уровня ПРЛ уходит иногда до 10—28 мес [72].

T. Yamada и соавт., обследовав 14 больных ПГ с лактореей-аменореей и аденомой гипофиза, обнаружили преходящее нарушение полей зрения у 10 больных в начальном периоде лечения L-тироксином. I. Van Groenendael и соавт. [76] описали транзиторное повышение базального уровня ПРЛ в начальном периоде заместительной терапии тироксином, которое совпадало с ослаблением его реакции на введение ТРГ у 18 больных ПГ, в то время как базальный уровень ТТГ прогрессивно снижался.

Неоднонаправленность изменений тиреотропной и лактотропной функций гипофиза, наблюдаемая во многих физиологических и экспериментальных условиях, имеет место также при ПГ, о чем свидетельствует развитие гиперпролактинемического синдрома только у определенного количества больных с этой патологией.

Приведенные сведения указывают на возможность участия, помимо первичного дефицита тиреоидных гормонов и ответной гиперпродукции ТРГ, других факторов, способствующих развитию гиперпролактинемии при ПГ.

В этой связи представляют интерес имеющиеся в литературе данные, касающиеся изменения дофаминергической регуляции секреции ПРЛ в условиях ПГ.

При проведении функциональных тестов с блокатором дофаминовых рецепторов метоклопрамидом C. Feek и соавт. [30], L. Bishop и соавт. [17] выявили снижение дофаминергического ингибирования секреции ПРЛ у больных ПГ женщин. L. Fish и соавт. [31] считают, что у больных ПГ причиной снижения дофаминергического тонуса гипоталамуса является истощение запасов в нем дофамина, при этом особо подчеркивается роль длительно существующего дефицита тиреоидных гормонов. J. Silva и соавт. [68] сообщили, что при длительном дефиците тиреоидных гормонов непосредственно угнетается продукция дофамина — основного пролактинингибирующего фактора.

Вместе с тем другие исследователи [37, 38] выявили повышение дофаминергического торможения секреции ПРЛ на уровне гипофиза у больных ПГ женщин. При этом S. Greenspan и соавт. [37] показали, что степень и выраженность дофаминергического влияния зависят от степени тяжести гипотиреоза. Однако, поскольку дофамин является одним из основных пролактинингибирующих факторов, авторы считают, что в условиях первичного гипотиреоза имеют место нарушения секреции ПРЛ на рецепторном или пострецепторном уровнях, что и обусловливает резистентность лактотрофов гипофиза к ингибиторному эффекту дофамина.

Н. Н. Ткаченко и соавт. [12], обследуя больных ПГ женщин при помощи ТРГ-теста и теста с метоклопрамидом, получили данные о том, что гиперпролактинемия развивается в тех случаях, когда имеется нарушение именно дофаминергического контроля секреции ПРЛ, поскольку не наблюдалось существенных различий в реакции лактотрофов у больных с гипер- и нормопролактинемией в ответ на стимулирующее влияние ТРГ. Т. О. Чернова и соавт. [13] в аналогичных исследованиях выявили, что у больных ПГ женщин с гиперпролактинемией реакция лактотрофов гипофиза в ответ на экзогенное введение ТРГ значительно слабее, чем у больных с нормопролактинемией, в то время как у больных с гиперпролактинемией имеется более значимое снижение дофаминергического ингибирования секреции ПРЛ.

По мнению G. A. Gerasimov и соавт. [35], причиной развития гиперпролактинемии у больных ПГ является нарушение моноаминергической регуляции секреции ПРЛ: усиление стимулирующего влияния ТРГ, с одной стороны, и ослабление тормозящего влияния дофамина — с другой.

До настоящего времени окончательно не решен вопрос о том, является ли достижение состояния компенсации ПГ с помощью заместительной терапии тиреоидными гормонами единственным способом лечения гиперпролактинемического синдрома, или имеется необходимость в дополнительном назначении препаратов, подавляющих секрецию ПРЛ. Большинство исследователей [3, 5, 11, 12, 14, 38] показали, что адекватное восполнение дефицита тиреоидных гормонов устраняет причину развития гиперпролактинемии и приводит к регрессу гиперпролактинемического симптомокомплекса, что проявляется прекращением лактореи, нормализацией менструального цикла и восстановлением фертильности.

Однако имеются сообщения и о том, что лечение только тиреоидными гормонами в ряде случаев оказывается неэффективным.

Так, K. Matsuura и соавт. [52] сообщили о сочетании ПГ с синдромом лактореи-аменореи у 29-летней женщины, когда назначение заместительной терапии тиреоидными гормонами привело к нормализации уровня ТТГ, но снижения повышенного уровня ПРЛ удалось достичь только с помощью бромэргокриптина. Комбинированная терапия тироксином и бромкриптином способствовала исчезновению лактореи, восстановлению овуляторного менструального цикла и по истечении 3 мес от возобновления менструаций наступлению беременности, закончившейся физиологическими родами здоровым ребенком.

B. Wajchenberg и соавт. [78] сообщили о случае ПГ с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза у 30-летней женщины, когда на фоне лечения тироксином нормализовался уровень ТТГ, но сохранялся высокий уровень ПРЛ. Трансфеноидальная гипофизэктомия нормализовала уровень ПРЛ, гистологическое исследование показало, что опухоль представлена тиреотрофами. Аналогичный случай описали ранее S. Stoffer и соавт. [69], однако в этом случае гистологическое исследование показало гиперплазию пролактотрофов.

Причиной подобной неэффективности тиреоидной терапии в лечении гиперпролактинемического состояния при ПГ является наличие субклинической микропролактиномы до присоединения ПГ [42], а по мнению В. В. Потина [7], — развитие вторичной пролактиномы у отдельных больных с ПГ. Н. Н. Ткаченко и соавт. [12] предлагают рассматривать стойкое сохранение гиперпролактинемии, лактореи и ановуляции у больных первичным, стойко компенсированным гипотиреозом женщин в качестве косвенного признака наличия пролактинсекретирующей аденомы гипофиза, что, по мнению авторов, является показанием к дополнительному назначению препаратов, подавляющих секрецию ПРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алешин Б. В., Бриндак О. И.* // Успехи соврем. биол. — 1985. — Т. 99, № 1. — С. 95—109.
2. *Вакуленко А. Д., Ниязова Ж. М., Симакова Т. М.* // Пробл. эндокринол. — 1981. — № 4. — С. 6—10.
3. *Вейнберг Э. Г., Горгошидзе Б. В., Сабахтаришвили М. А., Макарова О. С.* // Клин. мед. — 1982. — Т. 60, № 3. — С. 106—108.

4. *Гладкова А. И.* // Пробл. эндокринол. — 1984. — № 3. — С. 46—53.
5. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А.* Персистирующая галакторея-аменорея. — М., 1985.
6. *Измайлов Г. А.* // Вопросы эндокринологии. — М., 1986. — С. 52—54.
7. *Потин В. В., Юхлова Н. А., Бескровный С. В.* // Пробл. эндокринол. — 1989. — № 1. — С. 44—48.
8. *Приленская В. Н., Лобова Т. А., Ларичева И. П.* // Акуш. и гин. — 1990. — № 4. — С. 35—38.
9. *Соснова Е. А.* // Там же. — 1989. — № 4. — С. 6—11.
10. *Соснова Е. А., Ларичева И. П.* // Там же. — 1990. — № 4. — С. 38—42.
11. *Старкова Н. Т., Жиенкулова А. К.* // Пробл. эндокринол. — 1983. — № 1. — С. 39—43.
12. *Ткаченко Н. Н., Потин В. В., Бескровный С. В., Носова Л. Г.* // Акуш. и гин. — 1989. — № 10. — С. 40—43.
13. *Чернова Т. О., Колесникова Г. С., Мудрецова С. В.* и др. // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 5. — С. 16—18.
14. *Ahmed M., Banna M., Sakati N.* et al. // Horm. Res. — 1989. — Vol. 32. — P. 188—192.
15. *Bercovici B., Ehrenfeld E. N.* // J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. — 1963. — Vol. 70. — P. 295.
16. *Bigos S. T., Ridgway E. C., Kaurides J. A.* et al. // J. clin. Endocr. — 1978. — Vol. 49. — P. 317—325.
17. *Bishop L. S., Chiler L. M., Roolubeger T. P.* et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 97. — P. 1877—1881.
18. *Bohnet H., McNeilly A.* // Horm. Metab. Res. — 1979. — Vol. 11. — P. 533—546.
19. *Boler J., Eczmann F., Folkus K.* et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1969. — Vol. 37. — P. 705—710.
20. *Bonnyns M., Lenaerts L. A.* // J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). — 1989. — Vol. 11, N 4. — P. 457—469.
21. *Boyd A. E., Reichlin S.* // New Engl. J. Med. — 1975. — Vol. 293. — P. 451—452.
22. *Brown D., Hennes R., Ulstom R. A.* // J. clin. Endocr. — 1965. — Vol. 25. — P. 1225—1230.
23. *Brozkova M. V.* // Cas. Lek. ces. — 1970. — Vol. 109, N 43. — P. 1004—1007.
24. *Canfield C. J., Bates R. W.* // New Engl. J. Med. — 1965. — Vol. 273. — P. 897—898.
25. *Clemons J. A., Meites J.* // Lactogenic Hormones: Fetal Nutrition and Lactation / Eds J. B. Josimowich et al. — New York, 1974. — P. 11—12.
26. *Contreras P., Generini G., Michelsen H.* et al. // J. clin. Endocr. — 1981. — Vol. 53, N 5. — P. 1036—1039.
27. *Daniel M., Wayne A.* // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1990. — Vol. 163, N 1. — P. 262—263.
28. *Davis J. R. E., Wilson E. M., Sheppard M. C.* // Neuroendocr. Perspect. — 1988. — Vol. 6. — P. 221—228.
29. *Edwards C. R., Forsyth J. A., Besser G. M.* // Brit. med. J. — 1971. — Vol. 3. — P. 462—464.
30. *Feek M. C., Sawers J. S., Brown N. C.* et al. // J. clin. Endocr. — 1980. — Vol. 51, N 3. — P. 585—589.
31. *Fish L. H., Mariash C. N.* // Arch. intern. Med. — 1988. — Vol. 148. — P. 709—711.
32. *Fossati P., L'Hermite M., Derrein G.* et al. // Ann. Endocr. (Paris). — 1979. — Vol. 40, N 5. — P. 643—649.
33. *Franks S., Murrey M. A., Jequier A.* et al. // Clin. Endocr. — 1975. — Vol. 4. — P. 597—607.
34. *Futterweit W., Goodsell C. H.* // Mt. Sinai J. Med. — 1970. — Vol. 37. — P. 584—589.
35. *Gerasimov G., Chernova T., Goncharov N.* // Acta med. austr. — 1992. — Bd 19, Sonderh. 1. — S. 86—88.
36. *Gershengorn M. C.* // Annu. Rev. Physiol. — 1984. — Vol. 48. — P. 515—526.
37. *Greenspan S. L., Klabanski A., Schoenfeld D.* et al. // J. clin. Endocr. — 1986. — Vol. 63. — P. 661—668.
38. *Grubb M. R., Chakeres D., Malarkey W. B.* // Amer. J. Med. — 1987. — Vol. 83. — P. 765—769.
39. *Harris A. R. S., Chirista D., Vagenaki A. C.* // J. clin. Invest. — 1978. — Vol. 64. — P. 441—443.
40. *Hennes A., Wajchenberg B. L., Ulhoa-Cintra A. B.* // Portugal med. — 1960. — Vol. 44. — P. 693.
41. *Hermanns U., Hafez E.* // Arch. Androl. — 1981. — Vol. 6. — P. 95—125.
42. *Honbo K. S., Van Herle A. J., Kellett K. A.* // Amer. J. Med. — 1978. — Vol. 64. — P. 782—785.
43. *Hwang P., Guyda A., Friessen H.* // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1971. — Vol. 68. — P. 1902—1906.
44. *Jackson W. P.* // J. clin. Endocr. — 1956. — Vol. 16. — P. 1245.
45. *Jacobs L. S., Snyder P. J., Uriger R. D.* et al. // Ibid. — 1971. — Vol. 36. — P. 1069—1073.
46. *Jacobs L. S., Mariz I. K., Daughaday W. G.* // Ibid. — 1972. — Vol. 34. — P. 484—490.
47. *Katevuo K., Valimaki M., Keenen L.* et al. // Clin. Endocr. — 1985. — Vol. 21. — P. 617—621.
48. *Keye W. R., Ho Yuen B., Kopf R.* et al. // Obstet. and Gynec. — 1976. — Vol. 49. — P. 697—702.
49. *Kolesnick R. N., Gershengorn M. C.* // Amer. J. Med. — 1985. — Vol. 79, N 6. — P. 729—739.
50. *Lewis U. J., Singh R. N. P., Sinha Y. N.* et al. // J. clin. Endocr. — 1971. — Vol. 33. — P. 153—156.
51. *Liao N., Bulant M., Nicolas P.* // Neuroendocrinology. — 1989. — Vol. 50. — P. 217—223.
52. *Matsuura K., Mizumoto J., Matsui K.* et al. // Int. J. Fertil. — 1982. — Vol. 27, N 3. — P. 181—183.
53. *Melnyk C. S., Greer M. A.* // J. clin. Endocr. — 1965. — Vol. 25. — P. 761—766.
54. *Moltz L., Trapp M., Bispink G.* et al. // Geburtsch. u. Frauenheilk. — 1987. — Bd 47, N 4. — S. 228—239.
55. *Muller E. E.* // Prolactin Gene Fam. and Receptor: Molecular Biology Problem: Proceedings of the 5-th International Congress of Prolactin. — Amsterdam, 1988. — P. 377—387.
56. *Ogawa N., Miyoshi M.* // Folia endocr. jap. — 1974. — Vol. 50. — P. 1252—1253.
57. *Onishi T., Miyai K., Aono T.* et al. // Amer. J. Med. — 1977. — Vol. 63, N 3. — P. 373—378.
58. *Pan J. T., Chen C. W.* // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126, N 6. — P. 3146—3152.
59. *Pelosi M. A., Langer A., Zanvettor J.* et al. // Obstet. Gynec. — 1977. — Vol. 49, N 1. — P. 12—14.
60. *Pepperell R., Aust E.* // Fertil. and Steril. — 1981. — Vol. 35, N 3—4. — P. 267—274.
61. *Pontiroli A. E., Scarpignato C.* // Horm. Res. — 1986. — Vol. 23, N 3. — P. 129—135.
62. *Rondell J. M. M., De Greef W. J., Van der Schoot P.* et al. // Endocrinology. — 1988. — Vol. 123. — P. 523—529.
63. *Ross F., Nusyniwitz M. L.* // J. clin. Endocr. — 1968. — Vol. 28, N 5. — P. 591—595.
64. *Savely C., Modlinger-Ordorfer M., Zceczeni-Nagy L.* // Endocrinology. — 1965. — Vol. 76. — P. 129—141.
65. *Schally A. V., Bowers C. Y., Redding T. W.* // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1966. — Vol. 25. — P. 165—169.
66. *Semple C. G., Beustall G. H.* // Brit. med. J. — 1983. — Vol. 286. — P. 1200—1201.
67. *Shashahani M. N., Wong E. T.* // Arch. intern. Med. — 1978. — Vol. 138. — P. 1411—1412.
68. *Silva J. E.* // Bailliere's clin. Endocr. — 1988. — Vol. 2, N 3. — P. 541—565.
69. *Stoffer S. S., McKeel D. W., Jr.* et al. // Fertil. and Steril. — 1981. — Vol. 36, N 5. — P. 682—685.
70. *Takeda R., Minagawa F., Nakabayashi H.* // Nippon Rinsho. — 1986. — Vol. 44, N 3. — P. 671—677.
71. *Tashjan A., Barowsky N., Jensen D.* // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1971. — Vol. 43. — P. 516—523.
72. *Thomas D. J. B., Touzel K.* // Clin. Endocr. (Oxf.). — 1987. — Vol. 27. — P. 289—295.
73. *Toft A. D., Boyns A. R., Cole E. N.* et al. // Clin. Endocr. — 1973. — Vol. 2, N 3. — P. 289—295.
74. *Tolis G., McKenzie J. M.* // Acta endocr. (Khb.). — 1976. — Vol. 82. — P. 57.
75. *Van Gaal L., Abs R., De Leeuw J.* et al. // Bul. Europ. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol. — 1982. — Vol. 12, N 5. — P. 315—321.
76. *Van Groenedael I. H. L. M., Fisher H. R. A., Hageng W. H. L.* et al. // Clin. Endocr. — 1983. — Vol. 19, N 2. — P. 207—212.
77. *Van Wyk J. J., Grumbach M. M.* // J. Pediat. — 1960. — Vol. 57. — P. 416—420.
78. *Wajchenberg B. L., Tsanaclis A. M. C., Marino R, Jr.* // Acta endocr. (Khb.). — 1984. — Vol. 106, N 1. — P. 61—66.
79. *Yamayi T.* // Metabolism. — 1974. — Vol. 23. — P. 745—751.

Поступила 14.07.95