

Изменения секреции пролактина при синдроме поликистозных яичников

А. О. ПОЗДНЯК, Р. Х. РАФИКОВА.

Казанская государственная медицинская академия.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой гетерогенный клинический симптомокомплекс, занимающий наряду с синдромом гиперпролактинемии значительное место в структуре факторов эндокринного бесплодия у женщин. Основные клинические проявления заболевания включают классическую триаду, описанную в 1935 г. Штейном и Левенталем: вторичную аменорею, гирсутизм, ожирение на фоне двухстороннего поликистоза яичников. Нарушения менструального цикла могут выражаться также в явлениях олигоопсоменореи, а в некоторых случаях — менометроррагии в результате гиперплазии эндометрия.

Согласно консенсусу по критериям диагностики СПКЯ (Роттердам, 2003) диагноз его может быть установлен по наличию любых двух из трех следующих критериев:

- 1) менструальная дисфункция с ановуляцией;
- 2) клинические и/или биохимические проявления гиперандрогенемии;
- 3) наличие поликистозных яичников по данным УЗИ при исключении иных гиперандрогенных состояний.

К ним относятся: идиопатический гирсутизм, неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников, гиперпролактинемический гипогонадизм, вирилизующие опухоли, тотальный гиперкортицизм. Диагноз СПКЯ возможно ставить также при наличии одного из трех неполных (неклассических) клинко-инструментальных дуэтов: а) сочетание гиперандрогенемии с морфологическими признаками овариального поликистоза на фоне регулярных по ритму менструаций и ановуляторных по незрелости фолликулов циклов; б) сочетание менструальной дисфункции с УЗ-признаками овариального поликистоза, но в отсутствие гиперандрогенемии (безгирсутная форма СПКЯ); в) сочетание менструальной дисфункции с гиперандрогенемией, но в отсутствие явной УЗ-картины овариального поликистоза (Д. Е. Шилин, 2004).

Необходимо помнить, что основным методом диагностики гиперандрогенемии является ее клиническое выявление путем полуклической оценки гирсутизма по шкале Ферримэна и Голлвея с учетом наличия простых угрей и андрогенной аллопеции. В этих случаях лабораторное подтверждение избытка андрогенов не требуется (Д. Е. Шилин, 2004).

УЗ-признаки СПКЯ включают: увеличение объема яичников более 9 см³, уплотнение и утолщение белочной оболочки, наличие по периферии более 8 фолликулярных кист диаметром 6-10 мм, окруженных гиперэхогенной стромой, занимающей более 25% объема яичников.

Лабораторные критерии выявления СПКЯ достаточно противоречивы и не всегда позволяют провести четкую корреляцию с его клиническими признаками и дифференциальный диагноз с надпочечниковой гиперандрогенемией (в первую очередь, неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников). Так, исследование уровня общего тестостерона и андростендиона при СПКЯ не всегда информативно (часто не превышают верхнюю границу нормы), определение 17-КС суточной мочи в настоящее время практически не проводится ввиду их невысокой диагностической ценности и неудовлетворительной воспроизводимости. Умеренное повышение уровня надпочечниковых андрогенов — дегидроэпиандростерона сульфата и 17-оксипрогестерона может встречаться и при СПКЯ, а не только при надпочечниковой гиперандрогенемии. Более информативным является расчет индекса свободного тестостерона (стократная величина общего тестостерона, деленная на уровень секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ)). У 95% пациенток СПКЯ наблюдается повышение соотношения ЛГ/ФСГ (гонадотропный индекс). Уровень этого индекса выше 2 характерен для СПКЯ и может использоваться в качестве вторичного критерия заболевания.

Примерно у 25-30% больных с СПКЯ выявляется легкая гиперпролактинемия, которая объясняется повышением уровня

метаболических эстрогенов. При умеренной и высокой гиперпролактинемии следует думать о вторичном поликистозе яичников, который развивается, прежде всего, на фоне пролактинсекретирующей аденомы гипофиза. Типичные симптомы его — вторичная аменорея и галакторея на фоне гипоплазии матки. Андрогензависимая симптоматика выражена незначительно. Увеличение яичников, как правило, незначительное. Соотношение ЛГ/ФСГ не повышено. На МРТ головного мозга выявляется микро- или макроаденома гипофиза.

Целью настоящего исследования явилось изучение базальной и стимулированной секреции пролактина при СПКЯ.

Под наблюдением находились 52 пациентки с подтвержденным диагнозом поликистоза яичников и нерегулярным ановуляторным менструальным циклом. Оценка объективного статуса больных проводилась с помощью сбора анамнеза, определения физического и полового развития, выявления наличия или отсутствия лакторей, исследования эхографических показателей размеров и структуры яичников, определения уровня тестостерона, пролактина, тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) с помощью тест-систем для ИФА производства ЗАО «Алкор-Био» (Санкт-Петербург) с мониторингом во время и после окончания курса лечения. Изучение степени гирсутизма проводилось по шкале Ферримэна-Голлвея. Всем пациенткам проводилось измерение ректальной температуры для подтверждения ановуляции. Для выявления функциональной гиперпролактинемии всем пациенткам проводилась проба с внутривенным введением 1 мл Церукала в утренние часы с последующим контролем уровня пролактина через 30 минут после инъекции. При повышении уровня пролактина пациенткам с СПКЯ проводилась МРТ головного мозга для исключения аденомы гипофиза.

Результаты исследования и их обсуждение. При оценке физического и полового развития у всех больных определялся женский фенотип. Ожирение I-II степени наблюдалось у 16 пациенток (39%). Патология развития и строения молочных желез отсутствовала, лакторей выявлялась у 4 больных (8%). Нарушения менструальной функции отмечались у всех пациенток: у 38 (74%) начинала с менархе по типу олигоопсоменореи, у 14 (26%) изменения менструального цикла появились через 3-4 года после его установления. Гирсутное число по шкале Ферримэна-Голлвея составляло 13±2,1 балла.

При ультразвуковом исследовании у 41 пациентки (80%) определялась гипоплазия матки I степени, у 51 больной (98%) — увеличение объема яичников до 9,87±0,56 см³.

У всех обследованных пациенток с СПКЯ уровень тестостерона находился в пределах верхней границы нормы (1,1±0,2 нг/мл). Исходный уровень пролактина крови был повышен у 6 больных (11%) — 28,2±1,12 нг/мл, у 46 пациенток (89%) отмечалось его нормальное содержание — 18,3±1,34 нг/мл. При исследовании уровня ТТГ в крови обследованных пациенток признаков явного или субклинического гипотиреоза выявлено не было (1,3±0,11 МКед/мл). При проведении пробы с Церукалом у 48 пациенток (92%) была выявлена гиперергическая реакция с повышением уровня пролактина до 108,5±3,11 нг/мл.

Данные измерения ректальной температуры указывали на ановуляторный цикл у 49 больных (95%), у 3 (5%) во второй фазе менструального цикла наблюдался кратковременный ее подъем до 36,9-37,2°.

У 6 пациенток с исходной гиперпролактинемией и 8 больными с гиперергической реакцией на Церукал проводилось лечение бромкриптином в дозе 1,25 мг/сут. в течение 2 месяцев. Терапия бромкриптином у больных с исходной гиперпролактинемией привела к нормализации уровня пролактина (до лечения 28,2±1,12 нг/мл, после лечения — 13,6±0,8 нг/мл). После применения бромкриптина у пациенток с гиперергической реакцией на Церукал наблюдалось восстановление нормальной чувствительности к препарату (до лечения 108,5±3,11 нг/мл, после лечения 69,7±1,12 нг/мл).

Таким образом, у значительного количества пациенток с синдромом поликистозных яичников выявляется скрытая гиперпролактинемия, определяемая как при базальном, так и стимулированном исследовании уровня пролактина, что требует включения в комплекс лечебных мероприятий агонистов дофамина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И. и соавт. Синдром гиперандрогении у женщин. Метод. пособие. — Москва, 2003. — 42 с.

2. Ajossa S. et al. *Minerva Ginecol.* — 2004. V. 56. — № 1.

3. Barbieri R. L. *Minerva Ginecol.* — 2004. V. 56. — № 1.

4. Ben-Haroush A. et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. — Reprod. Biol.*, 2004. — V. 115.

5. Cheang K. I. et al. *Reprod. Biomed.* — Online, 2004. — V. 8. — № 4.

6. Hahn S. et al. *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2004. — V. 129. — № 19.

7. Hundal R. S. *Drugs.* — 2003. — V. 63. — № 18.

8. Gambineri A. et al. *Clin. Endocrinol.* — 2004. — V. 60. — № 2.

9. Ganie M. A. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — V. 89. — № 6.

10. Maciel G. A. et al. *Fertil. Steril.* — 2004. — V. 81. № 2.

11. Pawelczyk L. et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2004. — V. 113. — № 2.

Применение метформина при лечении синдрома поликистозных яичников

А. О. ПОЗДНЯК, доцент. Кафедра эндокринологии КГМА. Главный диабетолог КГМА. Казанская государственная медицинская академия.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одной из наиболее частых причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста (до 5-15% случаев). Основные клинические проявления заболевания характеризуются нарушениями менструальной функции по типу олигоопсоменореи, вторичной аменореи, в некоторых случаях — менотроррагии в результате гиперплазии эндометрия, проявлениями андрогенизации различной степени выраженности, избыточной массой тела.

В настоящее время происходит переосмысление места СПКЯ в структуре эндокринной патологии с рассмотрением его как социально-значимого заболевания, учитывая прямую связь его с метаболическими нарушениями (дислипидемией, гиперинсулинизмом, инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе), приводящими к развитию артериальной гипертензии, абдоминально-висцеральному ожирению, раннему атеросклерозу, ишемической болезни сердца. Действительно, многочисленные эпидемиологические исследования в различных странах мира показали высокую распространенность СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста — до 3-10% в популяции (Д. Е. Шилин, 2004).

Риск развития инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца при гиперандрогении неопухолевого генеза в 7 раз выше, чем в общей популяции, 40% женщин с СПКЯ в возрасте свыше 40 лет имеют нарушения углеводного обмена — нарушенную толерантность к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа (Ehmann D. A., 1999).

Причины развития СПКЯ достаточно многообразны: 1) избыток продукции надпочечниковых андрогенов в период адrenaрхе (гипотеза S. S. Yen, 1994). В периферических тканях надпочечниковые андрогены превращаются в эстрон, который стимулирует секрецию ЛГ и подавляет выработку ФСГ. ЛГ вызывает гиперсекрецию андрогенов в яичниках, избыток яичниковых андрогенов превращается в периферических тканях в эстрон и порочный круг замыкается; 2) избыточная масса тела в период препубертата является существенным фактором риска развития СПКЯ, так как периферическое превращение андрогенов в эстрогены происходит преимущественно в жировой ткани; 3) подавляющее большинство больных СПКЯ имеют гиперинсулинизм и инсулинорезистентность. Избыток инсулина стимулирует секрецию ЛГ в аденогипофизе и андрогенов в яичниках и надпочечниках; 4) избыток андрогенов может быть вызван нарушениями стероидогенеза в яичниках: повышение активности фермента 17 α -гидроксилазы, который превращает 17-гидроксипрегненолон в дегидроэпиандростерон и 17-гидроксипрогестерон в андростендион; или недостаточность 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, превращающей андростендион в тестостерон и эстрон в эстрадиол.

В некоторых случаях поликистоз яичников развивается как вторичное заболевание при патологии гипоталамо-гипофизарной системы (гипоталамический синдром с ожирением, опухоли гипоталамо-гипофизарной системы: пролактиномы или СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза), гиперандрогении надпочечникового генеза (врожденная дисфункция коры надпочечников — классическая и неклассическая формы, синдром Иценко-Кушинга, адностеромы, первичный рак коры надпочечников), синдроме гипотиреоза.

В настоящее время особое внимание исследователей привлекает роль гиперинсулинизма и инсулинорезистентности как

основных факторов развития СПКЯ. Действительно, у пациенток с СПКЯ выявляется базальная и глюкозостимулированная гиперинсулинемия, что предполагает наличие инсулинорезистентности, причем данные изменения имеют место, как при избыточной, так и нормальной массе тела.

Согласно рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов (2003), инсулинорезистентность при СПКЯ может быть установлена при наличии хотя бы 2 из 4 суррогатных признаков: повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, артериальная гипертензия, гипергликемия (натощак или через 2 часа после углеводной нагрузки). В многочисленных исследованиях была выявлена прямая зависимость между уровнями инсулина и андрогенов и сделано предположение, что причиной гиперандрогении при СПКЯ может быть гиперинсулинизм. Данная гипотеза основывается на следующих фактах: обнаружены рецепторы к инсулину в овариальной ткани (Bergh C. et al., 1993); активация инсулиновых рецепторов в яичниковой ткани непосредственно стимулирует секрецию андрогенов их стромой (Nestler J. E. et al., 1998); инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) увеличивают ЛГ-стимулированный синтез андрогенов в текаклетках яичников у крыс (Cara J. F. et al., 1990); выявление инсулиновых рецепторов в гипофизе и способность инсулина стимулировать секрецию ЛГ и повышать его пульсовую амплитуду секреции (Nestler J. E., 1994; Yen S. S. et al., 1993).

Существенный интерес представляет способность инсулина стимулировать секрецию яичникового цитохрома P450c17 α , который является ключевым ферментом биосинтеза андрогенов в яичниках, обладая одновременно активностью 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы. Тем самым достигается высокая продукция андростендиона с последующим его преобразованием в тестостерон с помощью фермента 17 β -редуктазы. Следует отметить, что инсулинорезистентность при СПКЯ носит особый характер: она проявляет себя в отношении углеводного обмена, в то время как чувствительность к инсулину в андрогенпродуцирующих структурах яичников и надпочечников не меняется, что приводит к выраженным лабораторным и клиническим проявлениям гиперандрогении.

Таким образом, является очевидной взаимосвязь СПКЯ и метаболических нарушений (гиперинсулинизма, инсулинорезистентности, ожирения, дислипидемии). Поэтому СПКЯ является полноправным компонентом метаболического синдрома и должен рассматриваться с ним в едином патогенетическом ключе (Hundal R. S., 2003). Гиперинсулинизм и инсулинорезистентность при этом заболевании позволяют рассматривать его как преддиабет с высоким риском развития нарушения толерантности к глюкозе, гестационного и явного диабета. Другие метаболические и биохимические проявления СПКЯ (гипертония и дислипидемия) повышают вероятность развития сердечно-сосудистой патологии.

Фертильность при СПКЯ нарушается вследствие ановуляции, нарушения имплантации яйцеклетки в эндометрий и высокой частоты спонтанных выкидышей. Все эти клинические проявления во многом связаны с гиперинсулинемией (Ben-Haroush A. et al., 2004). Синдром поликистозных яичников, вероятно, является наиболее частой эндокринопатией у женщин и самой частой причиной ановуляторного бесплодия. В основе развития овариальной