

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

© Н.Ю. ВОРОНЕНКО, 2013

Н.Ю. Вороненко

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО ЯЄЧНИКОВОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗ-НИХ ЯЄЧНИКІВ ТА З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Національна медична академія післядиплоної освіти
імені П.Л. Шупика

Вступ. Синдром полікістозних яєчників є одним з найбільш поширених ендокринних захворювань, яке зустрічається серед жінок репродуктивного віку.

Мета. З'ясувати особливості дисгормональних порушень функції репродуктивної системи у жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) і метаболічним синдромом і провести порівняльну характеристику стану гіпоталамо-гіпофізарно яєчничкової системи у жінок з СПКЯ і МС.

Матеріали. Проведено клінічне обстеження стану репродуктивного здоров'я у 33 жінок репродуктивного віку з СПКЯ, 35 жінок з метаболічним синдромом і 54 здорових пацієнток (група контролю). Вміст гормонів у плазмі крові обстежених жінок проводили на імуноферментному аналізаторі – фотометрі виробництва «Avareness Technology». Імуноферментне дослідження СПКЯ виконували з використанням двох специфічних антитіл. Результати. Проведені дослідження показали, що у жінок з СПКЯ спостерігається збільшення сироваткового рівня антимюлерового гормону (АМГ) як у порівнянні з жінками з МС, так порівняно із здоровими пацієнтками, що опосередковано може давати можливість використання значення цього показника як сурогатного маркеру гіперандрогенії. При МС та при СПКЯ спостерігається тенденція до збільшення сироваткових рівнів пролактину, а також стан відносної гіперестрогенії, що у пацієнток із зазначеними синдромами клінічно збільшує ризик розвитку гіперпроліферативних процесів.

Ключові слова: жінки, метаболічний синдром, синдром полікістозних яєчників, гіпоталамо-гіпофізарна система, порівняння.

ВСТУП

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є одним з найбільш поширених ендокринних захворювань, яке зустрічається серед жінок репродуктивного віку [1,12]. СПКЯ має різні клінічні прояви, які включають репродуктивні (безпліддя, гірсутизм), метаболічні (інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет другого типу, серцево-судинні захворювання) і психологічні особливості (підвищеної тривожності, депресії і погіршення якості життя) [4]. Патологія СПКЯ є складною і багато в чому залишається невивченою [8]. Фенотип СПКЯ варіює залежно від життєвого етапу, генотипу та

екологічних факторів, включаючи спосіб життя і масу тіла [6,7]. Протягом останніх десятиліть ожиріння і надмірна вага є основною хронічною хворобою в світі. Ожиріння, як головний критерій метаболічного синдрому (МС), може погіршувати перебіг СПКЯ, а саме посилювати гіперандрогенію, гірсутизм, збільшувати рівень безплідності та ускладнювати вагітності [5,8,10]. З огляду на те, що у жінок МС призводить не лише до підвищеного ризику серцево-судинних захворювань [4,7], але і до порушень фертильності [9,11], існує безсумнівна необхідність створення чіткої системи адекватного менеджменту гінекологічної патології при даному синдромі. У пацієнок репродуктивного віку з різними клінічними формами полікістозу яєчників також слід розробити чіткі рекомендації щодо регресії симптомів захворювання для попередження розвитку МС у майбутньому.

Мета. З'ясування особливостей дисгормональних порушень функції репродуктивної системи у жінок з СПКЯ та МС і провести порівняльну характеристику стану гіпоталамо-гіпофізарно яєчкової системи у жінок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилось на базі кафедри акушерства та перинатології НМАПО імені П.Л. Шупика, в поліклінічному відділенні ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренко НАМН України», а також на базі гінекологічних відділень Київського міського ендокринологічного центру (до 2008 року – Київської міської клінічної лікарні № 16). Було проведено комплексне клінічне обстеження стану репродуктивного здоров'я у 33 жінок репродуктивного віку з СПКЯ, 35 жінок з МС і 54 здорових пацієнок, що склали групу контролю.

Діагноз МС встановлювався згідно з критеріями Міжнародної федерації діабету (IDF, 2005), згідно яких діагноз встановлювався при умові діагностування абдомінального ожиріння двох з наступних критеріїв[2]:

- артеріальна гіпертензія,
- порушення вуглеводного обміну,
- дисліпідемія.

Діагноз СПКЯ ставився відповідно критеріїв Роттердамського консенсусу (2003 р.), заснованого на наявності двох з трьох порушень або всіх трьох:

- гіперандрогенія,
- овуляторна дисфункція,
- полікістозні яєчники [3].

Визначення вмісту гормонів у плазмі крові обстежених жінок проводили на імуноферментному аналізаторі-фотометрі виробництва "Avarness Technology". Імуноферментне дослідження ELISA виконувалось з використанням двох специфічних антитіл. Вимір оптичної щільності проведено на фотометрі MSR-1000 (Syntron, USA, 1995). Ендокринологічні дослідження проведені в лабораторії ендокринології з групою біохімії ДУ «Інститут ПАГ АМН України» (зав. лабораторією – д. мед. н., професор З.Б. Хомінська).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою вивчення особливостей ендокринного статусу, що притаманні як жінкам з СПКЯ, так і пацієнткам з МС, обстежено 68 хворих репродуктивного віку основної групи. З них було 33 жінки з СПКЯ, а також 35 жінок з МС. 54 волонтерки репродуктивного віку склали контрольну групу. У всіх жінок вивчався вміст антимюле-рового гормону (АМГ), гонадотропних гормонів (ЛГ, ФСГ), пролактину, статевих стероїдних гормонів яєчників

(естрадіолу, прогестерону), фолістатину. Дослідження проводилось у фолікулярній (з 1 по 3 день, або на тлі аменореї) та лютеїновій (на 21-й день) фазах МЦ.

Аналіз показників гормонального гомеостазу показав, що у пацієнок репродуктивного віку з СПКЯ не спостерігається суттєвих відмінностей у сироваткових рівнях ФСГ як у порівнянні з пацієнтками з МС, так і зі здоровими жінками ($8,86 \pm 4,2$ mIU/ml, $7,80 \pm 3,7$ mIU/ml та $8,41 \pm 3,5$ mIU/ml, відповідно; $p_{I-II} > 0,05$, $p_{I-K} > 0,05$, $p_{II-K} > 0,05$). При цьому концентрації ЛГ мали достовірні відмінності як по відношенню до контрольної групи жінок, так і між основними групами дослідження. Так, сироваткова концентрація ЛГ у пацієнок з СПКЯ становила $13,62 \pm 4,4$ mIU/ml, у жінок з МС – $8,60 \pm 5,2$ mIU/ml проти $5,76 \pm 3,0$ mIU/ml у здорових пацієнок групи контролю ($p_{II} < 0,01$, $p_{I-K} < 0,01$, $p_{II-K} < 0,01$).

Таблиця 1

Концентрація репродуктивних гормонів в сироватці крові у обстежених жінок у фолікулярній фазі МЦ, М±д

Показник	Групи дослідження			P _{I-II}	P _{I-K}	P _{II-K}
	I (33)	II (35)	Контрольна (54)			
ФСГ, mIU/ml	8,86±4,2	7,80±3,7	8,41±3,5	0,274	0,607	0,440
ЛГ, mIU/ml	13,62±4,4	8,60±5,2	5,76±3,0	0,0001	0,0001	0,004
Пролактин, ng/ml	18,89±4,1	12,6±6,1	10,27±4,6	0,0001	0,0001	0,089
АМГ, ng/ml	10,14±5,7	7,84±2,5	5,63±3,7	0,034	0,0001	0,0001
Естрадіол, pg/ml	0,29±0,12	0,47±0,14	3,35±0,42	0,0001	0,0001	0,0001
Прогестерон, ng/ml	3,3±1,2	4,83±1,6	17,25±3,6	0,0001	0,0001	0,0001
Фолістатин pg/ml	1998,4±550,4	2258,8±518,7	2057,7±578,6	0,049	0,634	0,091

Вивчення сироваткового рівня пролактину показало, що у пацієнок з СПКЯ спостерігався найбільш високе його значення як у порівнянні з жінками з МС, так і зі здоровими пацієнтками. А саме, концентрація пролактину при СПКЯ становила $18,89 \pm 4,1$ ng/ml, при МС – $12,6 \pm 6,1$ ng/ml, а у здорових жінок жінок групи контролю цей показник становив $10,27 \pm 4,6$ ng/ml ($p_{II} < 0,0001$, $p_{I-K} < 0,0001$, $p_{II-K} < 0,05$). Тобто СПКЯ у жінок репродуктивного віку характеризується тенденцією до підвищення рівня пролактину, порівняно зі здоровими жінками, а також у порівнянні з пацієнтками з МС.

Сироваткова концентрація АМГ у пацієнок з СПКЯ також була найбільш високою, порівняно з жінками з МС і здоровими пацієнтками групи порівняння. При СПКЯ рівень АМГ становив $10,14 \pm 5,7$ ng/ml, при МС – $7,84 \pm 2,5$ ng/ml, а у жінок контрольної групи – $5,63 \pm 3,7$ ng/ml ($p_{II} > 0,05$, $p_{I-K} < 0,0001$, $p_{II-K} < 0,0001$).

Рівень фолістатину в фолікулярній фазі менструального циклу у пацієток з СПКЯ становив $1998,4 \pm 550,4$ pg/ml, у жінок з МС – $2258,8 \pm 518,7$ pg/ml, у здорових жінок контрольної групи – $2057,7 \pm 578,6$ pg/ml.

Далі в ході нашого дослідження визначено показники оваріального стероїдогенезу. Особливо треба наголосити, що у жінок основних груп дослідження, не дивлячись на адекватну стимуляцію з боку центральних гормонів, сироваткові рівні периферичних статевих стероїдів залишалися низькими і, хоча й укладалися у межі нормальних значень, проте достовірно відрізнялися від даних групи порівняння. Середні рівні сироваткового естрадіолу становили у жінок з СПКЯ $0,29 \pm 0,12$ pg/ml, у пацієток з МС – $0,47 \pm 0,14$ pg/ml, у здорових пацієток групи контролю – $3,35 \pm 0,42$ pg/ml ($p_{II} < 0,0001$, $p_{I,K} < 0,0001$, $p_{II,K} < 0,0001$).

При аналізі середніх показників рівнів прогестерону в сироватці крові в межах кожної з груп (табл. 1) нами виявлено достовірне зменшення вмісту прогестерону в сироватці крові в другій фазі природного або індукованого гестагенами менструального циклу як у жінок з СПКЯ, так і у пацієток з МС, в порівнянні з відповідними показниками групи контролю (рис. 1). Так, середні показники рівня прогестерону становили у жінок з СПКЯ $3,3 \pm 1,2$ ng/ml, при МС – $4,83 \pm 1,6$ ng/ml та $17,25 \pm 3,6$ ng/ml у здорових жінок ($p_{II} < 0,0001$, $p_{I,K} < 0,0001$).

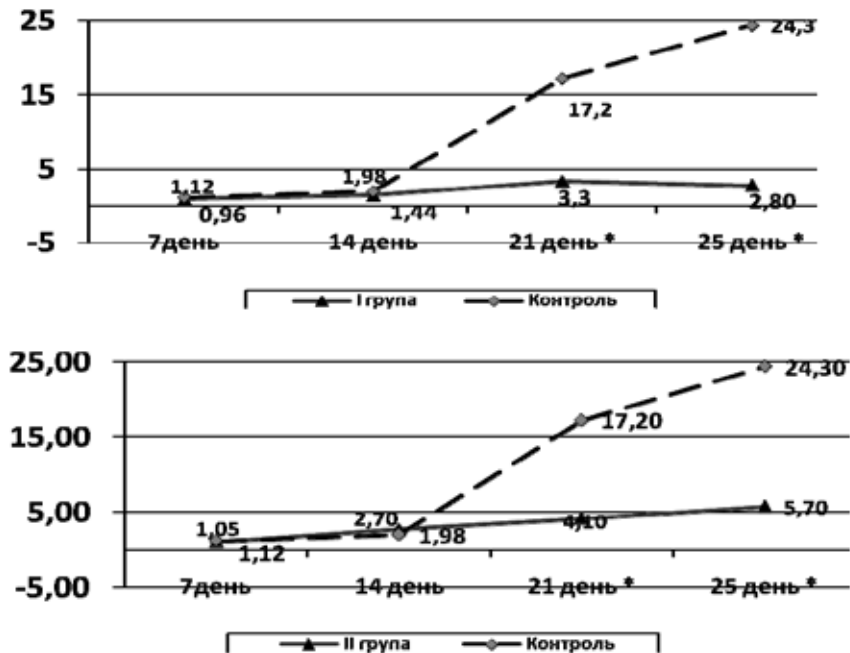


Рис. 1. Рівень прогестерону у жінок обстежених груп в різні фази менструального циклу

Примітка: * - різниця статистично значима між групами ($p < 0,05$).

Для встановлення базального рівня естрогенної насиченості визначали рівень естрадіолу в сироватці крові радіоімунним методом на 2-3 день менструального циклу, при цьому до гіпоестрогенної групи відносили жінок з концентрацією естрадіолу $d \leq 7,76$ pg/ml, до нормоестрогенної – з вмістом естрадіолу $\geq 7,76$ pg/ml (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл обстежених жінок за рівнями естрадіолу та прогестерону, абс. (%)

Групи	Естрадіол		Прогестерон	
	гіпо-естрогенія	нормо-естрогенія	гіпо-прогестеронемія	нормо-прогестеронемія
I, n=33	30 (90,9)	3 (9,1)	25 (75,8)	8 (24,2)
II, n=35	32 (91,4)	3 (8,6)	31 (88,6)	4 (11,4)
Контроль-на, n=54	19 (35,2)	35 (64,8)	11 (20,3)	43 (79,6)
p	$\chi^2=42,3$	$p<0,0001$	$\chi^2=47,8$	$p<0,0001$

Отримані результати представлені графічно на рисунках 2, 3.

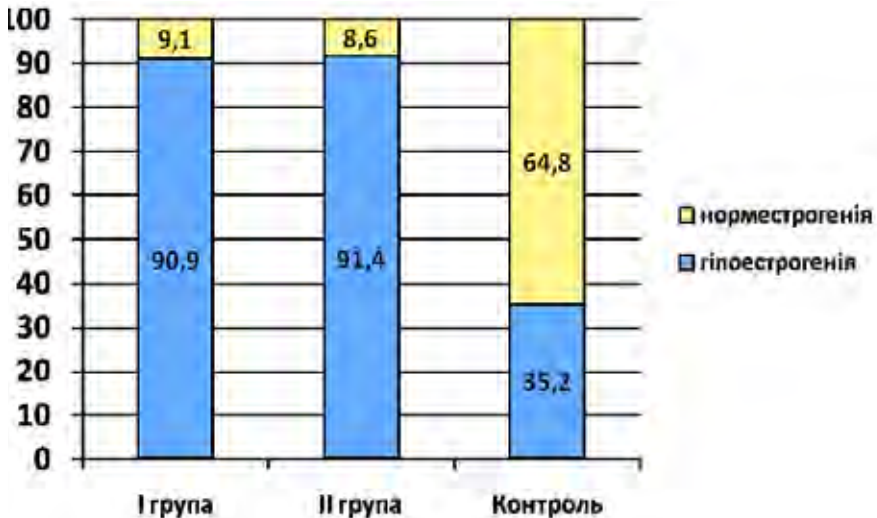


Рис. 2. Розподіл обстежених жінок за рівнем базального естрадіолу, %

Аналіз базального рівня естрогенів виявив (табл. 2), що як серед пацієнток з СПКЯ, так і серед жінок з МС репродуктивного віку переважав гіпоестрогенний стан. А саме 30 36. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика 22 (2)/2013

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

(90,9%) жінок з СПКЯ та 32 (91,4%) пацієнтки з МС мали абсолютну гіпоестрогенію, тоді як серед здорових жінок репродуктивного віку групи контролю найвищою була питома частка нормоестрогенії – 35 (64,8%) ($\chi^2=42,3$; $p<0,0001$).

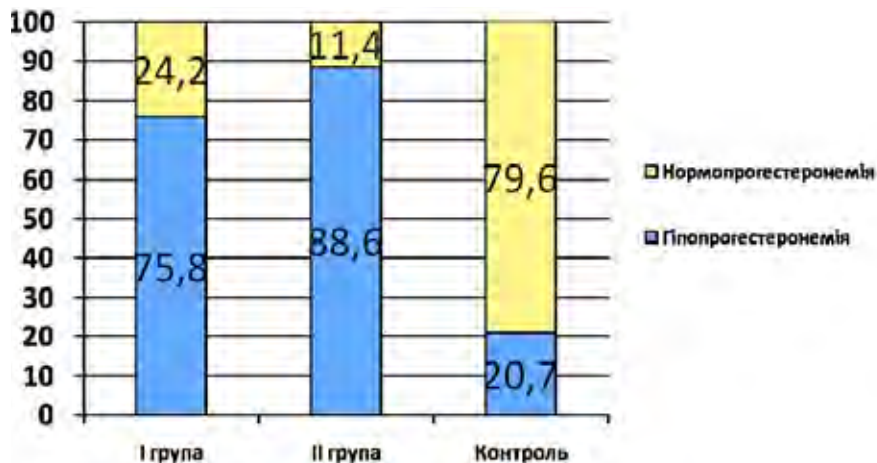


Рис. 3. Розподіл обстежених жінок за рівнем базального прогестерону, %

При цьому цікаво, що в той же час у пацієток основних груп досліджень було виявлено також і абсолютну гіпопрогестеронемію (табл. 2). Так, при СПКЯ ми визначили, що понижені рівні прогестерону у другій фазі природного або індукованого менструального циклу спостерігались у 25 (75,8%) жінок. У 31 (88,6%) пацієток з МС також спостерігався стан гіпопрогестеронемії. При цьому серед здорових жінок більшість (43 (79,6%)) мали нормальний рівень прогестерону ($\chi^2=47,8$; $p<0,0001$).

Тобто з'ясовано, що у пацієток з СПКЯ та МС спостерігається стан відносної гіперестрогенії на тлі абсолютної гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії. Внаслідок зазначених дисгормональних змін спостерігається відсутність адекватного протективного впливу прогестерону на тканини і відповідно підвищується ризик гіперпроліферативних процесів у даного контингенту жінок.

Слід зазначити, що середні показники базальних рівнів гонадотропних гормонів (ФСГ та ЛГ) у жінок з СПКЯ та з МС знаходились в межах нормативних значень (табл. 2). При аналізі співвідношення ЛГ/ФСГ виявлено, що як у жінок з СПКЯ, так і при МС спостерігалось значення показника співвідношення гонадотропних гормонів більше одиниці, що достовірно перевищувало відповідний показник в контрольній групі здорових жінок (рис. 4). А саме, співвідношення ЛГ/ФСГ у пацієток з МС дорівнювало 1,1, при чому серед жінок з СПКЯ ЛГ/ФСГ=1,54 ($p<0,05$). В контрольній групі співвідношення ЛГ/ФСГ становило 0,68, що суттєво нижче, ніж у жінок основних груп дослідження ($p<0,05$). Тобто ми бачимо, що, незважаючи на існуючі уявлення з приводу того, що МС є результатом прогресування СПКЯ, погіршення з боку співвідношення гонадотропнів на тлі МС в нашому дослідженні не спостерігалось. Навпаки, простежувалась тенденція до більш низького рівня показника ЛГ/ФСГ серед жінок з МС, порівняно з пацієтками з СПКЯ (рис. 4). Це опосередковано дозволяє припустити існування різних патогенетичних механізмів розвитку зазначених синдромів.

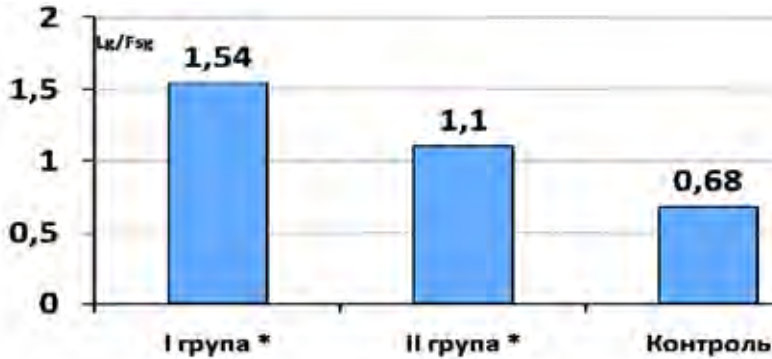


Рис. 4. Співвідношення гонадотропінів у жінок досліджуваних груп
Примітка: * - різниця статистично значима відносно контролю ($p < 0,01$).

ВИСНОВКИ

• У жінок з СПКЯ спостерігається збільшення сироваткового рівня АМГ як у порівнянні з жінками з МС, так порівняно із здоровими пацієнтками, що опосередковано може давати можливість використання значення цього показника як сурогатного маркера гіперандрогенії.

• При МС та при СПКЯ спостерігається тенденція до збільшення сироваткових рівнів пролактину, а також стан відносної гіперестрогенії, що у пацієток із зазначеними синдромами клінічно збільшує ризик розвитку гіперпроліферативних процесів.

Література

1. Balen A. H. et al. Polycystic ovary syndrome. London and New York, «Taylor&Francis». 2005.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001, 285: 2486-2497.
3. Group REA-SPcw Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) / Hum Reprod. 2004, 19: 41-47.
4. Ibaez L., Potau N., Chacon P. et al. Hyperinsulinemia, dyslipidemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. Diabetologia. 1998, 41: 1057-1063.
5. Kim S.H., Reaven G.M. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back. Diab. Vasc. Dis. Res. 2004, 1 (2): 68-75.
6. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988, 37: 1595-1607.
7. Shilin D.E. and Malayvskaya S.I. Morphometric predictors of polycystic ovary syndrome in isolated pubarche. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1995, 6 (2). (5th World Congress on Ultrasound in obstetrics and gynecology. - Japan, Kyoto. - Book of Abstracts): 174-174.
8. Беляков Н. А., Сеидова Г. Б., Чубриева С. Ю., Глухов Н. В. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). СПб.: Издательский дом СПбМАПО. 2005.

9. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. 2001, 9 (2): 56–62.
10. Гинзбург М. М., Крюков Н. Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: МЕДПРАКТИКА-М. 2002.
11. Манухин И. Б., Геворкян М. А. и соавт. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников. Проблемы репродукции. — 1999, 4: 7–13.
12. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: «МЕДпресс-информ». 2004: 139–153, 155–158, 274–275, 285–330.

Н.Ю. Вороненко

Сравнительная характеристика состояния гипоталамо-гиппофизарно яичниковой системы у женщин с синдромом поликистозных яичников и с метаболическим синдромом

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика

Вступление. Синдром поликистозных яичников является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, которое встречается среди женщин репродуктивного возраста.

Цель. Определить особенности дисгормональных нарушений функции репродуктивной системы у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и метаболическим синдромом и провести сравнительную характеристику состояния гипоталамо-гиппофизарно яичниковой системы у женщин с СПКЯ и МС.

Материалы. Проведено клиническое обследование состояния репродуктивного здоровья у 33 женщин репродуктивного возраста с СПКЯ, 35 женщин с метаболическим синдромом и 54 здоровых пациентки (группа контроля). Содержание гормонов в плазме крови обследованных женщин проводили на иммуноферментном анализаторе – фотометре производства «Avareness Technology». Иммуноферментное исследование СПКЯ выполняли с использованием двух специфических антител.

Результаты. Проведенные исследования показали, что у женщин с СПКЯ наблюдается увеличение сывороточного уровня антимюллерового гормона (АМГ) как в сравнении с женщинами с МС, так сравнительно со здоровыми пациентками, что опосредованно может давать возможность использования значения этого показателя как суррогатного маркера гиперандрогении. При МС и при СПКЯ наблюдается тенденция к увеличению сывороточных уровней пролактина, а также состояние относительной гиперэстрогении, что у пациенток с отмеченными синдромами клинически увеличивает риск развития гиперпролиферативных процессов.

Ключевые слова: женщины, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, гипоталамо-гиппофизарная система, сравнение.

N.Yu. Voronenko

Comparative characteristics of the state of the hypothalamic-pituitary ovarian system in women with polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. Polycystic ovary syndrome is one of the most common endocrine diseases that occurs in women of reproductive age.

Aim. To identify the features of dishormonal dysfunctions of the reproductive system in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic syndrome as well as to make a comparative analysis of the hypothalamic-pituitary ovarian system state in women with PCOS and metabolic syndrome.

Materials. There was conducted a clinical assessment of the reproductive health status in 33 women of reproductive age with PCOS, 35 women with metabolic syndrome and 54 healthy patients (controls). The content of hormones in the blood plasma of the surveyed women was studied on enzyme immunoassay analyzer - photometer manufactured by «Awareness Technology». Immuno-enzyme-linked assay of PCOS was performed using two specific antibodies. Results. An increase in Anti-Mullerian Hormone in serum was found in women with PCOS as compared to women with MS and healthy individuals, which may indirectly allow the use of it as a surrogate marker of hyperandrogenism. In MS and in PCOS there is a tendency to an increase in prolactin levels in serum, as well as relative hyperestrogenism which increases the risk of hyper-proliferative processes in patients with the marked clinical syndrome.

Key words: women, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome, hypothalamic-pituitary system, comparison.