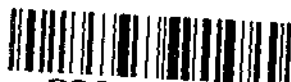


На правах рукописи



0034944 1 1

ПРОНИН АЛЕКСЕЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
У ПАЦИЕНТОК С АКРОМЕГАЛИЕЙ

Специальность 14.01.01 – акушерство и гинекология

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2010

25 МАР 2010

**Работа выполнена в ГОУ ВПО Московская медицинская
академия имени И.М. Сеченова Росздрава**

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Александр Прокофьевич Кирющенко

член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Галина Афанасьевна Мельниченко

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор -

Коколина Валентина Федоровна

доктор медицинских наук, профессор -

Древаль Александр Васильевич

Ведущее учреждение:

**Московский Областной Научно-Исследовательский Институт Акушерства и
Гинекологии**

Защита состоится « ____ » _____ 2010 г. в _____ часов на заседании

Диссертационного Совета Д.208.040.03 ГОУ ВПО Московская медицинская
академия имени И.М. Сеченова по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московской медицинской
академии имени И.М. Сеченова (117998, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 49)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного Совета,

доктор медицинских наук, профессор

Александр Михайлович Шулутко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, которое, при сравнительно небольшой распространенности (60-70 случаев на 1 млн. жителей), характеризуется высокой степенью ранней инвалидизации и смертности. Примерно половина из нелеченных больных умирает, не достигнув 50-летнего возраста. К преждевременному летальному исходу приводят острые сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, респираторные, обменные нарушения и злокачественные неоплазии (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2003). Помимо уменьшения продолжительности жизни, отличительной чертой акромегалии является снижение ее качества вследствие прогрессирующей компрессии гормональноактивной опухолью гипофиза окружающих тканей с развитием широкого спектра неврологической и эндокринной патологии, а также ускоренного формирования инвалидизирующих полиорганных нарушений, таких как акромегалическая кардиомиопатия, артериальная гипертензия, респираторная недостаточность, остеоартропатия, сахарный диабет и других заболеваний (Древал А.В., Покрамович Ю. Г., 2008).

Согласно данным литературы (Lynnette K., 1995; Johnson N., 2006; Katlas G., 2007) эндометрий, миометрий, внутренняя тека яичников, а также эпителий молочных желез являются тканями-мишенями для соматотропного гормона гипофиза (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Следствием продолжительного воздействия повышенных концентраций этих гормонов является не только прогрессирующее увеличение объема клеточной массы в органах, но и нарушение дифференцировки клеток.

Развивающиеся при акромегалии дисрегуляторные, гипертрофические и гиперпластические процессы оказывают негативное воздействие на состояние репродуктивной системы больных, обуславливая как нарушение менструальной функции и существенное снижение фертильности, так и развитие неоплазий, что приводит к снижению качества и продолжительности жизни пациентов

(Кирющенко А.П., Хохлова И.Д., 2008). В связи с этим восстановление и поддержание женского здоровья при акромегалии является сложной комплексной клинической проблемой, решение которой зависит от согласованного действия многих специалистов - эндокринологов, нейрохирургов, акушеров-гинекологов, а также от своевременно проведенных диагностических и лечебных мероприятий.

К сожалению, клиничко-биохимическая ремиссия акромегалии не всегда сопровождается восстановлением нормальной деятельности всех органов и систем организма, что нередко связано с запоздалой диагностикой и значительной продолжительностью активной стадии заболевания. Поэтому важным этапом лечения, направленным на повышение качества жизни больных, является эффективная коррекция осложнений акромегалии, включающая нормализацию деятельности органов репродуктивной системы. Последнее обусловило необходимость дополнительного изучения этиопатогенетических аспектов нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений и особенностей поражения женских половых органов при акромегалии.

До недавнего времени эпидемиологические исследования, посвященные акромегалии и ее осложнениям, имели разрозненный и несистематический характер, что, в первую очередь, объясняется низкой распространенностью заболевания и отсутствием возможностей для осуществления скоординированных международных проектов (Пронин В.С., 2008). С возникновением в России и странах Европы регистров систематизированных баз данных о таких больных появилась реальная возможность проводить сопоставительные исследования поражений женской репродуктивной системы на большой выборке пациенток, а также оценивать эффективность диагностических пособий и проводимого лечения. Необходимым условием для статистически значимого сопоставления полученных результатов стала разработка базовых консенсусных соглашений, касающихся целей и методов лечения как основного заболевания, так и его осложнений.

Цель исследования: изучение состояния репродуктивной системы у пациенток с акромегалией.

Задачи исследования:

- 1). Изучить некоторые патогенетические аспекты нарушений репродуктивной системы у пациенток с акромегалией;
- 2). Определить частоту и структуру гинекологической патологии у больных акромегалией;
- 3). Выявить особенности состояния репродуктивной системы у больных акромегалией на основании оценки данных гормонального и ультразвукового исследований с ЦДК и доплерометрией;
- 4). Разработать алгоритм диагностики заболеваний органов репродуктивной системы у пациенток с акромегалией;
- 5). Оценить степень обратимости нарушений репродуктивной системы на фоне терапии основного заболевания.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые проведено углубленное изучение патогенетических аспектов развития нарушений состояния органов репродуктивной системы в ходе комплексного обследования 192 больных акромегалией, включенных в Московский регистр. Выявлены органы-мишени женской половой системы, наиболее подверженные влиянию гиперфункции оси СТГ/ИФР-1, установлена частота и структура гинекологической патологии у таких больных.

В результате исследования выявлено негативное влияние масс-эффекта растущей опухоли на трофную функцию аденогипофиза, сопровождающееся снижением продукции гонадотропинов, а также наличие патологической связи

между выраженностью гиперактивности СТГ/ИФР-I оси и морфофункциональными изменениями органов женской репродуктивной системы.

Выявлены особенности кровоснабжения тела матки, свидетельствующие об общей тенденции к активизации маточного кровотока у пациенток с активной стадией акромегалии.

Подтвержден фактор блокирующего воздействия повышенных концентраций СТГ и ИФР-I на процессы апоптоза в клетках эндометрия, что приводит к увеличению пролиферативной активности и неконтролируемому делению клеток.

Практическая значимость

- 1). Установлены частота и характер нарушений состояния репродуктивной системы у больных акромегалией,
- 2). Разработан алгоритм диагностики нарушений состояния репродуктивной системы у пациенток с акромегалией, включающий в себя подробное изучение клинико-anamnestических данных, гормонального профиля больных, результатов трансвагинальной эхографии органов малого таза, цветового доплеровского картирования и доплерометрии в маточных сосудах, УЗИ молочных желез и маммографию, по показаниям – гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание эндоцервикса и эндометрия с гистологическим изучением соскобов,
- 3). Определены оптимальные методы лечения акромегалии, при использовании которых достижение клинико-биохимической ремиссии сочеталось с улучшением состояния репродуктивной системы больных.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) Акромегалия является заболеванием, приводящим к сочетанным регуляторным, функциональным и патоморфологическим изменениям органов репродуктивной системы,

2) Для оптимизации диагностики нарушений функции репродуктивной системы в алгоритм обследования таких пациенток необходимо включать гормональные исследования и УЗИ с ЦДК,

3) Эффективность лечения и профилактики нарушений органов репродуктивной системы при акромегалии определяется оптимальностью терапии основного заболевания, своевременностью диагностики патологического состояния женских половых органов и адекватностью лечебного пособия при наличии необратимых осложнений.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на 124-м съезде Северогерманского общества акушеров-гинекологов (Гамбург, 2008), на III Международном съезде молодых ученых (Москва, 2009) и на 13-м съезде Немецкой Ассоциации нейроэндокринологов (Гамбург, 2009).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-методической конференции кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета и кафедры эндокринологии лечебного факультета ММА им И.М. Сеченова 24 июня 2009 года.

Внедрение результатов работы в клиническую практику

Результаты диссертации внедрены в работу клиники эндокринологии и клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева ММА им. И.М.Сеченова.

Публикации результатов работы

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ в отечественной и зарубежной печати.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных, описания

методов обследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 131 источник, в том числе 30 отечественных и 101 зарубежного авторов. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 23 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика больных и методы исследования

В основу работы положен анализ комплексного обследования 192 больных акромегалией, наблюдавшихся в клинике эндокринологии и поликлиническом отделении клиники акушерства и гинекологии Московской Медицинской Академии имени И.М. Сеченова с 2003 по 2009 гг. Все пациентки были направлены в ММА имени И.М. Сеченова после обследования эндокринологами и терапевтами по месту жительства и включены в Московский регистр больных акромегалией.

Возраст больных колебался от 18 до 80 лет и в среднем составил 56 лет. 37% пациенток находились в репродуктивном периоде, 14% - в пременопаузе и 49% - в постменопаузе. У 77% больных диагностирована активная стадия акромегалии, у 23% - стадия клинико-биохимической ремиссии.

Критерии активной стадии акромегалии основывались на международном консенсусном соглашении участников Гипофизарного общества и Европейской нейроэндокринологической ассоциации от 2005 года и включали в себя следующие положения: клинические признаки активности процесса, превышение уровня СТГ в сыворотке крови более 0,4 нг/мл натощак, содержание ИФР-I выше соответствующей возрастной нормы (Таблица 1), а также отсутствие подавления уровня СТГ менее 1 нг/мл при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с 75 г глюкозы.

Таблица 1. Референсные значения для ИФР-I по данным IMMULITE-2000 в сыворотке крови.

Возраст (годы)	21- 25	26 - 30	31 - 35	36 - 40	41- 45	46- 50	51- 55	56- 60	61- 65	66- 70	71- 75	76- 80	81- 85
Норма (нг/мл)	116- 358	117- 329	115- 307	109- 284	101- 267	94- 252	87- 238	81- 225	75- 212	69- 200	64- 188	59- 177	55- 166

Дебют заболевания в возрасте от 16 до 29 лет наступил у 18% больных, от 30 до 45 лет – у 44%, от 46 до 55 лет – у 26% и от 56 до 74 лет – у 12% пациенток. Средний возраст дебюта составил 41,5 лет. Период от последних родов до дебюта акромегалии колебался от 3 до 37 лет и в среднем составил 8 лет.

Длительность латентной фазы (срок от дебюта до постановки диагноза) варьировала от 6 месяцев до 25 лет, в среднем - 6,36 лет. Активная фаза акромегалии (срок от дебюта до наступления ремиссии) продолжалась от 1 года до 42 лет (в среднем - 12 лет). Микроаденомы по данным МРТ с контрастным усилением диагностированы у 42% пациенток, у остальных (58%) имелись макроаденомы гипофиза с максимальным объемом до 50 мл. Микроаденома регистрировалась при диаметре опухоли ≤ 1 см, макроаденома при диаметре опухоли > 1 см. Объем опухоли гипофиза определялся по формуле Di Chiro & Nelson: $\frac{A \times B \times C \times \pi}{6}$, где А - передне-задний, В - верхне-нижний, С - поперечный размеры гипофиза (см) (Di Chiro G., 1962).

32% пациенток с акромегалией перенесли трансназальную трансфеноидальную аденомэктомию с последующей супрессивной терапией аналогами соматостатина или лучевой терапией, 17% - подвергались лучевой терапии и лечению неселективными и селективными агонистами дофаминергических рецепторов (парлоделом, абергином, достинексом), 51% больных назначали только медикаментозное лечение аналогами соматостатина (Сандостатин ЛАР), длительность курса лечения колебалась от 2 до 7 лет.

Методы исследования.

1. Изучение клинико-анамнестических данных (подробный сбор анамнеза, клиническое обследование пациенток);
2. Лабораторные исследования (определение содержания СТГ, ИФР-1, ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, глюкозы в сыворотке крови);
3. Комплексное трансагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) и доплерометрией кровотока в сосудах матки;
4. Ультразвуковое исследование молочных желез;
5. Маммография;
6. Гистероскопия;
7. Раздельное диагностическое выскабливание эндоцервикса и эндометрия;
8. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование (анализ экспрессии факторов Ki-67, p53 и VEGF) соскобов эндометрия, биоптатов миометрия и миоматозных узлов.

Данные, полученные при сборе анамнеза заболевания, истории жизни, гинекологического анамнеза позволили уточнить хронологию развития и степень выраженности нарушений репродуктивной системы при акромегалии, а также выявить зависимость их от тяжести, продолжительности основного заболевания и методах его лечения.

Гинекологическое обследование включало в себя осмотр наружных половых органов и шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование и расширенную кольпоскопию. При осмотре уточняли особенности развития женских половых органов, тип оволосения, форму, консистенцию и размеры шейки, тела матки и ее придатков.

63 пациенткам с акромегалией было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза для выяснения размеров и эхоструктуры матки, объема и структуры яичников, с доплерометрией маточных сосудов. Исследование проводили в отделении ультразвуковой диагностики клиники

акушерства и гинекологии ММА им И.М. Сеченова на аппаратах «Acuson 128 XP/10» (США) и «Toshiba SSH-140A» (Япония), работающих в реальном масштабе времени, с использованием конвексного линейного датчиков 3,75 и 5,0 МГц (для трансабдоминального исследования) и 6,5 МГц (для трансвагинальной эхографии). Это обеспечило сочетание сканирования в режиме «реального времени» и функцию импульсно-волнового доплера, что позволило получить ультразвуковую картину на экране прибора в триплексном режиме: наложение цветового картирования тока крови на обычное серошкальное изображение с одновременной регистрацией кривых скоростей кровотока.

У всех пациенток проводили анализ доплерометрических кривых скоростей кровотока (КСК) в маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артериях, исследуя следующие показатели:

- Максимальную систолическую скорость кровотока,
- Индекс резистентности (ИР, индекс Пурсело) - отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей к максимальной систолической скорости ($IR = (V_{\text{макс}} - V_{\text{мин}}) / V_{\text{макс}}$),
- Пульсационный индекс (ПИ, индекс Гослинга) - отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей к средней скорости кровотока ($PI = (V_{\text{макс}} - V_{\text{мин}}) / V_{\text{ср}}$),
- Систола-диастолическое соотношение (СДО, индекс Стюарта) – отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости (Зыкин Б.И., 1994).

На основании регистрации доплеровских кривых скоростей, имеющих артериальные спектральные характеристики, определяли частоту визуализации артерий матки и эндометрия. В случае невозможности их получения, обращали особое внимание на наличие венозного кровотока в этой области.

Полученные данные сравнивали с нормативными параметрами размеров матки, яичников и нормативными значениями индексов КСК (Федорова Е.В., 2000).

Ультразвуковое исследование молочных желез проводили в клинике акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова пациенткам не старше 40 лет при отсутствии показаний для маммографии с 5 по 10 день менструального цикла или в любое время при аменорее.

Маммографию выполняли по показаниям в репродуктивном возрасте и всем больным после 40 лет в отделении рентгенологической диагностики ММА им. И.М. Сеченова на аппаратах «MammoDiagnost UC» (Philips, Нидерланды) и «Senographe DMR+» (GE Healthcare, США) в двух взаимно перпендикулярных проекциях. При необходимости получали снимки в косой проекции и прицельные снимки с увеличением.

Гормональное исследование осуществляли в лаборатории гормонального анализа клиники акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова (зав. лабораторией - к.м.н. Гитель Е.П.). Забор крови из кубитальной вены больных проводили между 8 и 10 часами утра натощак на 4-7 день сохраненного менструального цикла или при первичном обращении на фоне аменорен.

Определение содержания в сыворотке крови СТГ, гонадотропных и стероидных гормонов проводили на автоматических иммунохемилюминисцентных анализаторах «Advia Centaur» (Bayer, USA) и «Immulite», «Immulite 2000» (DPC, USA). Содержание в сыворотке крови ИФР-1 определяли иммунорадиометрическим методом с помощью стандартных наборов реактивов IGF-1 IRMA фирмы Immunotech (Франция).

Глюкозотолерантный тест с нагрузкой 75 г глюкозы для выяснения степени активности акромегалии выполняли, измеряя исходный уровень СТГ в плазме крови и сравнивая с показателями СТГ через 30, 60, 90 и 120 минут. Активная стадия акромегалии регистрировалась при отсутствии снижения концентрации СТГ ниже 1 нг/мл за период проведения теста.

Диагностическое выскабливание эндометрия выполняли под эндоскопическим контролем при помощи жесткой стеклолинзовой оптики HOPKINS II 4 мм с углом обзора 30°, фирмы «Karl Storz GmbH & Co. KG» (Германия). Соскобы эндометрия и биопаты направляли на гистологическое исследование. Морфологические типы гиперпластических процессов эндометрия определяли в соответствии с классификацией ВОЗ (1995).

Гистероскопия с РДВ эндометрия и эндоцервикса была выполнена у 6 (3%) пациенток. Показаниями явились: гиперплазия эндометрия – у 2, полип эндометрия – у 4 больных. Двум из этих шести пациенток в последующем выполнено чревосечение с надвлагалищной ампутацией матки – у одной и экстирпацией матки – у другой больной. Показанием в обоих случаях явилась миома матки с отмеченным ростом. Решение о проведении оперативного вмешательства принимали, учитывая стадию основного заболевания, степень медикаментозной компенсации, наличие показаний и сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Морфологическое изучение соскобов эндометрия, биопатов миометрия и миоматозных узлов выполняли путем первоначальной фиксации образцов эндометрия в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 часов. Далее биологический материал заключали в парафин. Из парафиновых блоков подготавливали срезы толщиной 6 микрон. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилин-эозином с последующей обработкой наборами антител к Ki-67, p53, VEGF и изучали при помощи флюоресцентного микроскопа «Leica DM 1000» (Германия) с увеличением 200х-400х. Индекс пролиферации вычисляли как значение количества окрашенных ядер на 100 клеток при учете не менее 500 клеток. Фотографические изображения с парафиновых срезов получали с помощью микрофотокамеры «Leica DFC 420C» (Германия) с цифровой обработкой программным пакетом «Leica Application Suite» и дальнейшим переносом на HDD-носитель. Исследование проводили в

лаборатории электронной микроскопии и иммуногистохимии Центрального патологоанатомического отделения ММА им. Сеченова.

Динамическое наблюдение за пациентками с акромегалией осуществляли в срок от 8 месяцев до 6 лет (в среднем 3,2 года). Контроль эффективности лечения основного заболевания проводили с учетом данных клинического обследования, повторных гормонального и инструментальных исследований.

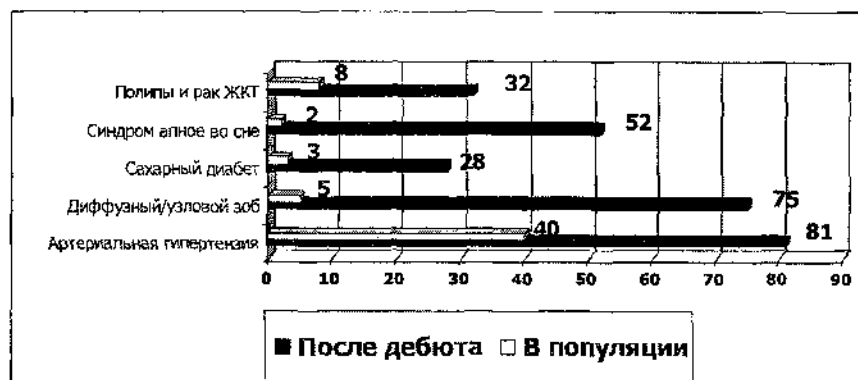
Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (версия 6.0) и «DA-system Standard» (версия 5.0). Данные представлены в виде медианы, минимального и максимального значений признака. При сравнении двух связанных групп использовали критерий Вилкоксона. Анализ зависимости проводили с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

До дебюта заболевания срок наступления менархе у всех больных соответствовал физиологической норме, а частота патологии менструальной и генеративной функции не превышала среднепопуляционные показатели.

После наступления дебюта акромегалии основными жалобами пациенток, не связанными с нарушениями половой сферы, явились: укрупнение черт лица и увеличение размеров конечностей (100%), чрезмерная полнота (86%), повышение артериального давления (78%), боли в суставах (74%), головные боли (41%), зрительные нарушения (33%) и онемение пальцев рук (19%), что непосредственно связано с генерализованным увеличением клеточной и опухолевой массы у таких больных. Отмечена сравнительно более высокая частота экстрагенитальных полиорганных нарушений, возникающих вследствие гипертрофии и гиперплазии органов и тканей-мишеней (Схема 1).

Схема 1. Частота экстрагенитальных нарушений у больных акромегалией в сравнении со среднепопуляционными данными, % (Швецова О.Б., 2000)



Характер и выраженность жалоб со стороны репродуктивной системы соответствовали клинической картине дисфункции яичников, бесплодия, гиперпролактинемии и постменопаузального синдрома (Таблица 2).

Таблица 2. Жалобы, связанные с патологией репродуктивной системы

Жалобы	Кол-во больных, %
Задержки менструации от 1,5 до 6 месяцев	48
Задержки менструации более 6 месяцев	19
Ациклические кровотечения	35
Отсутствие беременности в течение 1,5-10 лет регулярной половой жизни без предохранения	30
Галакторея	17
«Приливы» жара к голове и верхней половине туловища	38
Учащенное мочеиспускание, недержание мочи при напряжении	14
Сухость, зуд во влагалище	21
Боли внизу живота нерегулярного характера	10

Проведенные исследования показали, что течение акромегалии в репродуктивном периоде сопровождается нарушением менструального цикла по типу олигоменореи и вторичной аменореи у 67% пациенток, что связано с прогрессирующим снижением секреции гонадотропинов в результате компрессионного эффекта растущей опухоли на окружающие клетки гипофиза (Мельниченко Г.А., 2002; Jonatan S., 1996).

Несмотря на то, что содержание гонадотропных гормонов и эстрадиола у больных акромегалией находилось в пределах референсных значений (Таблица 3), в целом установлено однонаправленное снижение уровня этих гормонов.

Таблица 3. Уровни гонадотропных гормонов в различные возрастные периоды у больных акромегалией

Гормоны	Репродуктивный период, N - 42	Постменопауза N - 57
ЛГ, мМЕ/мл, (медиана; интерквартильный размах),	3,4 (0,7;10,1)	14,35 (8,9; 21,3)
ЛГ, норма	1,9-12,5	15,9-54,0
ФСГ, мМЕ/мл, (медиана; интерквартильный размах ¹),	4,6 (2,2;12,7)	36,7 (23,7;55,6)
ФСГ, норма	2,5-10,2	23,0-116,3
Эстрадиол, пмоль/мл, (медиана; интерквартильный размах),	35,5 (32;258)	33 (29;36)
Эстрадиол, норма	40-606	0-136
Пролактин, мкМЕ/мл, (медиана; интерквартильный размах),	203,5 (149;567)	177 (140; 238)
Пролактин, норма	59-619	38-430

¹ 25-й и 75-й процентиля

Так, у 70% обследованных больных акромегалией репродуктивного возраста зарегистрировано снижение уровня гонадотропинов и у 37% - уровня эстрадиола, что обусловило развитие у них гипоменструального синдрома (Схема 2). В пре- и постменопаузе доля пациенток с тенденцией к снижению продукции гонадотропинов составила 58%. (Схема 3).

Схема 2. Содержание гонадотропных гормонов в сыворотке крови у пациенток с акромегалией репродуктивного возраста (N – 42).

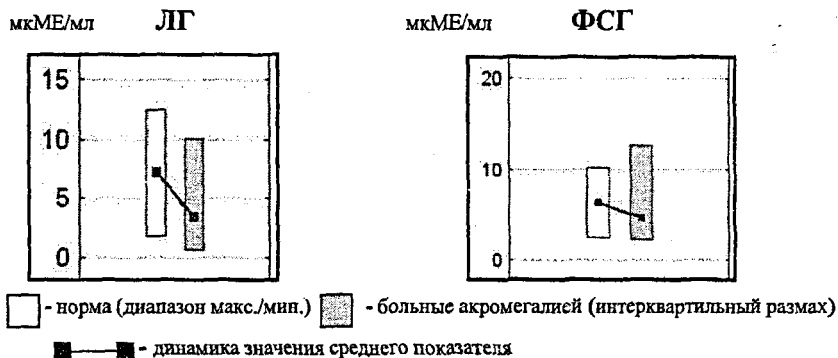
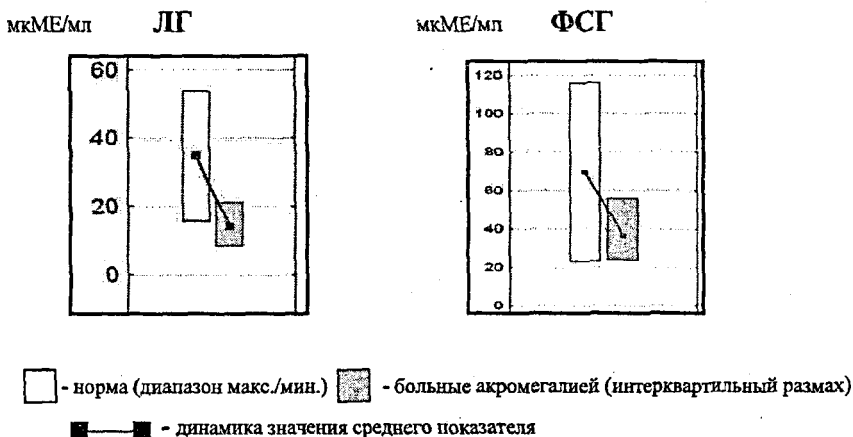


Схема 3. Содержание гонадотропных гормонов в сыворотке крови у пациенток с акромегалией в постменопаузе (N – 57).



Крайне низкая концентрация ФСГ и ЛГ в сыворотке крови за пределами нормальных референсных значений наблюдалась у 15% больных в возрасте от 28 до 42 лет (в среднем 37 лет). Этим больным был поставлен диагноз гипогонадотропного гипогонадизма, который явился либо следствием компрессионного эффекта опухоли, либо осложнением операции или лучевой терапии.

Патогенетическое влияние компрессионного воздействия увеличивающейся в размере опухоли гипофиза на снижение продукции гонадотропных гормонов находит свое подтверждение при сопоставительном исследовании секреции ЛГ и ФСГ у больных с макро- и микроаденомами гипофиза. Так, у больных с макроаденомой гипофиза выявлено более выраженное снижение продукции ЛГ ($r = -0,2341$; $p = 0,0447$) и ФСГ ($r = -0,3772$; $p = 0,001$) по сравнению с теми пациентками, у которых имела место микроаденома гипофиза. Клинически у пациенток с макроаденомой развитие гипоменструального синдрома отмечалось уже на ранней стадии развития заболевания.

Для исключения ятрогенного характера гипогонадизма была выделена подгруппа больных ($N=108$), получавших только медикаментозное лечение. В данной подгруппе также установлена обратная корреляция между размерами опухолевой ткани и содержанием ЛГ и ФСГ в крови ($r=-0,29$; $p=0,019$; $r=-0,43$; $p<0,001$). Таким образом, наличие статистически значимой обратной корреляции между объемом аденомы гипофиза и возрастным содержанием в крови гонадотропинов свидетельствует в пользу компрессионного генеза развития гипогонадизма.

Выраженное снижение секреции ЛГ и ФСГ, обуславливающее гипофункцию яичников, приводит к нарушению менструального цикла и развитию эндокринного бесплодия (Коколина В.Ф., 2006). Согласно полученным данным, у 30% пациенток после дебюта основного заболевания беременность не наступала в течение 1,5 - 10 лет регулярной половой жизни без предохранения.

При отсутствии адекватной терапии основного заболевания вероятность самопроизвольной беременности крайне мала. Тем не менее, при наступлении такой беременности последняя часто протекает с осложнениями (Katlas G., 2001). В нашем исследовании беременность после дебюта акромегалии имела место у 8 пациенток, причем в пяти случаях завершилась родами с осложненным течением (аномалии родовой деятельности, задержка отделения плаценты, кровотечение в раннем послеродовом периоде), а в шести – самопроизвольным абортom до 12 недель беременности.

Другим важным патогенетическим механизмом подавления синтеза гонадотропных гормонов, развития стойкой вторичной аменореи и эндокринного бесплодия является сопутствующая гиперпролактинемия, которая нередко наблюдается при смешанных опухолях аденогипофиза (соматопролактиномах, маммосоматотропиномах) (Соснова Е.А., 2006). При корреляционном анализе выявлено наличие умеренной прямой корреляции между объемом опухоли гипофиза и концентрацией пролактина ($r=0,26$; $p<0,001$) и обратной корреляции между содержанием пролактина и уровнями ЛГ и ФСГ в сыворотке крови ($r=-0,29$; $p=0,003$; $r=-0,33$; $p<0,001$). Эти данные указывают на более агрессивный характер опухолевого роста у больных со смешанными опухолями гипофиза и на супрессивное действие гиперпролактинемии на секрецию гонадотропных гормонов.

Повышенный уровень пролактина угнетает импульсную секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, нарушая, таким образом, продукцию гонадотропинов и обуславливая гипофункцию яичников. Кроме того, гиперпролактинемия подавляет чувствительность передней доли гипофиза к эстрогенам, а также блокирует рецепторы к гонадотропинам в яичниках (Иловайская И.А., 2008). В нашем исследовании гиперпролактинемия выявлена у 17% пациенток, у которых диагностировано нарушение менструального цикла по типу олигоменореи или стойкой вторичной аменореи. Лечение таких больных осуществляли путем назначения агонистов дофамина и пролонгированных аналогов соматостатина.

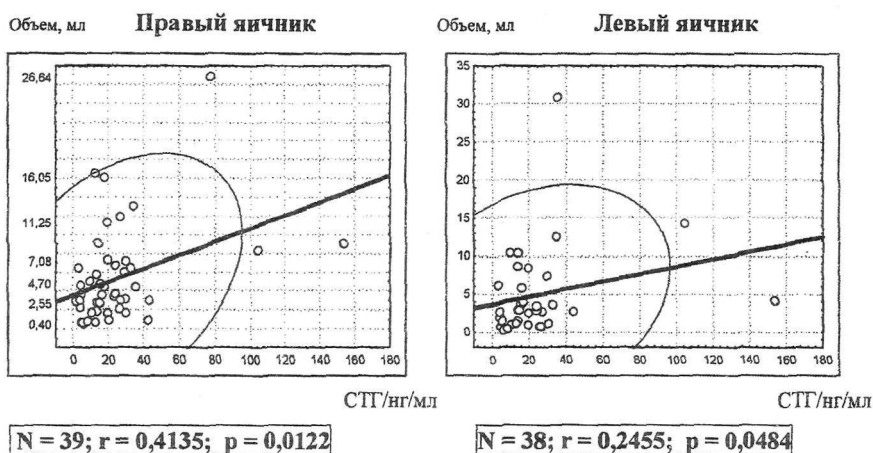
Негативное воздействие на женскую репродуктивную систему при акромегалии оказывает также активизация оси СТГ/ИФР-1. Избыток ИФР-1 способствует увеличению индекса митотического деления в результате супрессии интенсивности процессов апоптоза в клетках и подавления экспрессии гена-супрессора клеточной пролиферации, что влечет за собой усиление пролиферативных процессов в органах- и тканях-мишенях (Bengtsson B., 1993)

Полученные нами результаты подтверждают наличие генерализованной макросомии органов репродуктивной системы у пациенток с акромегалией. Так, у 71% больных выявлена гипертрофия больших и малых половых губ. При ультразвуковом сканировании органов малого таза зарегистрировано увеличение объема яичников при сохранении их экзоструктуры у 24% больных (Схема 4). Отмечена умеренная прямая корреляция между выраженностью гиперпродукции СТГ и объемом яичников, что свидетельствует в пользу стимулирующего (прямого или опосредованного ИФР-1) влияния гормона роста на пролиферативные процессы в яичниках (Схема 5).

Схема 4. Объем яичников у больных акромегалией в различных возрастных группах (N – 63)



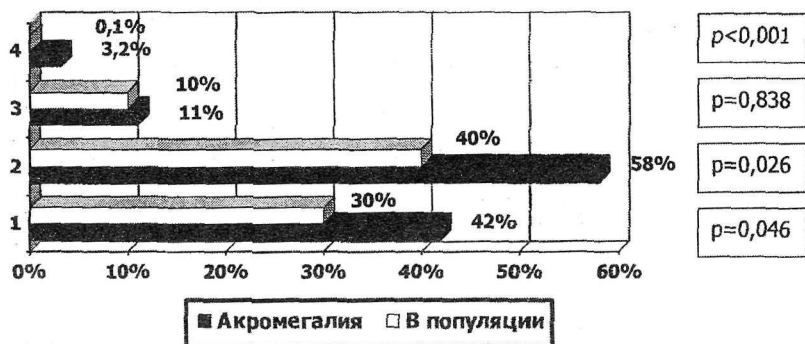
Схема 5. Корреляция между уровнем СТГ и объемом яичников у пациенток с акромегалией.



Несмотря на то, что размеры матки в различных возрастных периодах у большинства больных соответствовали нормативным показателям, нами выявлено достоверное ($p = 0,046$) повышение частоты миомы матки (42%), по сравнению с аналогичными показателями в популяции (20 - 30%) (Вихляева Е.М., 1981, Aleem F., 1995). Размер миоматозных узлов колебался от 7 мм до 87 мм, при их интерстициальной или интерстициально-субсерозной локализации. Гиперпластические процессы эндометрия были выявлены у 11% пациенток, что лишь немного превосходит среднепопуляционную частоту, составляющую 10% (Jonatan S., 2000).

Согласно результатам маммографии у 58% больных диагностирована диффузная или очаговая фиброзно-кистозная мастопатия, что достоверно ($p = 0,0263$) превышает среднепопуляционную частоту, которая колеблется от 30 до 50% (Схема 6) (Сидоренко Л.М., 1991; Швецова О.Б., 2000).

Схема 6. Частота миомы матки (1), фиброзно-кистозной мастопатии (2), гиперпластических процессов эндометрия (3) и рака молочных желез (4) у пациенток с акромегалией (N - 63)



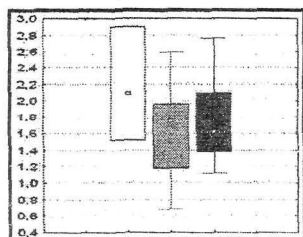
Таким образом, в результате проведенного нами исследования выявлено, что одно из основных клинических проявлений акромегалии – спланхномегалия – имеет непосредственное отношение и к женским половым органам. Продолжительная автономная гиперсекреция СТГ способствует усиленной продукции гормонов-посредников - ростовых факторов (инсулиноподобных факторов роста I и II, фактора роста эндотелия и др.), стимулирующих митотическую активность в клетках и неуправляемый рост клеточной массы гормонозависимых тканей. Следствием неконтролируемого тканевого роста является прогрессирующее увеличение размеров органов с формированием в тканях видовой деспециализации и патологических морфо-функциональных изменений (Молитвословова Н.Н., 2009).

В ходе проведения ЦДК было установлено, что при изменении калибра сосудов (от маточных до спиральных артерий) у больных акромегалией происходит физиологическое постепенное снижение показателей сосудистого сопротивления, что соответствует данным литературы (Федорова Е.В., 2000). При этом значения индексов КСК у больных акромегалией были статистически значимо ($p = 0,039$ для ПИ; $p = 0,007$ для ИР) ниже аналогичных показателей в норме (Схема 7). Так, значение медианы ПИ у больных акромегалией оказалось

ниже нормативных значений, составив 1,43 (0,69-2,59) по сравнению с 2,09 (1,52-2,90); значение медианы ИР по сравнению с нормативным составило 0,71 (0,53-0,88) и 0,81 (0,70 - 0,90), соответственно.

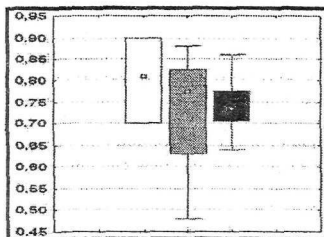
Схема 7. Снижение значений индексов кровотока в маточных артериях у больных акромегалией

см/с Пульсационный индекс



$p = 0,039$; $N = 19$

см/с Индекс резистентности



$p = 0,007$; $N = 19$

□ - норма ▨ - правая маточная артерия ■ - левая маточная артерия

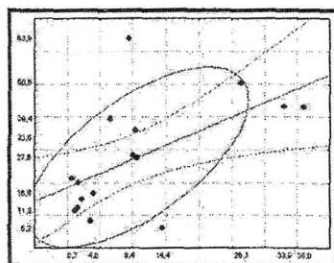
Выявленное снижение значений индексов КСК обусловлено, вероятно, неонангиогенезом, о чем свидетельствуют извитой характер сосудов с формированием обширной сосудистой сети в эндометрии и интенсивная экспрессия белков - факторов роста эндотелия сосудов.

Действительно, в ходе иммуногистохимического исследования экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) выявлено, что индекс плотности сосудов (среднее число окрашенных сосудов на 10 полей зрения) составил 0,64 по сравнению с 0,16 в эндометрии пациенток без акромегалии ($p < 0,05$).

Увеличение максимальной скорости кровотока в маточных артериях имеет статистически значимую умеренную прямую корреляцию с уровнем СТГ ($r = 0,5812$, $p = 0,0182$ и $r = 0,5029$, $p = 0,0461$ в правой и левой маточных артериях, соответственно), что указывает на прямое или опосредованное влияние гиперактивности оси СТГ/ИФР-1 на интенсивность кровоснабжения органов-мишеней (Схема 8).

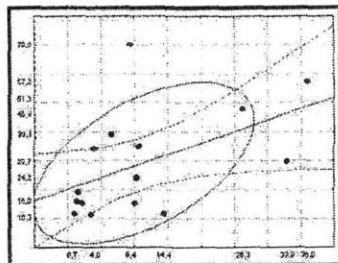
Схема 8. Корреляция между скоростью максимального кровотока в маточных артериях и уровнем СТГ у пациенток с акромегалией

V, см/с Правая маточная артерия



N = 19, r = 0,5812, p = 0,0182

V, см/с Левая маточная артерия



N = 18, r = 0,5029, p = 0,0461

Таким образом, именно степень гормональной активности опухоли влияет на интенсивность кровоснабжения органов женской репродуктивной системы.

Выраженность клеточной пролиферации эндометрия оценивали при изучении степени экспрессии белка Ki-67 и p53. Проллиферативный индекс (число окрашенных ядер на 100 клеток) для Ki-67 в гиперплазированном эндометрии пациенток с акромегалией варьировал от 16 до 24% (в норме – до 10%). Это согласуется с данными литературы об активности клеточного деления при гиперпластических процессах эндометрия (Joerger A., 2008). Позитивная реакция на экспрессию p53 в периваскулярных и эпителиальных клетках эндометрия пациенток с акромегалией (по интенсивности от 0 до 3 баллов) составила 3 балла против 2 у пациенток без акромегалии.

Обнаруженное снижение индексов КСК маточных артерий на фоне интенсивной васкуляризации ткани эндометрия и активации экспрессии факторов роста, в т.ч. эндотелия сосудов, по данным морфологического и иммуногистохимического исследований свидетельствует в пользу характерного для заболевания изменения типа кровоснабжения тканей с разветвлением сосудов и формированием обширной сосудистой сети капиллярного типа (Lawn A., 1974; Кондриков Н.И., 1999). Таким образом, при акромегалии создаются

благоприятные условия для нарастания клеточного пула в обильно кровоснабжаемых тканях, что может способствовать формированию гиперпластических и гипертрофических изменений в тканях эндометрия, миометрия и эпителия молочной железы.

В ходе проведенного исследования разработан алгоритм диагностического поиска нарушений со стороны органов репродуктивной системы у пациенток с акромегалией.

Алгоритм диагностики поражений репродуктивной системы у пациенток с акромегалией



Периодичность повторного обследования пациенток зависит от тяжести основного заболевания и составляет от полугода при активной стадии акромегалии до 1 года в фазе клинико-биохимической ремиссии. Учитывая склонность опухоли к экспансивному росту, не следует забывать о возможном развитии у пациенток полигландулярной недостаточности.

Лечение основного заболевания осуществлялось путем:

- 1) операции трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии с дальнейшей супрессивной терапией аналогами соматостатина или лучевой терапией – 32 % больных,
- 2) лучевой терапии с последующим назначением Парлодела – 17% больных,
- 3) медикаментозного лечения аналогами соматостатина или Парлоделом – 51% больных.

Эффективность терапии проявлялась статистически значимым снижением уровня СТГ ($p = 0,0256$), нормализацией содержания ИФР-1 ($p = 0,004$) до возрастной нормы и уменьшением уровня СТГ при проведении ОГТТ ниже 1 нг/мл за 2-часовой период проведения теста (Таблица 4).

Таблица 4. Снижение показателей оси СТГ/ИФР-I на фоне терапии акромегалии

	СТГ, нг/мл (Медиана, интерквартильный размах), N – 186	ИФР-1, нг/мл (Медиана, интерквартильный размах), N – 139	Надир СТГ при ОГТТ, нг/мл (Медиана, интерквартильный размах), N - 116
До начала лечения (1)	22,5 (14;40)	620 (472;741)	5,55 (2,25;18,5)
На фоне терапии (2)	6 (2,18;14,95)	354 (217,5;588,5)	0,57 (0,3; 0,9)
p^{1-2}	0,0256	0,004	< 0,001

Согласно проведенным исследованиям восстановлению функции репродуктивной системы способствует, прежде всего, лечение основного заболевания. Так, у 40% пациенток репродуктивного возраста произошло восстановление нормального менструального цикла после селективной

аденомэктомии трансназальным трансфеноидальным доступом и супрессивной медикаментозной терапией аналогами соматостатина и агонистами дофамина. При этом наилучший эффект наблюдался после хирургического вмешательства (75% всех удачных исходов лечения). Лучевая терапия, напротив, не способствовала восстановлению менструального цикла, что обусловлено спецификой лучевого воздействия с развитием гипофизарной недостаточности.

В результате проведенного исследования выявлено несколько патогенетических механизмов неблагоприятного воздействия СТГ-продуцирующей опухоли на состояние органов женской репродуктивной системы:

- во-первых, масс-эффект растущей соматотропиномы на окружающие ткани, и, как следствие, снижение секреции гонадотропинов, приводящее к нарушению функции яичников, развитию гипоменструального синдрома и бесплодия;
- во-вторых, генерализованное воздействие инсулиноподобного фактора роста-1, подавляющего апоптоз и стимулирующего пролиферативные процессы в восприимчивых органах и тканях, обуславливая гипертрофические и гиперпластические изменения в яичниках, повышение частоты развития миомы матки и фиброзно-кистозной мастопатии;
- в-третьих, гиперпролактинемия при наличии смешанной патоморфологической структуры опухолевой ткани, что не только усугубляет нарушение продукции гонадотропных гормонов, но и способствует уменьшению чувствительности к ним яичниковых рецепторов.

Установлено, что эффективность лечения и профилактики нарушений органов репродуктивной системы при акромегалии определяется своевременным выявлением и адекватным лечением основного заболевания. Достижение клинико-биохимической ремиссии акромегалии у пациенток репродуктивного возраста является необходимым условием восстановления овуляторного характера цикла и фертильности, что позволит существенно повысить качество жизни и сохранить репродуктивный потенциал пациенток с акромегалией.

Выводы.

1. Основными патогенетическими аспектами нарушения состояния репродуктивной системы у женщин с акромегалией являются компрессия окружающих тканей растущей опухолью гипофиза и избыточная секреция пролактина. Клинически это проявляется развитием гипоменструального синдрома (67%), галактореи (17%) и эндокринного бесплодия (30%).

2. Длительное состояние гиперактивности системы СТГ/ИФР-1 при акромегалии способствует развитию гипертрофических и гиперпластических процессов в органах и тканях-мишенях репродуктивной системы больных вследствие подавления апоптоза и возрастанием пролиферативной активности клеток, что проявляется увеличением размеров наружных половых органов (71%), увеличения объема яичников (24%), гиперпластическими процессами эндометрия (11%), миомой матки (42%), фиброзно-кистозной мастопатией (58%) и раком молочной железы (3,2%).

3. Гиперпродукция СТГ и ИФР-1 приводит к усилению кровоснабжения матки, о чем свидетельствует снижение пульсационного индекса и индекса резистентности в маточных артериях, что является предпосылкой для патологического увеличения тканевой массы.

4. Эффективность лечения и профилактики нарушений репродуктивной системы при акромегалии зависит от адекватной терапии основного заболевания, способствующего нормализации концентраций СТГ и ИФР-1. С наступлением клинико-биохимической ремиссии акромегалии происходит восстановление менструального цикла у 40% больных репродуктивного возраста и создаются условия для возобновления фертильности. Наиболее эффективными методами лечения являются селективная аденомэктомия и длительная терапия пролонгированными аналогами соматостатина.

Практические рекомендации

1. Пациенток с акромегалией следует относить к группе высокого риска по развитию вторичного гипогонадизма, эндокринного бесплодия, гипертрофических и гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы.

2. Алгоритм диагностики нарушений состояния репродуктивной системы у пациенток с акромегалией должен включать:

- сбор данных анамнеза, учет жалоб и клинических проявлений заболевания,
- гинекологический осмотр;
- исследование уровней СТГ, ИФР-1, ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола;
- эхографию органов малого таза с цветовым доплеровским картированием и доплерометрией маточных артерий;
- УЗИ молочных желез и/или маммографию;
- консультации смежных специалистов: маммолога, окулиста, гастроэнтеролога, стоматолога;
- по показаниям – гистероскопия + отдельное диагностическое выскабливание эндометрия и эндометрикса.

При активной стадии акромегалии повторное динамическое обследование следует проводить не менее 1 раза в полгода, в стадии клинико-биохимической ремиссии - 1 раз в год.

3. Необходимым условием коррекции нарушений состояния репродуктивной системы у пациенток с СТГ-продуцирующей аденомой гипофиза является предварительное достижение клинико-биохимической ремиссии основного заболевания. Разрабатывая стратегию лечения и профилактики патологии женской половой сферы, следует учитывать рекомендации эндокринолога и смежных специалистов.

Публикации по теме диссертации

1. Pronin A., Schmutzler A., Ischenko A., Melnichenko G et al. Ovarian volume in women with acromegaly: an age-related ultrasound investigation // 124. Annual Congress of NGGG, Hamburg, Germany, 2008. – s.44.
2. Pronin A., Kiryuschenkov A., Melnischenko G., Khokhlova I., Pronin V. The influence of acromegaly on genital morbidity in female patients. // 13. Annual Congress of DGE, Hamburg, Germany, 2009. – s. 664.
3. Pronin A., Melnichenko G., Gitel E., Marova E. et al. Prognostic parameters for acromegaly development and its resistance to the treatment // 13th Annual Congress of ENEA, Antalya, Turkey, 2008. – s.111.
4. Пронин А.В., Кирющенко А.П., Хохлова И.Д. Состояние репродуктивной системы у пациенток с акромегалией. // Акушерство и гинекология. М., «Медицина», 2009; № 1– с. 15-18.
5. Пронин А.В. Оценка состояния репродуктивной системы у пациенток с акромегалией // III Международная конференция молодых ученых. Москва, 2009. – с. 109
6. Пронин А.В., Кирющенко А.П., Хохлова И.Д., Мельниченко Г.А., Гитель Е.П., Пронин В.С. Состояние репродуктивной системы у пациенток с акромегалией. // Акушерство и гинекология. М., «Медицина», 2009; № 4. – с. 33-37.

Подписано в печать: 04.03.2010

Заказ № 3359 Тираж - 100 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(499) 788-78-56

www.autoreferat.ru