

Ф. В. Шикаева, Н. Ф. Ефименко

**ГОРМОНАЛЬНО-МЕДИАТОРНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ
ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**

Запорожский институт усовершенствования врачей

Частота синдрома поликистозных яичников среди женщин, страдающих эндокринным бесплодием, достигает 4—6 % [3]. Вместе с тем вопросы патогенеза указанного синдрома остаются до настоящего времени не до конца изученными. Существует несколько концепций в отношении механизма развития синдрома поликистозных яичников: яичниковая, надпочечниковая и центральная. Преобладающей среди исследователей в настоящее время является точка зрения о том, что синдром поликистозных яичников — результат дисфункции гипоталамуса или более высокой нейрорегуляции [2, 6, 8].

Клинические и биохимические особенности синдрома поликистозных яичников характеризуются ациклической продукцией гонадотропинов с преобладанием ЛГ, гиперандрогенией, недостаточной продукцией эстрогенов, ановуляцией и бесплодием. К другим клиническим симптомам относятся двустороннее увеличение яичников, нарушение менструальной функции вплоть до стойкой аменореи, тучность и различная степень выраженности гирсутизма [1, 5, 9].

Учитывая многочисленные данные о том, что гонадотропная активность гипофиза и особенно продукция пролактина находятся под контролем моноаминергических (дофаминергических и серотонинергических) систем гипоталамуса, есть все основания допустить, что нарушения на уровне взаимоотношений моноаминов, ЛГ, ФСГ и пролактина могут лежать в основе патогенеза поликистозных яичников.

Материалы и методы

Изучены гормонально-медиаторные взаимоотношения у 33 больных с синдромом поликистозных яичников. Диагноз устанавливался на основании полного клинического обследования с использованием тестов функциональной диагностики, данных рентгенологического исследования костей черепа и внутренних половых органов, ультразвукового исследования, определения экскреции стероидных гормонов яичников и коры надпочечников.

У всех больных проводилось определение гонадотропных гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ, пролактина), эстрадиола, тестостерона, андростендиона радиоиммунологическими методами с использованием стандартных наборов реактивов производства отечественных и зарубежных фирм. Дофамин и серотонин определяли в крови с помощью спектрофлуориметрических методов. В качестве контрольной группы обследованы 10 здоровых женщин с двухфазным менструальным циклом, обследование проводилось на 6—7-й день цикла.

Результаты и их обсуждение

На основании углубленного эндокринологического анализа с учетом уровня моноаминов, яичниковых, гонадотропных гормонов и пролактина нами выделены 2 группы больных с дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы при поликистозных яичниках. 1-ю группу составили 23 жен-

щины с поликистозными яичниками при нормальном уровне пролактина, во 2-ю группу вошли 10 больных с поликистозными яичниками при гиперпролактинемии.

Результаты гормонального исследования представлены в таблице.

У больных 1-й группы содержание ЛГ в крови составило $39,89 \pm 6,29$ мМЕ/мл, что достоверно выше величины базальной секреции гормона при нормальном менструальном цикле ($p < 0,01$). Содержание ФСГ имело тенденцию к снижению, статистически недостоверному, средняя величина секреции ФСГ составила $7,96 \pm 0,96$ мМЕ/мл. Коэффициент ЛГ/ФСГ у больных данной группы составил $5,06 \pm 1,2$, что достоверно выше этого показателя при нормальном менструальном цикле ($p < 0,05$).

В содержании моноаминов существенных отличий от нормы не обнаружено. Обращает на себя внимание только выраженная тенденция к снижению уровня дофамина. Величина дофамин/серотонин составила в среднем $1,64 \pm 0,13$ при норме $1,94 \pm 0,34$.

Уровень пролактина у больных данной группы колебался от 194,6 до 919,7 мкМЕ/мл, составляя в среднем $373,8 \pm 46,9$ мкМЕ/мл, что соответствовало норме.

О функции яичников судили по содержанию в крови эстрадиола, тестостерона и андростендиона. Анализ результатов показал, что секреция эстрадиола у больных с поликистозом яичников имеет выраженную тенденцию к повышению. Средняя величина содержания эстрадиола у больных данной группы составила $0,519 \pm 0,053$ нмоль/л (норма $0,472 \pm 0,078$ нмоль/л).

Секреция тестостерона в среднем по группе составила $1,77 \pm 0,32$ нмоль/л (норма $1,56 \pm 0,23$ нмоль/л). Более существенным оказалось повышение уровня андростендиона, который в среднем составил $2,92 \pm 0,4$ нмоль/л (норма $1,55 \pm 0,25$ нмоль/л; $p < 0,01$).

Интенсивность превращения андрогенных предшественников в эстрогены оценивалась нами по величине коэффициента эстрадиол/тестостерон + андростендион. В норме величина указанного коэффициента составляет в среднем $0,151 \pm 0,02$. У больных с поликистозом яичников эта величина равнялась $0,110 \pm 0,02$, что достоверно ниже нормы ($p < 0,05$).

Известно, что биосинтез эстрогенов в яичниках осуществляется в различных структурах, а именно: клетками тека интерна синтезируются андрогены (тестостерон и андростендион), которые в результате ароматизации в гранулезной оболочке превращаются в эстрогены. Процесс образования андрогенов находится под преимущественным контролем ЛГ, в то время как ароматизация андрогенов определяется влиянием ФСГ.

Гормоны и их соотношение	Контроль (здоровые женщины)	Больные с синдромом поликистозных яичников	
		с нормопролактинемией	с гиперпролактинемией
ЛГ, мМЕ/мл	15,35 $\pm$ 2,3	39,89 $\pm$ 6,29*	32,66 $\pm$ 6,78*
ФСГ, мМЕ/мл	8,24 $\pm$ 1,74	7,96 $\pm$ 0,96	6,4 $\pm$ 1,34
ЛГ/ФСГ	1,86 $\pm$ 0,7	5,06 $\pm$ 1,2	5,10 $\pm$ 1,0
Пролактин, мкМЕ/мл	316,36 $\pm$ 35,48	373,6 $\pm$ 46,9	1376,33 $\pm$ 320,9**
Эстрадиол, нмоль/л	0,472 $\pm$ 0,078	0,519 $\pm$ 0,053	0,496 $\pm$ 0,15
Тестостерон, нмоль/л	1,56 $\pm$ 0,23	1,77 $\pm$ 0,32	2,82 $\pm$ 0,51***
Андростендион, нмоль/л	1,55 $\pm$ 0,25	2,92 $\pm$ 0,46**	0,958 $\pm$ 0,053***
Дофамин, мкмоль/л	0,70 $\pm$ 0,05	0,67 $\pm$ 0,039	0,57 $\pm$ 0,045***
Серотонин, мкмоль/л	0,36 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,02	0,50 $\pm$ 0,03***
Дофамин/серотонин	1,94 $\pm$ 0,34	1,64 $\pm$ 0,13	1,01 $\pm$ 0,1**
Эстрадиол			
Тестостерон+андростендион	0,151 $\pm$ 0,02	0,110 $\pm$ 0,02	0,130 $\pm$ 0,015

* $p < 0,001$.** $p < 0,01$.*** $p < 0,05$.

Характерный для больных с поликистозом яичников пониженный уровень ФСГ определяет угнетение яичниковых процессов превращения андрогенов в эстрогены, нарушение созревания фолликула, ановуляцию и бесплодие. Отмеченный у больных достаточный уровень эстрогенов может быть обусловлен периферической ароматизацией андрогенов, не зависящей от ФСГ [10].

У больных 2-й группы гормональные взаимоотношения были иными: уровень ЛГ превышал норму ($p < 0,01$), содержание ФСГ было сниженным, а концентрация пролактина в крови достоверно выше нормы ($p < 0,01$). Как и у больных 1-й группы, отношение ЛГ/ФСГ достоверно превышало нормальные показатели ($p < 0,05$).

Содержание дофамина у больных этой группы было сниженным и составило в среднем $0,57 \pm 0,06$ мкмоль/л при норме $0,7 \pm 0,05$ мкмоль/л. В содержании серотонина, напротив, отмечалась выраженная тенденция к повышению, средний уровень серотонина у этих больных составил $0,5 \pm 0,03$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Коэффициент дофамин/серотонин составил у них $1,01 \pm 0,1$ ($p < 0,01$).

Известно, что продукция пролактина находится под моноаминергическим контролем, причем дофамин выполняет роль пролактинингибирующего фактора, в то время как серотонин оказывает, напротив, облегчающее действие на секрецию пролактина [4, 7]. У больных с поликистозом яичников при гиперпролактинемии установлена достоверная обратная корреляционная связь между уровнем пролактина и величиной индекса дофамин/серотонин ($r = -0,557$, $p < 0,05$). Умеренная обратная корреляционная зависимость установлена также между уровнем секреции пролактина и величиной индекса ЛГ/ФСГ ($r = -0,590$, $p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что изменение соотношения моноаминов определяет продукцию как пролактина, так и гонадотропных гормонов — ЛГ и ФСГ.

Содержание эстрадиола в крови, определяемое в динамике, колебалось у разных больных в довольно широких пределах — от 0,12 до 0,80 нмоль/л. Средняя величина секреции эстрадиола составила $0,496 \pm 0,12$ нмоль/л, т. е. абсолютное содержание эстрадиола практически не отличалось от нормы.

Уровень тестостерона у больных данной группы оказался достоверно выше уровня гормона

у здоровых женщин и составил в среднем $2,82 \pm 0,51$ нмоль/л ($p < 0,05$). В то же время содержание андростендиона было равно в среднем $0,958 \pm 0,053$ нмоль/л, что ниже нормальных показателей ($1,55 \pm 0,45$ нмоль/л). Коэффициент эстрадиол/тестостерон + андростендион, отражающий интенсивность ароматизации андрогенов, составил у больных данной группы $0,130 \pm 0,015$, что указывает на нарушение биосинтетических процессов в склерокистозных яичниках.

С увеличением уровня пролактина усиливаются процессы превращения андростендиона в тестостерон, чем можно объяснить, по-видимому, снижение содержания андростендиона и повышение уровня тестостерона у больных с гиперпролактинемией. Корреляционный анализ содержания пролактина и величины индекса тестостерон/андростендион показал наличие сильной прямой корреляционной связи ($r = 0,820$, $p < 0,05$).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что при синдроме поликистозных яичников имеют место сложные и неоднозначные эндокринные нарушения. При этом несмотря на ряд общих особенностей гормонально-медиаторных взаимоотношений, существуют и различия в механизмах, определяющих развитие синдрома поликистозных яичников.

Так, при поликистозных яичниках с нормальным уровнем пролактина в результате снижения дофаминергического влияния при нормальном уровне серотонина растормаживается продукция ЛГ. Вследствие нарушения соотношения ЛГ/ФСГ изменяются процессы биосинтеза гормонов в яичниках, что выражается в избыточной продукции андрогенных гормонов: андростендиона и тестостерона. Избыток тестостерона, по-видимому, в периферических тканях превращается в эстрогены, которые в порядке обратной связи приводят к снижению продукции ФСГ. Создается замкнутая система, своего рода порочный круг, результатом деятельности которого являются ановуляция, аменорея и бесплодие.

У больных с поликистозными яичниками при гиперпролактинемии более глубокие нарушения на уровне моноаминергической регуляции (снижение уровня дофамина при существенном повышении содержания серотонина) обуславливают повышение продукции пролактина при одновременном нарушении соотношения ЛГ/ФСГ. Дис-

функция гипоталамо-гипофизарной системы, гиперпролактинемия усугубляют нарушения биосинтеза эстрогенов яичниковыми структурами, которые сопровождаются выраженным усилением продукции тестостерона, чему также способствует гиперпролактинемия. Эффект отрицательной обратной связи в оси андрогены — ЛГ не проявляется из-за первичного нарушения на уровне моноаминергической регуляции продукции гонадотропных гормонов гипофиза. Результатом деятельности сформировавшейся патологической системы является стойкое повышение продукции ЛГ, снижение уровня ФСГ, гиперпролактинемия, гиперандрогения, что в конечном счете также приводит к выпадению менструальной функции, поликистозному перерождению яичников, бесплодию. В любом случае патогенез синдрома поликистозных яичников определяется нарушением уровня и соотношения моноаминов, гонадотропинов, пролактина и андрогенов. Нарушение на уровне моноаминергической регуляции у обследованных женщин может быть связано с состоянием стресса, обусловленным экологическими, социальными и эмоциональными факторами промышленного города.

Выявленные особенности гормонально-медиаторных взаимоотношений при синдроме поликистозных яичников расширяют представления о его патогенезе, что может иметь определенное значение в диагностике, лечении и профилактике данного заболевания.

Выводы

1. У больных с синдромом поликистозных яичников имеет место нарушение соотношений в системе моноаминергической регуляции, проявляющееся снижением уровня дофамина (при нормопролактинемии) или снижением уровня дофамина при одновременном повышении содержания серотонина (при гиперпролактинемии). Следствием нарушения моноаминергической регуляции являются повышение уровня ЛГ и снижение уровня ФСГ у всех больных, а также различный уровень пролактина.

2. При синдроме поликистозных яичников с нормальным уровнем пролактина гиперандрогения определяется односторонним повышением содержания тестостерона и андростендиона.

У больных с поликистозными яичниками при гиперпролактинемии наблюдается резко выраженное повышение уровня тестостерона на фоне снижения содержания андростендиона.

3. У всех больных с синдромом поликистозных яичников при нормальном общем уровне эстрадиола имеет место выраженная относительная гипоестрогенная.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекологическая эндокринология / Под ред. К. Н. Жмакина. — М., 1980.
2. Марева В. И. Механизмы нарушений нейрогормональной регуляции гипофизарно-овариальной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов, 1980.
3. Семендяев А. А. Диагностика и новый метод хирургического лечения синдрома поликистозных яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
4. Шикаева Ф. В., Коренева Г. П. // Акуш. и гин. — 1986. — № 5. — С. 26—27.
5. Calogero A., Macchi M., Montanini V. et al. // J. clin. Endocr. — 1987. — N 5. — P. 980—985.
6. Carriere P., Farookhi R., Brawer J. // Canad. J. Physiol. Pharmacol. — 1989. — Vol. 67, N 8. — P. 896—901.
7. Clements L., Sawyer B., Cerimele B. // Endocrinology. — 1977. — Vol. 100. — P. 692—698.
8. McCann S. // Gynec. Endocr. — 1987. — N 1. — Suppl. 1. — P. 29.
9. Milewicz A., Silber D., Mielecki T. // Obstet. and Gynec. — 1983. — Vol. 62, N 5. — P. 601—604.
10. Waichenberg B., Achando S., Mathor M. et al. // Fertil. and Steril. — 1988. — Vol. 49, N 1—2. — P. 56—61.

Поступила 09.04.92

F. V. Shikayeva, N. F. Yefimenko — HORMONAL-MEDIATOR RELATIONSHIPS IN POLYCYSTIC OVARIES SYNDROME

Summary. Examinations of 33 patients with the polycystic ovaries syndrome with measurements of monoamines, ovarian and gonadotropic hormones, and prolactin revealed disordered monoaminergic regulation in all the patients, manifesting by reduced dopamine level in normoprolactinemia and its reduction paralleled by increase of serotonin level in hyperprolactinemia. Disturbances in monoaminergic regulation result in increased level of LH and reduction of FSH levels in all the patients, as well as different prolactin levels. Hyperandrogenism in patients with the polycystic ovaries syndrome and normoprolactinemia is determined by a unidirectional increase of testosterone and androstendione, whereas in hyperprolactinemia a sharp increase of testosterone content occurs in parallel with decrease of androstendione level. Normal total estradiol level was associated in all the examinees with manifest relative hypoeestrogenism. The detected disorders in hormonal-mediator relationships in patients with the polycystic ovaries syndrome give us new information on the pathogenesis of this condition, which may be important for its diagnosis and treatment.

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.441-008.64-053.67-008.6(048.8)

О. Б. Безлепкина, Т. В. Семичева, И. С. Яровая

СИНДРОМ VAN WYK-GRUMBACH У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ С ОПИСАНИЕМ СЛУЧАЕВ)

Детское эндокринологическое отделение (зав. — доктор мед. наук В. А. Петеркова) ИКЭ ЭНЦ РАМН, Москва

Одним из основных проявлений ювенильного гипотиреоза обычно является задержка как соматического, так и полового развития. Однако в ряде случаев первичный гипотиреоз сопровождается преждевременным половым развитием (ППР) [1, 2].

Впервые об этом сообщил F. Kendle в 1905 г. [13]. Автор наблюдал девочку с кретинизмом, диагноз которого был поставлен на 1-м году жизни, однако заместительная терапия тиреоидным проводилась не всегда регулярно. В 5-летнем возрасте на фоне клинически выраженных признаков ги-