УДК 618.177+616.432-008.833-008.-61)-079.8

© В.О. Склярова, 2013.

ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ ТА НЕПЛІДДЯМ

В. О. Склярова

Кафедра поліклінічної справи і сімейної медицини з курсом дерматології, венерології (зав. кафедри – проф. Н.О. Надашкевич), Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів.

HORMONAL STATUS IN WOMEN WITH HYPERPROLACTINEMIA AND INFERTILITY

V.O. Sklyarova

SUMMARY

It has been established that the level of prolactin in women with infertility may rise to 40-69 ng/ml; in 22% of patients irregular menstruation was revealed, in 29% of patients with secondary infertility reproductive losses of pregnancy were registered, 14% of women with primary infertility had signs of scleropolycystic ovaria, 60% of women had galactorea of the I-III degree, the intensity of which was not dependent on the level of prolactin in the blood. In patients with hyperprolactinemia and infertility, no pronounced changes in the concentration of TSH, LH, FSH, free and general testosterone, cortisol, estradiol, and antibodies (ATPO, ATTH) in plasma were found. The ratio of LH/FSH was above 2.5 in 17% of women, high levels of cortisol on the background of hyperprolactinemia was observed in 15% of the surveyed patients.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ЖЕНЩИН С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ И БЕСПЛОДИЕМ

В.О. Склярова

РЕЗЮМЕ

В работе показано, что уровень пролактина у женщин с бесплодием может повышаться до 40-69 нг/мл, при этом у 22% пациенток выявлено нарушение менструального цикла, у 29% пациенток с вторичным бесплодием отмечены репродуктивные потери беременности, у 14% женщин с первичним бесплодием присутствовали признаки склерополикистозных яичников, у 60% женщин наблюдалась галакторея I-III степени, интенсивность которой не зависела от уровня пролактина в крови. У пациенток с гиперпролактинемией и бесплодием выраженных изменений концентрации ТТГ, ЛГ, ФСГ, свободного и общего тестостерона, кортизола, эстрадиола и антител (АТПО, АТТГ) в плазме крови не обнаружено. Соотношение ЛГ/ФСГ было выше 2,5 у 17% женщин, повышенное содержание кортизола на фоне гиперпролактинемии наблюдалось у 15% обследованных пациенток.

Ключові слова: гиперпролактинемия, безплідність, гормони крові.

Одним з факторів розвитку непліддя у жінок фертильного віку є зростання продукції пролактину. Гіперпролактинемія є найбільш частим ендокринним порушенням гіпоталамо-ендокринної системи, що спостерігається у жінок і супроводжується аменореєю, галактореєю, зниженням лібідо та непліддям [4, 8, 13]. Зростання рівня пролактину у крові вище 24-25 нг/мл призводить до розвитку гіпогонадотропної ановуляції і є частою причиною непліддя у жінок віком 25-34 років [1, 2, 7]. Гіперпролактинемію можуть викликати чисельні фактори – ураження гіпоталамо-гіпоталамо-гіпофізарної системи, захворювання гіпофізу та інших залоз внутрішньої секреції (щитоподібна залоза, наднирники, ячники); ряд системних захворювань (цироз, хронічна ниркова недостатність тощо), а також вагітність та прийом різних препаратів (нейролептиків, антидепресантів, холіноміметиків, антигістамінні, анестетики, блокатори та інгібітори синтезу дофаміну, оральні контрацептиви тощо) [2, 4, 6].

Згідно даних літератури, частота непліддя у жінок з гіперпролактинемією коливається від 11 до 47% [3, 9]. За умов гіперпролактинемії відзначають зміни функціонування різних ендокринних залоз, у тому числі вторинний гіпотиреоз [9] і вторинний синдром полікістозних ячників [15].

На сьогоднішній день недостатньо вивчено зміни концентрації гормонів (ТТГ, ЛГ, ФСГ, вільного і загального тестостерону, кортизолу, естрадіолу) та антитіл до тироперoксидази (АТПО) і тироглобуліну (АТТГ) у плазмі крові жінок з гіперпролактинемією, що і визначало мету наших досліджень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

На базі Львівського міського центру планування сім'ї та репродукції людини було обстежено 52 жінки віком 19-43 років з гіперпролактинемією та непліддям. Тривалість непліддя коливалось від 1-10 років, пацієнтки з первинним непліддям становили 67%, з вторинним – 33%. Концентрація пролактину в плазмі крові обстежених жінок була вищою за 24 нг/мл. Пацієнтки обстежені клініко-лабораторно. Також було проведено комплексне ультразвукове обстеження органів малого тазу (трансвагінально та трансабдомінально), наднирників, щитовидної зало-

зи і грудей за стандартною методикою в режимі реального часу на ультразвуковому апараті LOGiCa 200.

З метою виключення мікроаденом гіпофізу, стан гіпоталамо-гіпофізарної частини мозку обстежували із застосуванням магнітноядерного резонансу з контрастуванням або без нього. Пацієнтки з мікроаденомами гіпофізу, а також жінки що отримували нейролептики та психотропні препарати в дану групу досліджень не були включені.

У плазмі крові визначали концентрацію гормонів – тиреотропного (ТТГ), лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ), вільного і загального тестостерону, кортизолу, естрадіолу, та антитіл (АТПО, АТТГ) імуноферментним методом з використанням стандартних тест-систем на 2-5 день менструального циклу натщесерце.

Отримані результати оброблені статистично із використанням пакету програм ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У обстежених пацієнток з гіперпролактинемією і непліддям вміст пролактину коливався від 24-69 нг/мл, що в середньому становило 36,1 ±11,5 нг/мл. У 47% пацієнток концентрація пролактину коливалась у межах від 24 до 30 нг/мл, у 30% жінок рівень пролактину був від 31 до 40 нг/мл і у 23% – 40-69 нг/мл.

Менструальний цикл у пацієнток з гіперпролактинемією та непліддям був регулярним у 78% жінок. У 21 % пацієнток гіперпролактинемія була вторинним симптомом на тлі синдрому склерополікистозних ячників. Слід відмітити, що у 29% пацієнток з вторинним непліддям відзначені репродуктивні втрати вагітності. У 14% жінок з первинним непліддям відмічали ознаки склерополікистозних яйників.

При клінічному огляді грудей у 60% жінок з підвищеним рівнем пролактину відмічали галакторею I-III ступеня, інтенсивність галактореї не залежала від рівня пролактину в крові. При ультразвуковому скануванні грудей на 6-9 день менструального циклу у 8% жінок з гіперпролактинемією було виявлено фіброаденоми грудей, у 56% обстежених було відзначено мастопатії різних форм. У 36% пацієнток з гіперпролактинемією при ультразвуковому обстеженні грудей не було виявлено патології.

Середній вміст ЛГ у плазмі крові обстежених пацієнток становив 8,92±4,5 мМО/мл, при цьому у 17% жінок відмічали підвищення концентрації ЛГ вище норми. Вміст ФСГ в середньому становив 5,9±2,1 мМО/мл. Знижений рівень ФСГ менше 2 мМО/мл був відмічений у 6% жінок. Співвідношення ЛГ/ФСГ більше ніж 2,5 було у 17% обстежених. У раніше проведених дослідженнях було відзначено, що концентрація ЛГ та ФСГ у жінок з гіперпролактинемією знижувалась прогресивно до зростання рівня пролактину [3]. При визначенні вмісту загального і вільного тестостерону у 8% пацієнток (5 жінок) було відмічено зростання їх показників у крові.

Оцінюючи зміни концентрації ТТГ за умов гіперпролактинемії у жінок з непліддям було виявлено 2 пацієнтки (4%) з гіпотиреозом, у яких вміст ТТГ був 9 і 33 мкМО/мл. Середній рівень ТТГ у обстежених пацієнток становив 1,95±1,23 мкМО/мл. Титр антитіл АТПО та АТТГ був підвищений у 8 %, в тому числі і у пацієнток з гіпотиреозом.

Помірне зростання кортизолу вище 20 мкл/дл відмічалось у 15% жінок з гіперпролактинемією та непліддям, що може бути пов'язано з стресовою реакцією організму. Ультразвукових змін ділянки наднирників у пацієнток виявлено не було.

Отримані нами результати свідчать, що концентрація пролактину у крові жінок фертильного віку без аденоми гіпофізу може істотно перевищувати верхню межу нормативних показників.

Рядом дослідників було показано, що гіперпролактинемія супроводжується галактореєю, олігоменореєю, аменореєю, гіпоплазією матки, передменструальним синдромом, не виношуванням вагітності на ранніх термінах та непліддям [4, 13]. Порушення менструального циклу (олігоменорея або вторинна аменорея) у пацієнток з гіперпролактинемією та непліддям спостерігалось у 40% жінок [10]. Раніше було показано, що при обстеженні 113 жінок з непліддям у 22 з них (19,5%) був підвищений рівень пролактину у крові; у п'яти (4,4%) пацієнток з гіперпролактинемією не було відзначено порушень менструального циклу та не відзначалась галакторея [12]. Згідно даних Sharma N. et al. [14], зростання пролактину у плазмі крові може коливатися від 25,0 до 230,0 нг/мл, при цьому галакторея спостерігалась у 15% жінок з гіперпролактинемією. Гіпотиреоз по даних Sharma N. et al. [14] при гіперпролактинемії був виявлений у 28% випадків, що відрізняється від результатів наших досліджень.

Наші результати свідчать, що у 29% пацієнток з вторинним непліддям були репродуктивні втрати вагітності. Розвиток непліддя при гіперпролактинемії пояснюють декількома факторами: блокуванням овуляції внаслідок інгібування виділення гонадотропін-релізінг гормону; інгібуванням оваріальної ароматази, активність якої є залежна від рівня фолікулостимулівного гормону, що викликає зниження продукції естрогенів; зниженням синтезу прогестерона у клітинах гранульози [11, 12].

Отже, оцінка вмісту пролактину у крові жінок які планують вагітність, а також у пацієнток з непліддям є важливим діагностичним критерієм для нормального зачаття та перебігу вагітності. Вчасне виявлення гіперпролактинемії і адекватна корекція супутньої патології зможе покращити лікування непліддя та знизити репродуктивні втрати, сприяючи збереженню репродуктивного здоров'я населення України.

ВИСНОВКИ

1. Рівень гіперпролактинемії у жінок з непліддям коливаються в широких межах, однак у 47% жінок зростання вмісту пролактину становить від 24-

30 нг/мл, і тільки у 23% його концентрація перевищувала 40 нг/мл без наявності мікроаденоми гіпофізу.

2. У жінок з гіперпролактинемією та непліддям виражених змін ТТГ, ЛГ, ФСГ, вільного і загального тестостерону, кортизолу, естрадіолу, та антитіл (АТПО, АТТГ) не було відзначено. При цьому високий рівень ТТГ спостерігався у 4% пацієнток, співвідношення ЛГ/ФСГ було більше 2,5 у 17% жінок, збільшений вміст кортизолу спостерігався у 15 % на фоні гіперпролактинемії.

3. Галакторея I-III ступеня спостерігалась у 60% пацієнток, ультразвукові ознаки мастопатії були виявлені у 55% жінок з гіперпролактинемією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Овсянникова Т.В. Эндокринное беспродие у женщин при гиперпролактинемии / Т.В. Овсянникова // Гинекология. – 2004. – Т.6, № 3. – С. 121-124.

2. Пирогова В.І. Сучасні підходи до диференціальної діагностики гіперпролактинемічних станів у жінок репродуктивного віку / В. І. Пирогова, Н. С. Вереснюк, М. Й. Малачинська // Практична медицина. – 2010. – Т. 16, N 3. – С. 3-13.

3. Пирогова В.І. Ефективність диференційованої терапії у пацієнток з гіперпролактинемією та безплідністю / В.І. Пирогова, Н.С. Вереснюк, Н. П. Слічна // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3. – С.180.

4. Татарчук Т.Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии / Т.Ф. Татарчук, С.В. Гуньков, О.А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – N 1. – С. 26-44.

5. Татарчук Т.Ф. Гиперпролактинемия – симптом, синдром, діагноз / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко // Здоров'я України (Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія). – 2012, № 3(7) – С.8-10.

6.Biller B.M. / Diagnostic evaluation of hyperprolactinemia // J. Reprod. Med.– 1999. – Vol. 44, № 12. – P. 1095-1099.

7. Choudhury S.D. Hyperprolactinemia and reproductive disorders – a profile from north east / S.D. Choudhury, A. Goswami // J. Assoc. Physicians. India. – 1995. – Vol. 43, № 9. – P. 617-618.

8. Clinical presentation of hyperprolactinemia / A.A Luciano // J. Reprod. Med.– 1999. – Vol. 44, № 12. – P. 1085-1090.

9. Emokpae M.A. Sub-clinical hypothyroidism in infertile Nigerian women with hyperprolactinaemia / M.A. Emokpae, H.B. , A. // Niger. J. Physiol. Sci. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 35-38.

10.Godinjak Z. Correlation between hyperprolactinemia, MRI of hypophysis and clinical presentation in infertile patients / Z. Godinjak, E. Idrizbegovic, A. Rama // Med. Arh. – 2013. – Vol. 67, № 1. – P. 22-24.

11. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration / Sonigo C., Bouilly J., Carre N. [et al.] // J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 122, № 10. – P. 3791-3795.

7. Kredentser J.V. Hyperprolactinemia – a significant factor in female infertility / J.V. Kredentser, C.F. Hoskins, J.Z. Scott // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1981.- Vol. 139, № 3. – P. 264-267.

8. Matos C. M acroprolactinemia- laboratory determination and its clinical significance / C. Matos, M.L. Pereira, J.T. Guimaraes // Acta Med. Port. – 2011. – Suppl 4. – P. 929-938.

9. Sharma N. Biochemical association of hyperprolactinemia with hypothyroidism in infertile women / N. Sharma, S Baliarsingh, G.G. Kaushik // Clin. Lab. – 2012. – Vol. 58, № 7-8. – P.805-810.

10. Sultana A. Pituitary gonadotropic hormones in women with oligo/amenorrhoea / A. Sultana, S. Nadir // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. – 2008. -Vol. 20, № 3. – P. 62-65.