



РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА ЖЕНЩИН С АКРОМЕГАЛИЕЙ

А.В. Пронин¹, А.П. Кирющенко¹, Г.А. Мельниченко², И.Д. Хохлова¹,
Е.В. Федорова³, В.С. Пронин², Е.П. Гитель⁴

¹Кафедра акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета
(зав.- член-корр. РАМН, д-р. мед. наук, проф. И.С. Сидорова) 1-го МГМУ им. И.М.Сеченова

²Кафедра эндокринологии лечебного факультета
(зав.- акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова

³Университетская больница №2 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова

⁴Клинический центр 1-го МГМУ им. И.М.Сеченова

Резюме

Обследованы 192 пациентки с акромегалией. Структура поражения органов половой системы у больных с акромегалией включает в себя расстройства менструального цикла, нарушение фертильности, раннее наступление менопаузы и развитие гиперпластических процессов. Выявленные изменения репродуктивной системы могут быть обусловлены подавлением синтеза гонадотропных гормонов вследствие компрессии аденогипофиза опухолью, блокирующим воздействием гиперпролактинемии на гонадотропную функцию, либо прямым влиянием избытка инсулиноподобного фактора роста I, стимулирующего гиперпластические процессы в органах-мишенях: яичниках, железистом эпителии молочной железы и миометрии. При терапии основного заболевания необходимы пристальный контроль состояния органов репродуктивной системы, раннее выявление неоплазий и коррекция существующих нарушений.

Ключевые слова: акромегалия, соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста - I, гипогонадизм, бесплодие, гиперплазия.

REPRODUCTIVE SYSTEM OF WOMEN WITH ACROMEGALY

A.V. Pronin¹, A.P. Kirjushchenkov¹, G.A. Melnichenko², I.D. Hohlova¹,
E.V. Fedorova³, V.S. Pronin², E.P. Gitel⁴

¹Chair of Obstetrics and Gynecology №1, the 1st Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Chair of Endocrinology, the 1st Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³University Hospital №2, the 1st Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴Clinical Centre, the 1st Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Summary

192 patients with acromegaly were examined. Their reproductive disorders were found to be a result of the suppressed synthesis of gonadotropin hormones due to the tumor compression of the adenohypophysis, due to blocking effect of hyperprolactinemia on the gonadotropic function or as a result of the direct impact of insulin-like growth factor-I stimulating hyperplastic processes in target organs, such as ovaries, the glandular epithelium of the breast and myometrium. The structure of reproductive disorders in patients with acromegaly includes menstrual disturbances, infertility, early menopause and hyperplastic processes. Close management of the reproductive system, early detection of neoplasia and correction of the existing disorders are highly required during therapy for acromegaly.

Key words: acromegaly, growth hormone, insulin-like growth factor-I, hypogonadism, infertility, hyperplasia.

Аденомы гипофиза составляют 15-20% всех интракраниальных неоплазий. Среди гормональноактивных опухолей гипофиза СТГ-секретирующие аденомы (соматотропиномы) представлены в 18% случаев, занимая по частоте встречаемости 3-е место после гонадотропина и пролактином [1, 2].

Характер соматических изменений, вызванных хронической избыточной продукцией соматотропного гор-

мона (СТГ) и его основного посредника - инсулиноподобного ростового фактора-I (ИРФ-I), зависит, прежде всего, от физиологического состояния костных зон роста ко времени дебюта заболевания: при открытых зонах роста формируется гипофизарный гигантизм, если заболевание дебютирует после закрытия ростовых зон, то такое патологическое состояние именуется акромегалией (от греческого: акрон - конечность, megas

- большой), при которой рост костей скелета осуществляется за счет периостального окостенения. Акромегалия характеризуется ранней инвалидизацией и низкой выживаемостью. Смертность при активной акромегалии в 2-4 раза превышает таковую в общей популяции, что прямо коррелирует с продолжительностью периода патологического повышения уровней СТГ и ИРФ-1 в крови [3, 4].

В общей картине наблюдаемых при акромегалии осложнений, можно условно выделить 3 главные составляющие, которые необходимо учитывать при оценке степени тяжести и определении прогноза заболевания, а также для выработки лечебной стратегии.

Первая из них обусловлена масс-эффектом, т.е. непосредственным воздействием быстро растущей и инвазивно распространяющейся опухоли гипофиза на окружающие ткани с развитием тропной недостаточности, интракраниальной компрессии, неврологических, зрительных и сосудистых нарушений.

Вторая группа симптомов является отражением патологического влияния продолжительной активации оси СТГ/ИРФ-1 на все клеточные и межклеточные системы организма. При наличии полигормональных аденом гипофиза сочетанная с СТГ гиперпродукция пролактина (и/или других тропных гормонов) может оказывать модулирующее влияние на клиническую картину заболевания. На наш взгляд, акромегалия представляет собой особую биологическую модель патоморфологического состояния организма, обусловленного длительной эндогенной стимуляцией функциональной и пролиферативной клеточной активности всех тканей с увеличением объема внутренних органов и генерализованным развитием гиперпластических и дистрофических изменений.

Ускоренное умножение клеточной массы сопровождается снижением аффинности и плотности клеточных рецепторов с развитием видовой деспециализации и прогрессирующим снижением чувствительности гормонозависимых тканей к регуляторному, трофическому и стимулирующему гормональному воздействию. Важной патологической составляющей заболевания считают подавление в тканях апоптотических процессов, следствием чего является увеличение пула старых и подвергнувшихся мутации клеток с повышением риска развития мета- и неоплазий. Отмечено, что пациенты с акромегалией имеют в 3,4 раза больший риск развития злокачественных новообразований по сравнению с общей популяцией, что объясняется не только митогенным и анти-апоптотическим действием гормона роста и ИРФ-1, но и повышенной экспрессией рецепторов в опухолевой ткани к этим лигандам. Нередко у больных наблюдаются множественные опухоли [3-5].

И, в-третьих, в общей картине нозологического симптомокомплекса у прошедших лечение больных приходится учитывать и ятрогении, вызванные либо неадекватным хирургическим вмешательством, либо лучевой терапией с развитием парциальной или тотальной гипопитарной недостаточности, зрительных, неврологических и соматических нарушений.

Следует отметить, что развивающиеся при акромегалии генерализованные гипертрофические и гиперпластические процессы оказывают негативное воздействие и на состояние репродуктивной системы пациенток, что, в сочетании с ингибированием физиологи-

ческой продукции гонадотропных гормонов, способствует нарушению двухфазного менструального цикла, снижению фертильности, возникновению множественных миом матки, кистозных изменений яичников, мастопатии, а также развитию злокачественных неоплазий. К сожалению, исследования на эту тему характеризуются разрозненностью и малочисленностью, во-первых, вследствие низкой распространенности заболевания, во-вторых, из-за отсутствия сопоставимых баз данных о пациентах для систематизации полученных сведений. В данной работе был проведен анализ гормонального фона и морфо-функционального состояния органов репродуктивной системы на большой выборке пациенток, включенных в московский регистр больных акромегалией.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 193 пациентки с акромегалией в возрасте 55 (49–66) лет. Из них 37% пациенток находились в репродуктивном периоде, 14% - в пременопаузе и 49% - в постменопаузе. В ходе исследования у всех пациенток осуществляли сбор анамнеза и тщательный анализ физикальных, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Практически все больные получали тот или иной вид лечения основного заболевания. Трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия (ТТА) ранее была проведена 62 пациенткам (32%), при этом 51 из них в дальнейшем получали вторичную терапию Сандостатином ЛАР, а 10 - сочетание лучевого и медикаментозного лечения. 33 больных (17%) подверглись радиотерапии с последующим назначением неселективных или селективных агонистов дофаминергических рецепторов (бромкриптин, каберголин). У 98 (51%) пациенток проведено первичное медикаментозное лечение аналогами соматостатина (Сандостатин ЛАР, 20-30 мг, внутримышечно, в течение 28 дней). У 77% больных на момент обследования была диагностирована активная стадия акромегалии, у 23% - стадия клинко-биохимической ремиссии.

Определение содержания пептидных и стероидных гормонов в сыворотке крови (СТГ, ИРФ-1, пролактин, ФСГ, ЛГ, эстрадиол) проводили в лаборатории гормонального анализа клиники акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова с помощью иммуноферментного анализа на автоматических анализаторах Immulite 2000 и Advia Centaur (Siemens, USA). У 63 пациенток (6 - в репродуктивном периоде, 5 - в пременопаузе и 52 - в постменопаузе) выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и молочных желез на аппаратах фирмы Toshiba A-250 и A-220. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастным усилением проводили в отделении МР-томографии 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. отделением - канд. мед. наук. Белышева Е.С.) с помощью магнитно-резонансного томографа «Signa Horizon LX» (General Electric, США) напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием поверхностной катушки для головы. Объем опухоли гипофиза определяли по формуле De Chiro & Nelson: $A \times B \times C \times \pi / 6$, где А - сагитальный (переднезадний), В - верхненижний, С - аксиальный (поперечный) размеры гипофиза (см) [6].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ



STATISTICA (версия 6.0). Меры центральной тенденции и дисперсии количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего (m), для количественных признаков, отличающихся от нормальных - в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75-й процентиля). При сравнении двух связанных групп использовали критерий Вилкоксона. Анализ зависимости проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст дебюта заболевания составил 44 (36-50) года. Распределение по годам: дебют в возрасте от 15 до 29 лет отмечен у 16% больных, от 30 до 45 лет - у 43%, от 46 до 55 лет - у 31% и от 56 до 74 лет - у 10% пациенток. Таким образом, наиболее часто дебют акромегалии приходился на возрастной период от 30 до 55 лет. Длительность латентного периода (срока от дебюта заболевания до постановки диагноза) составила 6 (3-8) лет, продолжительность активной стадии акромегалии (срок от дебюта до наступления ремиссии) - 10 (7-18) лет. У 42% пациенток выявлена микро-, а у 58% - макроаденома гипофиза со средним объемом опухолевой ткани 0,15 (0,06-0,3) и 1,6 (1,0-3,4) см³, соответственно. Показательно, что у больных с макроаденомой гипофиза возраст дебюта и величина латентного периода были меньше, чем у пациенток с микроаденомой, составляя 40 (31-47) против 46 (42-53) лет и 5 (3-8) против 6 (4-9) лет, соответственно ($p < 0,001$). Содержание СТГ и ИРФ-I в крови у женщин с макро- и микроаденомой гипофиза составило 27 (17-48) против 17 (10-25) нг/мл ($p < 0,001$) и 622 (477-824) против 610 (472-713) нг/мл ($p = 0,11$) соответственно, что указывает на более активную секреторную и пролиферативную активность опухолевой ткани у молодых пациенток.

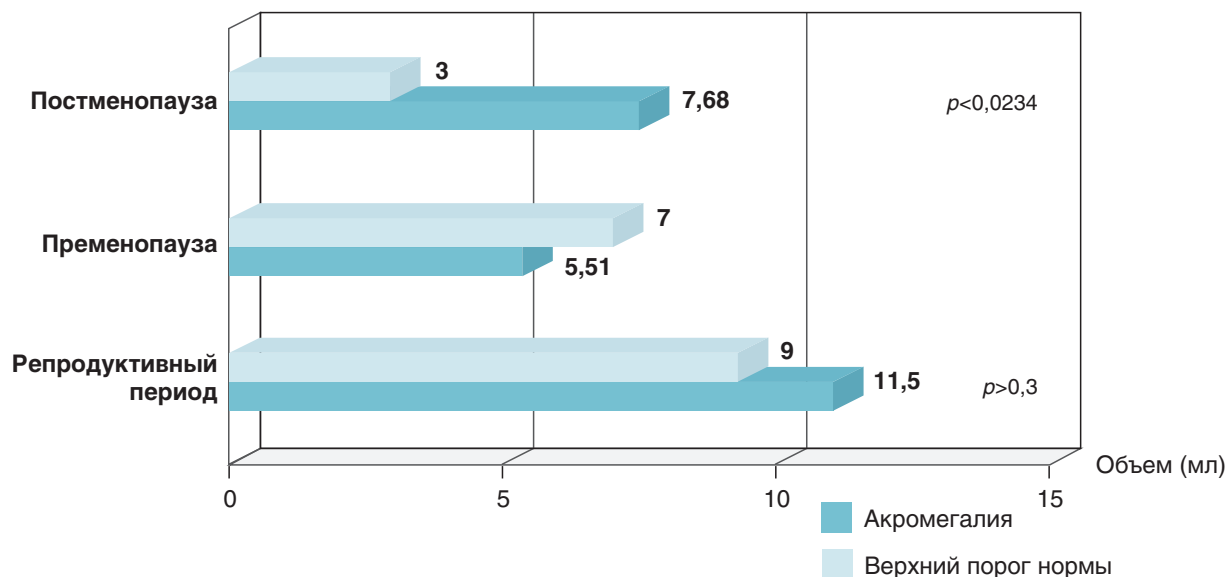
До дебюта заболевания срок наступления менархе у больных соответствовал физиологической норме и колебался от 12 до 15 лет. Беременность в анамнезе отмечена у 76% больных, при этом 12% беременностей

закончились самопроизвольными абортами, 68% - искусственными абортами, а 25% - родами. У 129 (67%) пациенток начало заболевания, помимо характерных признаков акромегалии (изменение внешности, увеличение размеров конечностей, головная боль, избыточная потливость и т.д.) сопровождалось нарушением менструального цикла по типу олиго- и вторичной аменореи. У 58 (30%) пациенток после дебюта заболевания отмечено отсутствие наступления беременности после года регулярной половой жизни без предохранения. Акушерский анамнез при акромегалии характеризовался большим числом осложнений, проявляющихся гестозом, преждевременными родами, преэклампсией.

Согласно данным эхографии у 42% обследованных пациенток выявлено от 1 до 7 миоматозных узлов с интерстициальной или интерстициально - субсерозной локализацией диаметром от 7 до 87 мм, причем у каждой 4-й больной миома матки сочеталась с увеличением объема яичников. Эндометриоз тела матки был диагностирован у 29% соответственно, причем сочетание аденомиоза с миомой матки отмечалось в 11% наблюдений. Среднее значение толщины М-эхо в группе пациенток репродуктивного возраста, измеренное при трансвагинальном сканировании, составило $7,2 \pm 1,8$ мм (в I фазу цикла) у пациенток репродуктивного возраста, $6,5 \pm 1,2$ у пациенток пременопаузального возраста и $2,5 \pm 2,2$ мм в постменопаузе. Эхо-признаки гиперплазии или полипов эндометрия были выявлены у 3 (5%) пациенток пременопаузального и 7 (11%) постменопаузального возраста. Сочетание признаков гиперпластического процесса эндометрия с повышенным содержанием эстрогенов имело место лишь у 2 у пациенток (все - в постменопаузе).

Увеличение объема яичников при сохранении их эхоструктуры во всех трех возрастных группах зарегистрировано у 24% больных. При этом статистически значимым можно считать увеличение объема яичниковой ткани в группе больных постменопаузального возраста ($p = 0,0234$). В данной группе (82% обследованных) объем яичников составил 0,3–30,8 мл (в среднем 6,34 мл) при возрастной норме 3-7 мл для пациенток 46-55 лет и 1-3 мл - старше 55 лет (Рис. 1).

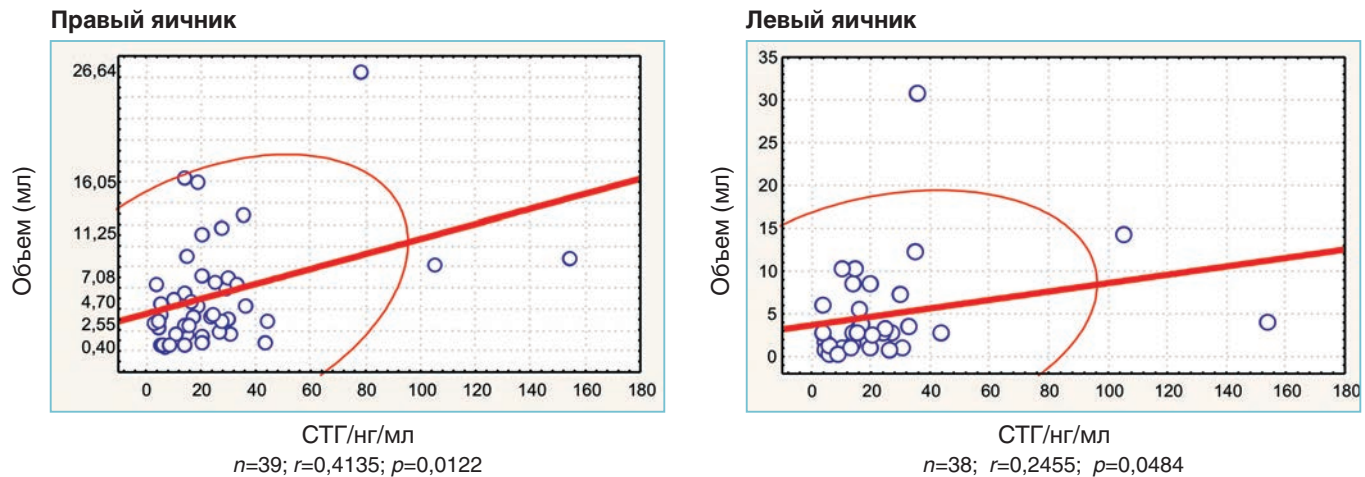
Рисунок 1. Объем яичников у больных акромегалией в различных возрастных группах (n= 63)



Выявлена также статистически значимая прямая умеренная корреляция между увеличением возрастного размера яичников по УЗИ и концентрацией СТГ ($r=0,43$; $p<0,001$), что указывает на прямое (или опосредованное) влияние избыточной продукции СТГ на увеличение размеров органов-мишеней репродуктивной системы (Рис.2).

дovanное) влияние избыточной продукции СТГ на увеличение размеров органов-мишеней репродуктивной системы (Рис.2).

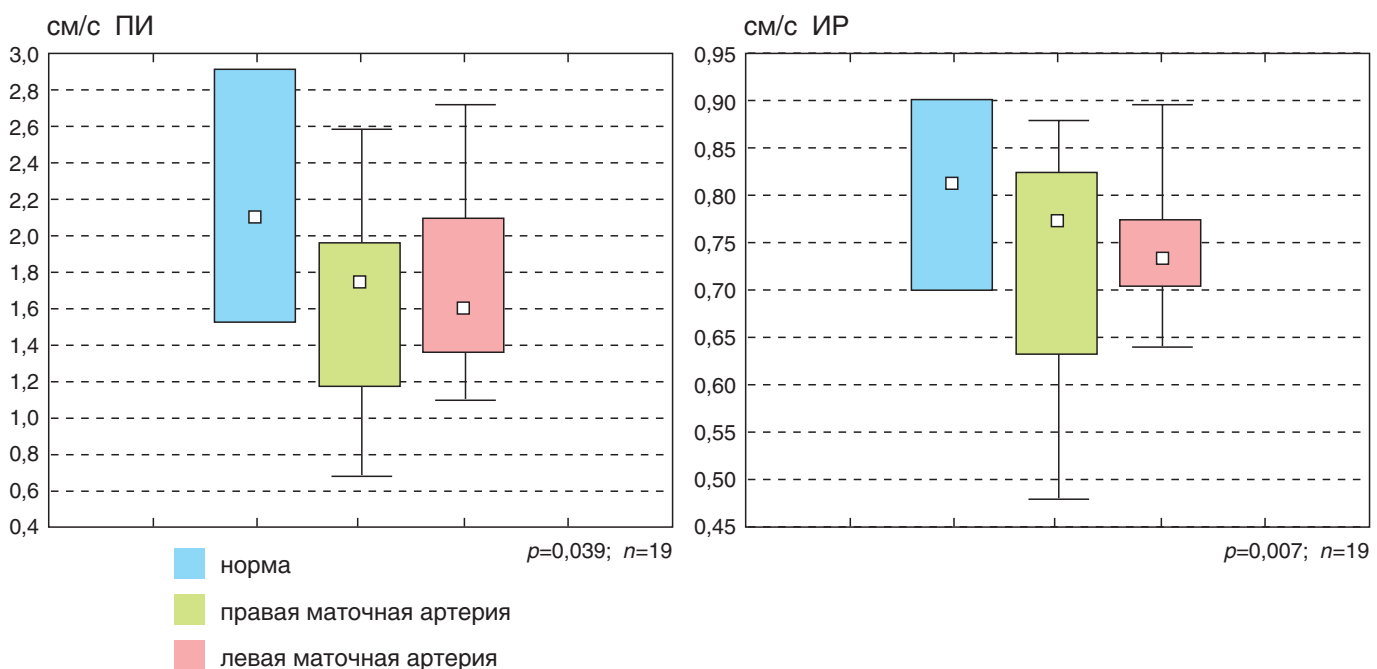
Рисунок 2. Корреляция между уровнем СТГ и объемом яичников у пациенток с акромегалией



Эхо-признаки кисты яичника были выявлены у 12% больных. Визуализация главных маточных артерий при цветном доплеровском картировании (ЦДК) проведена у 20 пациенток различных возрастных периодов. Отмечена тенденция к снижению средних значений показателей сосудистого сопротивления вне зависимости от наличия или отсутствия морфологических нарушений эндометрия или миометрия во всех артериях соответствующей локализации. При этом показате-

ли всех индексов КСК были статистически значимо ($p=0,039$ для пульсового индекса - ПИ); $p=0,007$ для индекса резистентности ИР) ниже по сравнению с аналогичными нормативными параметрами. (Рис.3). Так, медиана значения ПИ у больных акромегалией составила 1,43 (0,69-2,59) по сравнению с 2,09 (1,52-2,90) в норме; медиана значения ИР по сравнению с нормативным значением составила 0,71 (0,53-0,88) и 0,81 (0,70-0,90) соответственно [7].

Рисунок 3. Снижение значений индексов кровотока в маточных артериях у больных акромегалией

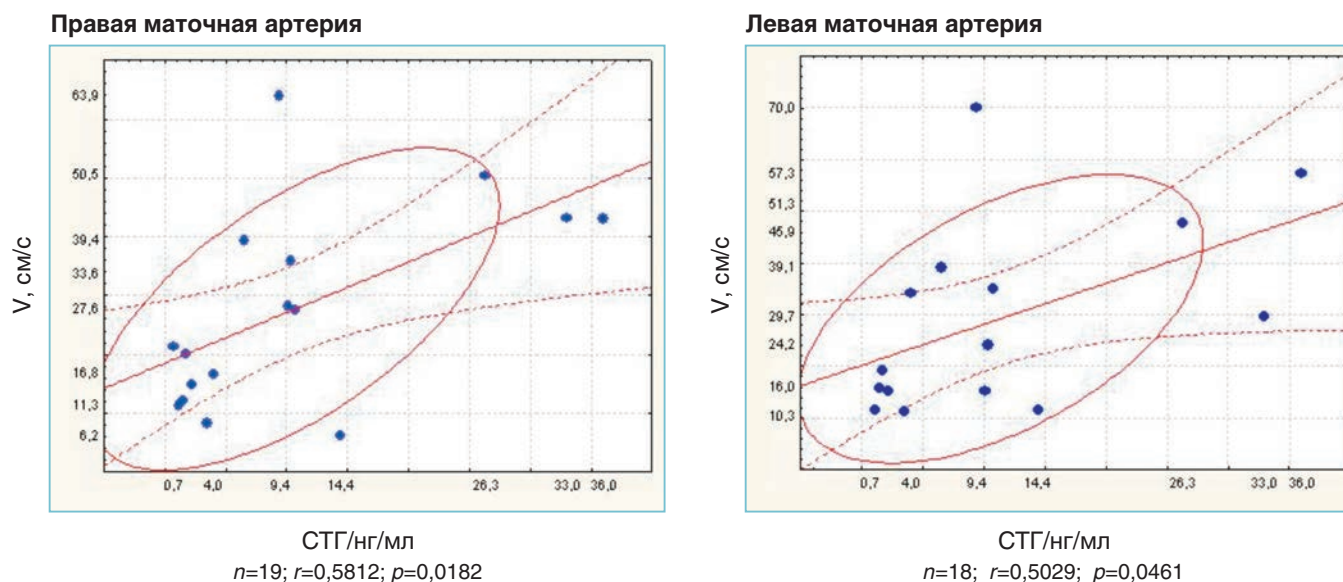


Выявлена статистически значимая прямая корреляция между увеличением максимальной скорости кровотока в маточных артериях и концентрацией

СТГ - $r=0,5029$; $p=0,0461$. (Рис. 4). Для скорости кровотока в радиальных или яичниковых артериях достоверной взаимосвязи получено не было.



Рисунок 4. Корреляция между скоростью максимального кровотока в маточных артериях и уровнем СТГ у пациенток с акромегалией



Полученные данные свидетельствуют об активизации у больных акромегалией внутриорганным кровотока в соответствующих уровнях разветвления маточных артерий, выраженность которой прямо пропорциональна степени гиперпродукции СТГ.

По данным маммографии, у 58% больных была выявлена диффузная или фиброзно-кистозная мастопатия, что в 8% наблюдений сочеталось с увеличением возрастного размера яичников.

При сравнительном анализе гонадотропных гормонов и эстрадиола в репродуктивном периоде, пре- и постменопаузе выявлено однонаправленное их изменение. Так, у 70% пациенток репродуктивного возраста и у 58% в постменопаузе уровень гонадотропинов и эстрадиола оказался на нижней границе нормы, что обусловило развитие у них гипоменструального синдрома. При этом была выявлена статистически значимая обратная корреляция умеренной силы между объемом аденомы гипофиза и содержанием ЛГ и ФСГ в крови ($r=-0,40$; и $r=-0,50$, $p<0,001$), что указывает на участие масс-эффекта в патогенезе гипогонадотропного гипогонадизма у больных акромегалией. Гиперпролактинемия выявлена у 23% пациенток с акромегалией в репродуктивном периоде и у 13% в постменопаузе, что говорит о существенной доле смешанных аденом гипофиза, секретирующих как СТГ, так и пролактин. Средний возраст дебюта у больных с гиперпролактинемией составил 35 (24–46) лет. При этом отмечена обратная корреляция ($r=-0,39$; $p=0,043$) между возрастом дебюта заболевания и содержанием пролактина в крови, что указывает на более частое развитие полигормональных опухолей в молодом возрасте.

На фоне адекватного лечения акромегалии было отмечено улучшение общего самочувствия у всех пациенток и восстановление регулярного характера менструального цикла у 40% больных репродуктивного возраста, причем хирургическое лечение способствовало восстановлению менструального цикла у 75% из них. После медикаментозной терапии Парлоделом или Сандостатином ЛАР (в сочетании и без сочетания с

другими видами лечения) нормализацию менструального цикла наблюдали в каждом 4-м случае. После лучевой терапии восстановления менструального цикла не отмечалось, что обусловлено развитием гипопитуитарной недостаточности.

Обсуждение

В сложном патогенезе поражения органов репродуктивной системы женщины при наличии СТГ-секретирующей опухоли гипофиза следует выделять несколько факторов. Во-первых, негативное влияние интраселлярной компрессии на физиологическую секрецию гонадотропинов с развитием гипогонадотропного гипогонадизма, во-вторых, блокирующее воздействие гиперпролактинемии на гонадотропную функцию и деятельность яичников при смешанных опухолях гипофиза и, в-третьих, формирование пролиферативного синдрома, приводящего к структурным деформациям, системным нарушениям и неопластическим процессам. Результатом этих патологических процессов является увеличение размеров наружных и внутренних половых органов, нарушение гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимоотношений, снижение репродуктивной функции, а также формирование доброкачественных или злокачественных неоплазий. Отсюда следует, что своевременная диагностика заболевания и адекватная его коррекция является основным условием для предупреждения эндокринного бесплодия.

Как следует из данной работы, течение заболевания у подавляющего числа пациенток сопровождалось нарушением менструального цикла, патологией беременности и ранним наступлением менопаузы, что обусловлено прогрессирующим снижением секреции гонадотропинов в результате компрессионного воздействия растущей опухоли на окружающие клетки гипофиза. Результатом снижения базальной и циклической продукции ЛГ и ФСГ является расстройство гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимоотношений, нарушение синтеза половых гормонов и, как следствие, развитие дисфункции и гиподисфункции яичников [8]. Так, в

нашем исследовании после дебюта заболевания нарушение менструального цикла по типу олиго- и стойкой вторичной аменореи наблюдали у 67% больных репродуктивного возраста.

Патогенетическое влияние интраселлярной компрессии на снижение продукции гонадотропных гормонов находит свое подтверждение при сопоставительном исследовании базальной секреции ЛГ и ФСГ у больных с макро- и микроаденомами гипофиза. У больных с макроаденомой гипофиза выявлено статистически значимое снижение продукции ЛГ и ФСГ (в репродуктивном и постменопаузальном возрасте) по сравнению с пациентками, у которых наблюдалась микроаденома гипофиза. Клинически это проявлялось развитием гипоменструального синдрома уже на ранней стадии развития заболевания. Наличие статистически значимой умеренной обратной корреляции между объемом аденомы гипофиза и содержанием в крови гонадотропинов свидетельствует в пользу компрессионного генеза развития гипогонадизма. Показательно, что у больных с макроаденомой, находящихся в постменопаузе, регистрировалось гораздо меньшее возрастное увеличение уровня гонадотропинов, чем у больных с микроаденомой.

Исходом полного подавления синтеза ЛГ и ФСГ передней долей гипофиза является развитие клинической картины гипогонадотропного гипогонадизма, стойкая вторичная аменорея, гипоплазия наружных и внутренних органов женской половой системы и слабое развитие фолликулярного аппарата яичников. В ходе гинекологического обследования у таких пациенток выявляли изменения по типу генитального инфантилизма: уменьшение размеров клитора, малых и больших половых губ, что соответствовало клиническому состоянию гипогонадизма.

Обращает на себя внимание слабая выраженность вазомоторных расстройств при климактерическом синдроме и отсутствие тяжелых осложнений у таких пациенток, что объясняется недостаточным повышением продукции ЛГ и ФСГ, являющихся триггерными компонентами для запуска нарушений со стороны сосудистого тонуса.

Патологическое снижение секреции ЛГ и ФСГ, нарушение менструального цикла, овуляторные расстройства способствуют развитию эндокринного бесплодия [9]. Так, по данным анамнеза, 30% пациенток после дебюта акромегалии отмечали отсутствие наступления беременности после 1,5-10 лет регулярной половой жизни без предохранения.

При отсутствии адекватной терапии основного заболевания вероятность физиологического наступления беременности крайне мала. Если же беременность возникла, то ее течение нередко сопровождается серьезными осложнениями. В нашей выборке из 8 пациенток с самопроизвольным наступлением беременности на фоне активной фазы акромегалии у 4 (50%) течение беременности осложнилось угрозой преждевременных родов, а у 2 – гестозами.

Важным является вопрос о целесообразности применения или прекращения медикаментозного лечения акромегалии во время беременности. Так, M. Bigazzi с соавт. (1979г.) описывают случай успешного рождения ребенка у пациентки с акромегалией, продолжавшей получать бромкриптин в течение всей беременности

[10]. В 1989-1990 гг. было описано 2 случая ведения беременности на фоне приема октреотида. Несмотря на то что беременность и роды протекали благополучно, авторы все же рекомендуют прекращать прием октреотида при наступлении беременности до получения достоверных данных о безопасности препарата [11]. M. Fassnacht с соавт. (2001г.) также описывают беременную 24 лет с активной акромегалией, принимавшую Сандостатин ЛАР и ранее перенесшую оперативное вмешательство и лучевую терапию по поводу аденомы гипофиза. Прием препарата проводили в непрерывном режиме, осложнений течения беременности не отмечено, своевременно родилась здоровая девочка без признаков отставания в развитии [12]. В 1999 г. E. de Menis с соавт. впервые сообщают о приеме Ланреотида беременной с акромегалией в течение I триместра без осложнений со стороны матери и плода [13]. А.В. Древалъ (2009г.) также описывает пациентку 24 лет, ранее оперированную по поводу соматопрлактиномы с супра- и инфраселлярным распространением и получавшую октреотид-депо в послеоперационном периоде. На этом фоне у больной была диагностирована беременность 24 нед; прием препарата был продолжен в течение всего срока гестации. Беременность благополучно завершилась родами на 40-й неделе без признаков ухудшения течения основного заболевания [14].

Напротив, другие авторы рекомендуют прекращение приема препарата у пациенток с акромегалией на фоне беременности. Так, Takano и соавт. (2006г.) описывают случай у 36-летней пациентки, получавшей поддерживающую терапию октреотидом ЛАР, но прекратившей прием препарата на ранней стадии беременности. Не было отмечено побочных эффектов ни у матери, ни у ребенка [15]. Аналогично, Cozzi с соавт. (2006г.) сообщают о прекращении приема Сандостатина ЛАР у шести больных акромегалией непосредственно после диагностирования беременности [16]. Несмотря на отмену препарата содержание ИФР-1 у всех пациенток оставалось близким к нормальным значениям в течение всей беременности. Авторы объясняют это выработкой автономного плацентарного СТГ, подавляющего синтез ИФР-1 в печени.

В связи с противоречивостью имеющихся данных, на наш взгляд, существует необходимость в проведении дальнейших контролируемых проспективных исследований для изучения влияния аналогов соматостатина на течение беременности и получения отдаленных результатов о состоянии здоровья детей.

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 (соматопрлактиномы, маммосоматотропиномы) [17]. Повышенный уровень пролактина угнетает импульсную секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, нарушая, таким образом, продукцию гонадотропинов и обуславливая развитие гипофункции яичников. Кроме того, гиперпролактинемия подавляет чувствительность передней доли гипофиза к эстрогенам, а также блокирует рецепторы к гонадотропинам в яичниках [18]. В нашем исследовании гиперпролактинемия выявлена у 17% пациенток, что проявлялось



нарушением менструального цикла по типу олиго- или стойкой вторичной аменореи. Лечение таких больных осуществляли путем назначения агонистов дофамина и пролонгированных аналогов соматостатина.

Активизация оси СТГ/ИФР-I является другим фактором неблагоприятного воздействия заболевания на органы женской репродуктивной системы. Избыточная секреция ИФР-I приводит к росту индекса митотического деления в результате супрессии процессов апоптоза в клетках и подавления экспрессии гена-супрессора клеточной пролиферации. Исходом этого является усиление пролиферативных процессов в органах- и тканях-мишенях [19]. Наши результаты подтверждают наличие генерализованной макросомии органов репродуктивной системы. При наружном гинекологическом осмотре у подавляющего большинства обследованных больных (71%) отмечено увеличение размера больших и малых половых губ. Выявлено также увеличение размеров внутренних половых органов. В ходе ультразвукового сканирования органов малого таза отмечено увеличение объема яичников при сохранении их эхоструктуры у 24% больных. Обнаруженная при этом статистически значимая прямая корреляция между выраженностью гиперпродукции СТГ и объемом яичников ($r=0,43$, $p<0,001$) свидетельствует в пользу стимулирующего (прямого или опосредованного ИФР-I) влияния СТГ на пролиферативные процессы в органах, а также позволяет рассматривать яичники как потенциальные органы-мишени для воздействия повышенных концентраций СТГ и ИФР-I.

Несмотря на то, что размеры матки в различных возрастных группах или группах с различной активностью заболевания достоверно не различались и в целом соответствовали нормативным показателям, нами выявлен более высокий процент пациенток с миомой матки (42%), чем в среднем в популяции (20-30%, по данным отечественных и зарубежных авторов) [20, 21]. Эпителий молочной железы является другой важной мишенью для повышенных концентраций СТГ и ИФР-I. Согласно результатам маммографии у 58% больных был поставлен диагноз диффузной или очаговой фиброзно-кистозной мастопатии, что превышает ($p=0,0263$) среднепопуляционную частоту этих нарушений молочных желез (30-50%), по данным различных авторов [22, 23].

Выводы

Таким образом, в результате проведенного нами обследования выявлено, что одно из основных клинических проявлений акромегалии – органомегалия – имеет непосредственное отношение и к органам женской репродуктивной системы, способствуя формированию гиперпластических и гипертрофических измене-

ний в тканях эндометрия, миометрия и эпителия молочной железы.

В ходе эхографии, ЦДК и доплерометрии маточных и радиальных артерий зарегистрировано снижение индексов скоростей кровотока у больных акромегалией по сравнению с аналогичными показателями у здоровых женщин. Степень снижения индексов кривых скоростей кровотока (КСК) и увеличения максимальной скорости кровотока в маточных и радиальных артериях имела четкую достоверную сильную корреляцию с уровнем СТГ и ИФР-I. Это указывает на прямое или опосредованное влияние гиперактивности оси СТГ/ИФР-I на интенсивность кровоснабжения органов-мишеней.

Обнаруженное снижение индексов КСК, вероятнее всего, обусловлено изменением типа кровоснабжения тканей с формированием обширной сосудистой сети капиллярного типа. По-видимому, это связано с присутствием заболеванию генерализованным ростом тканей, при котором возникает потребность в активном обеспечении этих тканей кровеносными сосудами, что способствует созданию более обширного микрососудистого бассейна, с сосудами лакунарного типа [24].

Согласно проведенным исследованиям восстановлению функции репродуктивной системы способствует, прежде всего, лечение основного заболевания (как хирургическое, так и медикаментозное), обуславливающее снижение негативного воздействия опухолевой массы на секрецию гонадотропинов [25, 26]. Применительно к нашей группе наиболее эффективными оказались хирургический метод лечения, а также медикаментозная терапия с помощью пролонгированных аналогов соматостатина. Что же касается лучевой терапии, то восстановление репродуктивных функций после ее проведения представляется сомнительным, поэтому после нормализации уровней СТГ и ИФР-I больным показано назначение заместительной гормональной терапии.

В заключение хотелось бы отметить, что сегодня на первый план уверенно выходит тема повышения качества жизни пациентов, связанная с коррекцией вторичных морфо-функциональных изменений в тканях-мишенях, включая и органы репродуктивной системы. Актуальной задачей является разработка схем мультидисциплинарного комплексного лечения акромегалии, направленного не только на подавление опухолевой активности, но и на восстановление менструального цикла, фертильности, а также профилактику генитальных неоплазий. Есть все основания надеяться, что совместная плодотворная работа эндокринологов и гинекологов по данной проблеме позволит существенно повысить качество жизни и сохранить репродуктивный потенциал пациенток с акромегалией.

Литература

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101: 613-619.
2. Patil CG, Hayden, L. Katznelson et al. Non-surgical management of hormone-secreting pituitary tumors. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 985-993.
3. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F et al.

Consensus Guidelines for Acromegaly Management *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 4054-4058.

4. Horvath E, Kovacs K. Pathology of Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2006; 83: 161-165.

5. Sekizawa N, Hayakawa E, Tsuchiya K et al. Acromegaly Associated with Multiple Tumor. *Inter Med* 2009; 48: 1273-1278.

6. Di Chiro G, Nelson KB. The volume of the sella turcica. *Am J Radiol* 1962; 87: 989-1008.
7. Федорова Е.В. Возможности транвагинальной эхографии, цветового доплеровского картирования и доплерометрии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия и оценке эффективности проводимого лечения. Дис...канд. мед. наук. М., 2000.
8. Кокolina В.Ф. Детская и подростковая гинекология. М.: Медпрактика-М, 2006; 300-301.
9. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. Под ред. В.И. Кулакова. М.: Гэотар-Медиа, 2006; 126-128
10. Bigazzi M, Ronga R, Lacranjan I et al. A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal and amniotic compartments. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:9.
11. Montini M, Pagani G, Gianola D et al. Acromegaly and primary amenorrhea: Ovaluation and pregnancy induced by SMS 201-995 and bromocriptine [Letter]. *J Endocrinol Invest* 1990; 13:193.
12. Fassnacht M, Capeller B, Arlt W et al. Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(3):411-5.
13. Menis E, Billeci D, Marton E. Uneventful Pregnancy in an Acromegalic Patient Treated with Slow-Release Lanreotide: A Case Report. *J Clin Endocrinol & Metabol*, 1999; 84(4): 1489.
14. Dreval A, Pokramovich J, Nechaeva O. Pregnancy and childbirth in active acromegaly patient treated with long acting somatostatin analogue. European Congress of Endocrinology 2009. Istanbul, Turkey. 25 April 2009 - 29 April 2009, 20 P175.
15. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(2):279-84.
16. Takano T, Saito J, Soyama A et al. Normal delivery following an uneventful pregnancy in a Japanese acromegalic patient after discontinuation of octreotide long acting release formulation at an early phase of pregnancy. *Endocr J* 2006; 53(2):209-12.
17. Мельниченко Г.А., Соснова Е.С., Романцова Т.И. Восстановление репродуктивной функции при гиперпролактинемическом гипогонадизме. *Акуш и гин* 2001; 3: 36-39
18. Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Колода Д.Е. и др. Место аналогов соматостатина в комбинированном лечении синдрома избыточной продукции гормона роста. М., 2008; 37-57.
19. Popovic V, Damjanovic S, Micic D et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49:441-445.
20. Вихляева Е.М. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки. *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинек.* 1997; 3: 21-23.
21. Aleem F, Pennisi J, Zeitoun K. The role of color Doppler in diagnosis of endometriomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5(1): 51-4.
22. Сидоренко Л.М. Мастопатия. Л., 1991.
23. Швецова О.Б. Гинекология. 2000; 2(5): 43-46.
24. Merce LT, Lopez Garcia G, de la Fuente F. Doppler ultrasound assessment of endometrial pathology. *Acta Obstet Gyn Scand.* 1991; 70(7-8): 525-30.
25. Advis JP, White SS, Ojeda SR. Activation of growth hormone short loop negative feedback delays puberty in the female rat. *Endocrinology.* 1981; 108:1343-1352.
26. Molitch ME. Pregnancy and hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1985; 312:1364-1370.

Поступила 15.09.2010.

Сведения об авторах:

1. Пронин А.В. - к.м.н., врач акушер-гинеколог, консультант по медицинскому оборудованию компании КАРЛ ШТОРЦ - Эндоскопы ВОСТОК
E-mail: Avpronin@gmail.com
2. Кирющенков А.П. - д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.
3. Мельниченко Г.А. - д.м.н., профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, член-корр. РАМН, директор Института клинической эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ.
E-mail: teofrast2000@mail.ru
4. Хохлова И.Д. - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии No.1 лечебного факультета 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова
5. Федорова Е.В. - к.м.н., врач ультразвуковой диагностики Университетской больницы №.2, 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.
E-mail: ev.fedorova@mail.ru
6. Пронин В.С. - к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.
E-mail: vspronin@yandex.ru
7. Гитель Е.П. - к.м.н., зам. директора клинического центра по новым лабораторным технологиям 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.