

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

УДК 618.11-006:616.4]-07-092:612.018

С.С. Попова, Т.П. Лысенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

СИНДРОМ ШТЕЙНА–ЛЕВЕНТАЛЯ В СТРУКТУРЕ ЭНДОКРИНОПАТИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ. ЧАСТЬ 2. ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Представлены показатели, характеризующие гормональный статус больных с синдромом Штейна–Левенталя. Определены статистически значимые признаки данного заболевания в его дифференциальной диагностике с эндокринопатиями, сопровождающимися вторичным поликистозом яичников.

Ключевые слова: поликистоз яичников, синдром Штейна–Левенталя, эндокринопатии, гормональные показатели.

Морфологические изменения яичников, соответствующие их поликистозу, объединяют различные по патогенезу заболевания, протекающие с гиперандрогенией и хронической ановуляцией [1–3]. Среди них необходимо выделить первичного поликистоза яичников (ПКЯ), или синдрома Штейна–Левенталя (СШЛ), связанного с гиперандрогенной дисфункцией яичников [4, 5]. Актуальность дифференциальной диагностики СШЛ среди эндокринопатий с вторичным ПКЯ (ВПКЯ) определяется тем, что данный вариант патологии является единственным, при котором в целях восстановления фертильности используется хирургическое лечение.

На основе соматогенетического исследования с синдромологическим анализом, проведенного в клинике Института проблем эндокринной патологии НАМН Украины, определены диагностические признаки СШЛ, представленные анамнестическими данными и объективными фенотипическими особенностями больных [6, 7]. Однако для постановки окончательного диагноза и адекватного решения вопросов лечебной тактики

необходима оценка характера гормональных нарушений, свойственных данной категории больных.

Цель исследования – оценка характерных для больных с СШЛ гормональных показателей и выделение среди них признаков, подтверждающих данный диагноз в структуре эндокринопатий, сопровождающихся ПКЯ.

Материалы и методы. Обследовано 349 больных с ПКЯ 18–43 лет, у 57 из них диагностирован СШЛ (1-я группа), а у 292 – ВПКЯ (2-я группа). С помощью стандартных наборов RIA определяли содержание в сыворотке крови адренокортикотропного (АКТГ), тиреотропного (ТТГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, а также пролактина (ПРЛ), тестостерона (Т), эстрадиола (E_2), прогестерона (Прог), кортизола (Корт), 17- α -гидроксипрогестерона (17- α -ГП) и дегидроэпиандростеронасульфата (ДЭАС). Исследовали суточную экскрецию с мочой суммарных 17-кетостероидов (17-КС) и 17-оксикортикостероидов (17-ОКС). Оценивали также коэффициенты, соответствующие отношениям ЛГ

© С.С. Попова, Т.П. Лысенко, 2013

к ФСГ, Т к E_2 и Т к ДЭАС. Их нормальным значениям соответствовали показатели контрольной группы, в которую включено 35 практически здоровых фертильных женщин 18–35 лет, с нормальным менструальным циклом, у которых отсутствовали избыточное оволосение и признаки врожденной патологии.

Результаты исследования были обработаны с помощью профессионального пакета статистического анализа данных «Statistica 6.0».

Статистическую значимость различий по частоте выявления определенных признаков в группах с разным количеством наблюдений определяли по критерию Х-квадрат (χ_2) и критерию Стьюдента (t) в модификации Сепетлиева. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Показатели, частоты встречаемости которых в одной из сравниваемых групп были статистически более высокими, относили к диагностическим признакам. Частота в % диагностического признака в группе соответствовала величине ее чувствительности к заболеванию, а частота в % отсутствия признака в сравниваемой группе – величине ее специфичности для заболевания [8].

Результаты и их обсуждение. Как отмечено в табл. 1, 2 и на рис. 1, 2, в 1-й группе с наибольшей частотой (в пределах 52–76 %) встречаются такие показатели, как повышенные уровни Т ($>2,4$ нмоль/л) и E_2 ($>0,6$ нмоль/л) крови, а также увеличенные ($>1,9$) значения отношения ЛГ/ФСГ.

Эти данные свидетельствуют о том, что в качестве ведущих гормональных нарушений, свойственных больным с СШЛ, выступают гиперандрогения, гиперэстрогения и изменение гонадотропной функции гипофиза, что соответствует данным [1, 9]. Гипер-андрогенный статус больных с СШЛ подтверждают показатели, соответствующие повышенному содержанию ДЭАС в крови ($>5,7$ мкмоль/л), 17-КС в моче ($>59,8$ мкмоль/сут), а также увеличенному отношению Т/ДЭАС ($>0,59$). Частота встречаемости указанных показателей в 1-й группе – 41, 30 и 28 % соответственно (табл. 1, 2). К тому же у 33 % больных с СШЛ отмечено увеличение отношения Т/ E_2 (>11), что также характеризует наличие у них гиперандрогении (табл. 2).

Поскольку ДЭАС является преимущественно надпочечниковым андрогеном, мы предполагаем, что у части больных с СШЛ гиперандрогения имеет смешанное (яичниковое и надпочечниковое) происхождение. Данному предположению соответствует и обнаруженная у одной трети больных этой группы повышенная экскреция с мочой 17-КС ($>59,8$ мкмоль/сут), табл. 1.

В то же время увеличение коэффициента Т/ДЭАС в определенной степени свидетельствует в пользу преимущественной роли яичникового компонента в формировании гиперандрогении, что имеет место при СШЛ.

Тот факт, что в группе больных с СШЛ не обнаружено случаев уменьшения величин

Таблица 1. Гормональные показатели больных с СШЛ и ВПКЯ со статистически значимыми межгрупповыми различиями

Показатель	Контроль		СШЛ			ВПКЯ			p
	n_k	$P_k \pm m_k$	n_1	$P_1 \pm m_1$	p_1	n_2	$P_2 \pm m_2$	p_2	
В крови									
АКТГ >85 нг/мл	25	0+4	23	30 ± 10	$<0,01$	243	70 ± 3	$<0,001$	$<0,001$
Корт >370 нмоль/л	30	0+3	38	21 ± 7	$<0,01$	262	50 ± 3	$<0,001$	$<0,001$
Корт >503 нмоль/л	30	0+3	38	0+3	$>0,05$	262	22 ± 2	$<0,001$	$<0,001$
ПРЛ >13 мкг/л	32	0+3	40	30 ± 7	$<0,001$	257	47 ± 3	$<0,001$	$<0,001$
ПРЛ 25 мкг/л	32	0+3	40	0+2	$>0,05$	257	16 ± 2	$<0,001$	$<0,001$
ЛГ/ФСГ $>1,9$	32	0+3	49	76 ± 6	$<0,001$	213	32 ± 3	$<0,001$	$<0,001$
$E_2 >0,6$ нмоль/л	33	0+3	46	52 ± 7	$<0,001$	228	27 ± 3	$<0,001$	$<0,01$
Т/ДЭАС $<0,19$	27	0+4	17	0+6	$>0,05$	159	28 ± 1	$<0,001$	$<0,001$
В моче									
17-КС $>59,8$ мкмоль/сут	28	0+4	50	30 ± 7	$<0,001$	216	51 ± 3	$<0,001$	$<0,01$

Примечание: n – количество обследованных; P – частота встречаемости показателя, %; m – ошибка процентов; p_1, p_2 – уровни статистической значимости различий (сравнение с контролем); p – уровень статистической значимости различий (сравнение СШЛ и ВПКЯ).

Таблица 2. Сравнительный анализ частот встречаемости гормональных нарушений у больных с СШЛ и ВПКЯ (со статистически незначимыми межгрупповыми различиями)

Показатель	Контроль		СШЛ			ВПКЯ			p
	n _к	P _к ±m _к	n ₁	P ₁ ±m ₁	p ₁	n ₂	P ₂ ±m ₂	p ₂	
В крови									
13<ПРЛ ≤18,7 мкг/л	32	0+3	32	25±8	<0,01	58	17±5	<0,01	>0,05
ТТГ>2,9 мЕ/л	27	0+4	15	13±9	>0,05	29	17±7	<0,05	>0,05
T>2,4 нмоль/л	32	0+3	38	66±8	<0,001	70	58±6	<0,001	>0,05
E ₂ 0,2 нмоль/л	33	0+3	39	20±6	<0,01	62	10±4	<0,05	>0,05
T/E ₂ >11	30	0+3	33	33±8	<0,001	60	32±6	<0,001	>0,05
Прог>5,7 нмоль/л	25	0+4	30	50±9	<0,001	57	33±6	<0,001	>0,05
17-α-ГП>2,2 нмоль/л	29	0+3	31	55±9	<0,001	60	63±6	<0,001	>0,05
ДЭАС>5,7 ммоль/л	28	0+4	17	41±12	<0,01	33	54±9	<0,001	>0,05
T/ДЭАС>0,59	27	0+4	14	28±13	>0,05	32	31±8	<0,01	>0,05
В моче									
17-ОКС>14,4 мкмоль/сут	28	0+4	39	49±8	<0,001	69	30±6	<0,001	>0,05

Примечание. n – количество обследованных; P – частота встречаемости показателя, %; m – ошибка процентов; p₁, p₂ – уровни статистической значимости различий (сравнение с контролем); p – уровень статистической значимости различий (сравнение СШЛ и ВПКЯ).

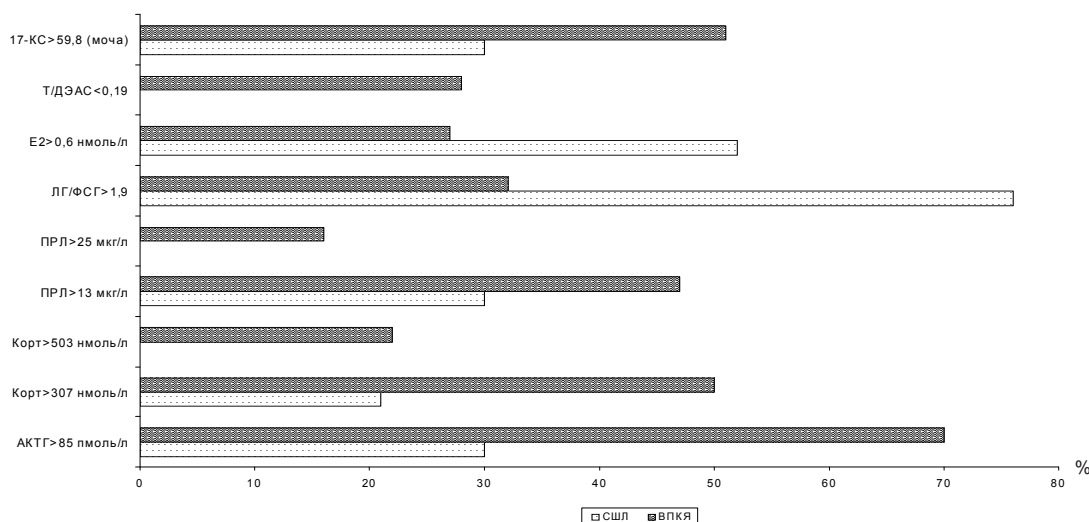


Рис. 1. Частота встречаемости гормональных показателей у больных с СШЛ и ВПКЯ со статистически значимыми межгрупповыми различиями

отношения Т/ДЭАС (табл. 1), служит доказательством отсутствия у них врожденных ферментативных нарушений, с которыми может быть связана избыточная продукция надпочечниковых андрогенов.

Повышенное содержание 17-α-ГП (>2,2 нмоль/л), Корт (>370 нмоль/л) в крови и 17-ОКС (>14,4 мкмоль/сут) в моче, обнаруженное у больных с СШЛ с частотой 21; 55 и 49 % соответственно (табл. 1, 2), отражает усиление глюкокортикоидной активности коры надпочечников, что можно предположительно рассматривать как компенсаторную реакцию,

связанную с основным заболеванием, т. е. с гиперандрогенной дисфункцией яичников. Основанием для данного предположения служит абсолютное отсутствие у этой группы клинических проявлений гиперкортицизма, а также нерезко выраженная гиперкортизолемиа (Корт>370 нмоль/л).

Вторичный характер, по-видимому, имеет и обнаруженная у 30 % больных с СШЛ гиперпролактинемия (ПРЛ>13 мкг/л), патогенетическая связь которой с различными эндокринопатиями, в том числе с яичниковой гиперандрогенией, общеизвестна [10, 11].

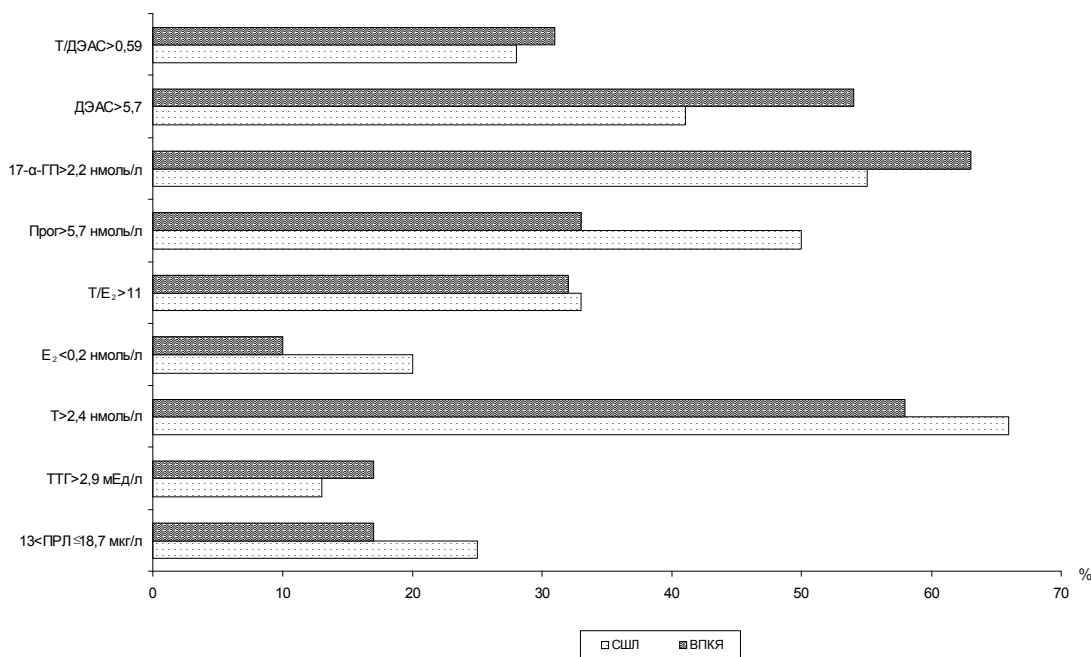


Рис. 2. Частота встречаемости гормональных нарушений в группах СШЛ и ВПКЯ (со статистически незначимыми межгрупповыми различиями)

К тому же в этой группе не обнаружено случаев значительного (>25 мкг/л) повышения уровня ПРЛ крови, что также служит подтверждением вторичного характера гиперпролактинемии у больных с СШЛ.

По результатам сравнительного статистического анализа показателей, отмеченных у больных 1-й и 2-й групп, выделены лабораторные признаки, подтверждающие принадлежность к СШЛ в его дифференциальной диагностике с ВПКЯ.

Согласно представленным в табл. 1 и на рис. 1 данным, диагностическими признаками СШЛ являются повышенный уровень Е₂ крови (>0,6 нмоль/л), чувствительность которого к данному заболеванию составляет 52 %, а также увеличение отношения ЛГ/ФСГ (>1,9), характеризующееся чувствительностью к СШЛ, соответствующей 76 %.

Специфичность данных признаков для СШЛ составляет соответственно 73 и 68 %.

Обращает на себя внимание тот факт, что не выделено диагностических признаков со 100 % специфичностью для СШЛ, т. е. полностью отсутствующих в сравниваемой группе.

Лабораторные признаки, подтверждающие принадлежность к ВПКЯ, оказались многочисленнее. Таковыми, в частности, яв-

ляются повышенные уровни АКТГ (>85 нг/мл), Корт (>370 нмоль/л) и ПРЛ (>13 мкг/л) крови, а также увеличенная экскреция с мочой 17-КС (>59,8 мкмоль/сут). Их специфичность для ВПКЯ находится в пределах 70–79 %, а чувствительность к ВПКЯ – в пределах 47–70 %. Из этого следует, что значения перечисленных показателей, не выходящие за пределы нормы, необходимо рассматривать в качестве признаков, подтверждающих диагноз СШЛ. При этом выделены и такие признаки ВПКЯ, которые абсолютно не характерны для больных с СШЛ, поскольку обнаружены исключительно во 2-й сравниваемой группе, т. е. обладают 100 % специфичностью для ВПКЯ (табл. 1, рис. 1). К ним отнесены значительно выраженные гиперкортизолемиа (Корт > 503 нмоль/л) и гиперпролактинемия (ПРЛ > 25 мкг/л), а также сниженные величины Т/ДЭАС (< 0,19).

Как отмечено в табл. 2 и на рис. 2, наиболее многочисленными оказались гормональные показатели, статистически неразличимые по частоте встречаемости в группах больных с СШЛ и ВПКЯ, т. е. не имеющие дифференциально-диагностической значимости. К ним относятся повышенные уровни Т, Прог, 17-α-ГП, ТТГ, ДЭАС, ПРЛ крови и 17-

ОКС мочи, а также гипоэстрогения, увеличение коэффициентов Т/Е₂ и Т/ДЭАС.

Таким образом, результаты исследований указывают на то, что для дифференциальной диагностики СШЛ в структуре эндокринопатий, сопровождающихся ПКЯ, преимущественную роль играет оценка клинических показателей, в частности, особенностей морфологического фенотипа больных. В то же время диагностическая оценка гормональных показателей является менее значимой.

Выводы

1. К типичным гормональным нарушениям, свойственным больным с синдромом Штейна–Левентала, относятся гиперандрогения, гиперэстрогения и изменения гонадотропной функции гипофиза.

2. Лабораторными признаками, подтверждающими синдром Штейна–Левентала со

специфичностью 73 и 68 % в его дифференциальной диагностике с вторичным поликистозом яичников, являются повышенный уровень Е₂ и увеличенное отношение ЛГ/ФСГ.

3. Повышенные уровни АКТГ, кортизола, пролактина крови и 17-КС мочи относятся к диагностическим признакам вторичного поликистоза яичников со специфичностью в пределах 70–79 %.

4. 100 % специфичностью к вторичному поликистозу яичников обладают значительно выраженные гиперкортизолемиа и гиперпролактинемия, а также сниженные значения тестостерона/дегидроэпиандростеронасульфата.

5. В дифференциальной диагностике синдрома Штейна–Левентала и вторичного поликистоза яичников преимущественную роль играет анализ клинических показателей, в частности, оценка фенотипических особенностей больных.

Список литературы

1. Репродуктивная эндокринология : в 2 т. / [под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе ; пер. с англ. В. И. Кондрора]. – М. : Медицина, 1998. – Т. 2. – 450 с.
2. *Azziz R.* High level of androgens is a main feature of polycystic ovary syndrome / R. Azziz // *Fertil. Steril.* – 2003. – V. 80. – P. 323–331.
3. *Ehrmann D. A.* Polycystic ovary syndrome / D. A. Ehrmann // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V. 352, № 12. – P. 1223–1236.
4. Руководство по эндокринной гинекологии / [под ред. Е. М. Вихляевой]. – М. : Мед. информ. агентство, 2002. – 768 с.
5. *Тихомиров А. Л.* Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // *Міжнар. ендокрин. журнал.* – 2007. – № 5. – С. 18–27.
6. *Попова С. С.* Синдром Штейна–Левентала в структуре эндокринопатий, сопровождающихся поликистозом яичников. Часть 1. Оценка клинических показателей / С. С. Попова, Т. П. Лысенко // *Медицина сьогодні і завтра.* – 2012. – № 3–4 (56–57). – С. 92–98.
7. *Попова С. С.* Прогностическая оценка клинических показателей у больных с поликистозом яичников / С. С. Попова // *Проблеми медичної науки та освіти.* – 2005. – № 3. – С. 57–59.
8. *Сепетлиев Д. А.* Статистические методы в научных медицинских исследованиях / Д. А. Сепетлиев. – М. : Медицина, 1968. – 419 с.
9. *Маршалл В. Д.* Клиническая биохимия / В. Д. Маршалл ; [пер. с англ.]. – СПб. : Невский диалект, 2000. – 367 с.
10. *Dunaif A.* Current concepts in the polycystic ovary syndrome / A. Dunaif, T. Abraham // *Annual Review of Medicine: Selected Topics in the Clinical Sciences.* – 2001. – V. 52. – P. 401–419.
11. *Назаренко Т. А.* Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия / Т. А. Назаренко. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 208 с.
12. *Дедов И. И.* Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение) / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – М. : Медицина, 1985. – 256 с.

С.С. Попова, Т.П. Лисенко

СИНДРОМ ШТЕЙНА–ЛЕВЕНТАЛЯ В СТРУКТУРІ ЕНДОКРИНОПАТІЙ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ПОЛІКІСТОЗОМ ЯЄЧНИКІВ. ЧАСТИНА 2. ОЦІНКА ГОРМОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ

Подано показники, що характеризують гормональний статус хворих на синдром Штейна–Левенталя. Визначено статистично значущі ознаки даної хвороби в її диференційній діагностиці з ендокринопатіями, які супроводжуються вторинним полікістозом яєчників.

Ключові слова: полікістоз яєчників, ендокринопатії, синдром Штейна–Левенталя, гормональні показники.

S.S. Popova, T.P. Lysenko

STEIN–LEVENTHAL SYNDROME AMONG ENDOCRINOPATHIES ACCOMPANIED BY SECONDARY POLYCYSTIC OVARIES. PART 2. VALUATION OF HORMONAL PARAMETERS

The data which characterize hormonal status of patients with Stein–Leventhal syndrome are presented. Statistically important signs of this disease are determined in its differential diagnosis with endocrinopathies accompanied by secondary polycystic ovaries.

Key words: polycystic ovaries, endocrinopathies, Stein–Leventhal syndrome, hormonal signs.

Поступила 10.06.13