УДК 618.11-006-053.8:612.018-07

© О. М. Носенко, О. І. Чужик, 2013.

ГОРМОНАЛЬНИЙ ПРОФІЛЬ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПАЦІЄНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЕНДОМЕТРІОЇДНИМИ КІСТАМИ ЯЄЧНИКІВ

О. М. Носенко, О. І. Чужик

Науково-дослідний інститут медичних проблем сім'ї (директор – професор А. В. Чайка), Донецький національний медичний університет ім. М. Горького; 83003,Україна, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16; E-mail: chaika@dsmu.edu.ua

THE HORMONAL PROFILE OF THE PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE WITH ENDOMETRIOID OVARIAN CYSTS

O. M. Nosenko, O. I. Chuzhyk

SUMMARY

The aim of the work was to study the characteristics of the peripheral blood hormonal profile in women of reproductive age with endometrioid ovarian cysts. We have examined 67 women of reproductive age, of which 37 patients – had endometrioid ovarian cysts, 30 – were conditionally gynecologically and physically healthy. The analysis of the serum hormones ratios in the peripheral blood has shown a violation of the gonadotropin ratio, with a likely increase in the ratio of LH/FSH by a factor of 1,23, a violation of the balance of steroid hormones with an increase of the coefficients of E_2/P by a factor of 2,89, E_2/AS by a factor of 1,38, E_2/DGEAS by a factor of 2,08. E_2/T ratio was less than the control value by a factor of 1,56, indicating a predominance of hyperestrogenia over hyperandrogenism in women with endometrioid ovarian cysts. We have concluded that endometrioid ovarian cysts develop and exist against the background of an endocrine imbalance which manifests itself on the 2-5th day of the menstrual cycle through an imbalance of secretion of gonadotropin and sex hormones, hyperestrogenia, hyperprogesteronemia, hyperandrogenism of mixed origin, the phenomena of hypothyroidism and a decrease in production of the steroid-binding protein.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

Е. Н. Носенко, Е. И. Чужик

РЕЗЮМЕ

Целью работы стало изучение особенностей гормонального профиля периферической крови женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников. Обследовано 67 женщин репродуктивного возраста, из которых 37 пациенток – с эндометриоидными кистами яичников, 30 – условно гинекологически и соматически здоровых женщин. Анализ коэффициентов соотношения гормонов сыворотки периферической крови показал наличие нарушения соотношения гонадотропных гормонов с вероятным увеличением коэффициента ЛГ/ФСГ в 1,23 раза, баланса стероидных гормонов с повышением коэффициентов E_2/П в 2,89, E_2/АС – в 1,38, E_2/ДГЭАС – в 2,08. Коэффициент соотношения E_2/Т был меньше, чем контроле в 1,56 раза, что свидетельствует о преобладании гиперандрогении над гиперэстрогенией у женщин с эндометриоидными кистами. Авторы делают вывод о том, что эндометриоидные кисты яичников развиваются и существуют на фоне эндокринного дисбаланса, который проявляется на 2-5-й день менструального цикла диспропорцией секреции гонадотропных и половых гормонов, гиперэстрогенией, гиперпрогестеронемией, гиперандрогенией смешанного генеза, явлениями гипотиреоза и снижением продукции стероидсвязывающего протеина.

Ключові слова: ендометріоїдна кіста, гормональний профіль периферичної крові, репродуктивний вік.

Ендометріоїдні кісти (ЕК) яєчників виявляються у 6,5% пацієнток репродуктивного віку [1]. У 20,0-45,0% хворих на ендометріоз виявляється нормальний двофазний цикл, немає істотних відхилень рівнів гіпофізарних яєчникових і надниркових гормонів. З іншого боку, простежується взаємний зв'язок таких захворювань, як синдром полікістозних яєчників (з хронічною ановуляцією) та ендометріоз. Це вказує на наявність змін ритму секреції гонадотропін-рилізинг-гормонів (Гн-РГ), який є ключовим нейроендокринним регулятором осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади.

На додаток до знаходження в гіпоталамусі і гіпофізі, Гн-РГ і його рецептори знайдено в інших репродуктивних тканинах, включаючи гонади, плаценту і пухлини, що розвиваються з цих тканин. Недавно знайдено другу форму Гн-РГ (Гн-РГ-II) і тип II Гн-РГ-рецепторів в нормальному оваріальному поверхневому епітелії й в епітеліальних неоплазмах. Два види Гн-РГ, можливо, виконують важливу роль як автокринного/паракринного регулятора репродуктивної функції та росту оваріальних утворень, у тому числі ЕК [8, 11, 13, 14]. Більшість первинних оваріальних раків експресують Гн-РГ-рецептори, які,

можливо, є посередниками прямого антипроліферативного ефекту аналогів Гн-РГ, що підтверджують сучасні терапевтичні технології [6].

У розвитку кістозних утворень яєчників може грати роль порушення функції щитоподібної залози [10]. Повідомляється про випадок кісти яєчника у дівчинки в препубертатному віці з проявами первинного гіпотиреозу, яка регресувала після призначення тиреоїдної гормональної терапії [12].

Гонадотропіни грають важливу роль в овариальному гомеостазі через активацію каскаду циклічного аденозінмонофосфату, можуть активізовувати певні мітогенні сигнальні трансдукційні шляхи. Рецептори до гонадотропінів експресуються не лише в гонадах, але й у позагонадних тканинах і пухлинних клітинах [7].

Рівень пролактину (ПРЛ) у сироватці периферичної крові частіше підвищений у жінок з ЕК [15]. У пацієнток із ЕК виявлено високий рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ), кортизолу (К) і тестостерону (Т). Помірне підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у сироватці крові виявлено у жінок з епітеліальними пухлинами. При ЕК рівень ФСГ, за даними [3], відповідає верхній межі норми.

Вважається, що естрогени сприяють розвитку і дисемінації ендометріоїдних вогнищ. На користь цієї точки зору свідчить те, що на ендометріоз хворіють переважно жінки репродуктивного віку [1, 9]. Аберантний синтез естрогенів і метаболізм збільшує місцеву концентрацію естрадіолу (E_2) в ендометріоїдних гетеротопіях і тим самим сприяє прогресуванню та зростанню поразок. Внутрішньотканинні концентрації E_2 не відображають відповідні сироваткові рівні. У проліферативну фазу в ендометрії концентрація E_2 в п'ять-вісім разів вище, ніж у сироватці крові, у той час як у секреторну фазу концентрації E_2 становить близько половини, що в сироватці крові [5].

Таким чином, існує зв'язок між розвитком ЕК та станом гормонального гомеостазу та регуляції [1-4]. Подальше уточнення гормональних порушень при ЕК буде сприяти оптимізації лікувальних та реабілітаційних технологій при цій патології.

Метою роботи стало вивчення особливостей гормонального профілю периферичної крові при ЕК у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Обстежено 67 жінок репродуктивного віку, з яких 37 пацієнток з ендометріоїдними кістами склали групу ЕК, 30 умовно гінекологічно та соматично здорових жінки – групу контролю. Для визначення гормонального профілю сироватки периферичної крові було проведено радіоімунологічне визначення вмісту ЛГ, ФСГ, ПРЛ, тиреотропного гормону (ТТГ), Т, андростендіону (АС), E_2, прогестерону (П), К, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕАС), трийодтироніну (Т3), тироксину (Т4), інсуліну, антимюлерового гормону (АМГ) на 5-й день менструального циклу за допомогою наборів для імунорадіометричного дослідження AutoDELFIATM фірми «PerkinElmertm life sciences» (Фінляндія), IMMUNOTECH фірми «A coulter company» (Чеська республіка) і «Хозрасчетного опытного производства Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» (Республіка Білорусь). Рівень стероїдзв'язуючого протеїну (СЗП) в сироватці периферичної крові досліджували методом твердофазного хемілюмінесцентного імуноаналізу.

Отримані результати обробляли із застосуванням комп'ютерної програми «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні гормонального профілю сироватки периферичної крові у пацієнток з ЕК було виявлено зміщення сироваткових рівнів гонадотропних і статевих гормонів, К, ДГЕАС, інсуліну, тиреоїдних гормонів.

Рівень сироваткового ЛГ у пацієнток з ЕК варіював від 1,86 до 12,68 МО/л, в середньому склав 7,42±0,48 МО/л і перевищував такий в контролі (4,86±0,18 МО/л) в 1,53 рази ($p<0,0001$). При цьому концентрація сироваткового ЛГ була вище за норму у 13 (35,14±7,96%) пацієнток.

Вміст ФСГ при ЕК був нижчий за нижню межу норми у 2 (5,41±3,77%) жінок з ЕК і вищий за верхню – у 8 (21,62±6,86%). Середній рівень сироваткового ФСГ коливався від 2,90 до 17,72 МО/л і був вище за контрольні значення (4,03±0,17 МО/л) при ЕК (6,53±0,68 МО/л) в 1,62 рази ($p<0,0009$).

Рівень ПРЛ при ЕК реєструвався в межах від 3,92 до 26,90 нг/мл і реєструвався вище за верхню межу референсних значень у 9 (29,73±7,62%) пацієнток. Рівень ПРЛ в сироватці крові при ЕК (11,20±0,99 нг/мл) був вищий за такий в контролі (8,85±0,47 нг/мл) у 1,27 рази ($p<0,04$).

Концентрація E_2 в сироватці крові при ЕК варіювала від 0,02 до 3,82 нмоль/л, у середньому складала 0,84±0,16 нмоль/л, перевищувала таку в контролі (0,36±0,02 нмоль/л) в 2,32 рази ($p<0,01$) і була вищою за норму у 19 (51,35±8,30%) жінок.

Концентрація П в сироватці крові реєструвалася в межах від 0,24 до 8,56 нмоль/л, в середньому дорівнювала 2,83±0,38 нмоль/л і вірогідно не відрізнялася від такої в контролі (0,36±0,02 нмоль/л).

Вміст Т в сироватці крові коливався від 1,71 до 22,54 нмоль/л, у середньому склав 7,72±0,92 нмоль/л, був більше такого в контролі (1,57±0,12 нмоль/л) в 4,92 рази ($p<0,0001$), причому вище за норму у 24 (64,86±7,96%) жінок.

Вміст АС варіював від 4,04 до 31,17 нмоль/л і був вищим за норму у 26 (70,27±7,62%) пацієнток. Концентрація сироваткового АС (15,28±1,09 нмоль/л) перевищувала контрольні показники (12,50±0,44 нмоль/л) при ЕК в 2,06 рази ($p<0,0001$).

Рівень ДГЕАС коливався від 105,74 до 328,44 мкг/дл. Середня концентрація ДГЕАС при ЕК

(189,33±8,93 мкг/дл) перевищувала контрольні значення (153,19±4,77 мкг/дл) в 1,24 рази (p<0,0008).

При цьому концентрація К була нижче за нормативні значення у 13 (35,14±7,96%) пацієнток з ЕК. Рівень сироваткового К при ЕК варіював від 88,82 до 596,29 нмоль/л і дорівнював 277,80±24,10 нмоль/л, що було нижче за такий в контрольній групі (398,93±25,22 нмоль/л) у 1,44 рази (p<0,0009).

Середній рівень сироваткового АМГ у пацієнток з ЕК варіював від 0,35 до 9,84 нг/мл, в середньому склав 2,12±0,23 нг/мл і вірогідно не відрізнявся від такого в контролі (2,03±0,11 нг/мл).

Концентрація СЗП в сироватці крові коливалася від 6,41 до 94,10 нмоль/л і була нижче за норму у 14 (37,84±8,08%) пацієнток з ЕК. Величина середнього вмісту СЗП при ЕК (41,76±3,79 нмоль/л) була нижче за значення контролю (75,84±4,04 нмоль/л) – в 1,82 рази (p<0,0001).

При ЕК у 21,62% жінок концентрація сироваткового інсуліну була нижче за норму, а середній його рівень (3,36±0,34 μMo/мл) вірогідно не відрізнявся від такого в контрольній групі (4,17±0,37 μMo/мл). Рівень глюкози крові при ЕК (3,87±0,18 ммоль/л) був нижче за контрольні значення (4,51±0,07 ммоль/л) в 1,17 рази ($p_{I-к}$<0,002). При цьому він варіював від 2,02 до 5,89 ммоль/л і у 24 (13,04±2,49%) жінок був нижчий за норму, а у 28 (15,22±2,66%) – вищий.

Результати проведених досліджень свідчать за зміни при ЕК не тільки продукції і метаболізму гонадотропінів, гормонів статевих залоз, підшлункової залози і кори надниркових залоз, але й гормонів щитоподібної залози.

Рівень ТТГ перевищував нормативні показники у 10 (27,03±7,40%) хворих на ЕК. Середня концентрація ТТГ в сироватці крові перевищувала таку в контролі (1,38±0,11 мМО/л) при ЕК (4,16±0,22 мМО/л) в 3,01 рази (p<0,0001), при цьому рівень ТТГ варіював від 1,51 до 6,15 мМО/л.

Рівень T_3 був нижчий за нижню межу норми у 12 (32,43±7,80%) хворих на ЕК. Концентрація T_3 в сироватці крові коливалася від 0,52 до 1,60 нмоль/л і в середньому була нижче за таку в контролі (1,54±0,06 нмоль/л) при ЕК (1,03±0,05 нмоль/л) в 1,36 рази (p<0,0001).

Рівень T_4 варіював від 44 до 115 нмоль/л і був нижче за нижню межу норму у 9 (24,32±7,15%) хворих на ЕК. Концентрація T_4 в сироватці крові була нижче за таку в контролі (106,97±4,22 нмоль/л) при ЕК (70,89±3,25 нмоль/л) в 1,51 (p<0,0001).

Порівняння коефіцієнтів співвідношень гормонів у сироватці крові при ЕК з контрольними показниками підтверджує наявність ендокринного дисбалансу при ЕК (табл. 1).

Таблиця 1

Індекси балансу гормонів сироватки периферичної крові у жінок з ЕК (M±m)

Група	ЛГ/ФСГ	E_2/П	E_2/Т	E_2/АС	E_2/ДГЕАС
ЕК, n=37	1,50±0,15*	0,899±0,329*	0,171±0,045*	0,072±0,018*	0,0050±0,0011*
К, n=30	1,22±0,03	0,311±0,075	0,267±0,022	0,052±0,003	0,0024±0,0001

Примітка: * – різниця статистично вірогідна відносно показників в групі К (p<0,05).

Аналіз коефіцієнтів співвідношення гормонів сироватки периферичної крові вказує на наявність порушення співвідношення гонадотропних гормонів з вірогідним збільшенням коефіцієнту ЛГ/ФСГ в 1,23 рази, балансу стероїдних гормонів з підвищенням коефіцієнтів E_2/П в 2,89, E_2/АС – в 1,38 , E_2/ДГЕАС – в 2,08. Коефіцієнт співвідношення E_2/Т був менший, ніж контролі, в 1,56 рази, що свідчить про переважання гіперандрогенії над гіперестрогенією у жінок з ЕК.

При проведенні кореляційного аналізу не виявлено взаємозв'язків між рівнем будь-яких гормонів в сироватці периферичної крові та розмірами ЕК.

ВИСНОВКИ

ЕК розвиваються та існують на фоні ендокринного дисбалансу, який проявляється диспропорцією секреції гонадотропних і статевих гормонів, гіперестрогенією, гіперпрогестеронемією, гіперандрогенією змішаного ґенезу, явищами гіпотиреозу та зниженням продукції СЗП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Козуб М. І. Доброякісні пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників : монографія / М. І. Козуб, В. І. Грищенко. – Харків : ТОВ «Оберіг», 2009. – 288 с.

2. Кондратюк В. К. Пухлиноподібні ураження яєчників (діагностика, аспекти патогенезу, лікування) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Кондратюк В. К.; ДУ «Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології» АМНУ. – Київ, 2009. – 30 с.

3. Кулаков В. И. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников : монография / Кулаков В. И., Гатаулина Р. Г., Сухих Г. Т. – М. : Триада-Х, 2005. – 256 с.

4. Носенко О. М. Доброякісні кістозні утворення яєчників: епідеміологія, патогенез, діагностика та відновлення репродуктивного здоров'я : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Носенко О. М.; На-

ціональна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. – Київ, 2008. – 42 с.

5. Endometrial and endometriotic concentrations of estrone and estradiol are determined by local metabolism rather than circulating levels / K. Huhtinen, R. Desai, M. Stahle [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, № 11. – P. 4228–4235.

6. Expression of receptors for luteinizing hormone-releasing hormone in human ovarian and endometrial cancers: frequency, autoregulation, and correlation with direct antiproliferative activity of luteinizing hormone-releasing hormone analogues / P. Volker, C. Grundker, O. Schmidt [et al. // Am. J. Obstet. Gynec. – 2002. – Vol. 186. – P. 171–179.

7. Freimann S. Drug development for ovarian hyper-stimulation and anti-cancer treatment: blocking of gonadotropin signaling for epiregulin and amphiregulin biosynthesis / S. Freimann, I. Ben-Ami, L. Hirsh // Biochem. Pharmacol. – 2004. – Vol. 68, № 6. – P. 989–996.

8. Growth inhibition of human ovarian cancers by cytoxic analogues of luteinizing hormone-releasing hormone / M. Miyazaki, A. Nagy, A. V. Schally [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 1997. – Vol. 89. – P. 1803–1809.

9. Ovarian reserve evaluation by anti-mullerian hormone in women undergoing laparoscopic cystectomy of endometrioma / S. Suksompong, S. Dejarkom, S. Petyim [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2012. – Vol. 95, № 11. – P. 1389–1395.

10. Ovarian tumors in the reproductive age group / M. Nowak, M. Szpakowski, A. Malinowsky [et al.] // Ginecol. Pol. – 2002. – Vol. 73, № 4. – P. 354–358.

11. Potential role of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH)-I and GnRH-II in the ovary and ovarian cancer / S. K. Kang, K. C. Choi, H. S. Yang [et al.] // Endocrine-Related Cancer. – 2003. – Vol. 10. – P. 169–177.

12. Singh B. M. Ovarian cyst in juvenile hypothyroidism / B. M. Singh, A. C. Ammini, A. Kriplani // Arch. Gynecol. Obstet. – 2004. – Vol. 9. – P. S0932–0067.

13. Targeted cytotoxic analog of luteinizing hormone-releasing hormone AN-207 inhibits growth of OV-1063 human epithelial ovarian cancers in nude mice / M. Miyazaki, A. V. Schally, A. Nagy [et al.] // Am. J. Obstet. Gynec. – 1999. – Vol. 180. – P. 1095– 1103.

14. The biology of gonadotropin hormone-releasing hormone: role in the control of tumor growth and progression in humans / P. Limonta, R. M. Moretti, M. M. Marelli [et al.] // Front Neuroendocrinol. – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 279–295.

15. Wang H. The role of prolactin- and endometriosis-associated infertility / H. Wang, N. Gorpudolo, B. Behr // Obstet. Gynecol. Surv. – 2009. – Vol. 64, № 8. – P. 542–547.