

# Акромегалия в жизни женщины

**П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Н.С. Холодова**

ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

В данной статье на основании множества опубликованных работ освещаются существующие подходы к возможной реализации репродуктивной функции у пациенток, страдающих акромегалией.

Гиперфункция компонентов оси гормона роста, инсулиноподобных факторов роста, характерная для такого редкого заболевания, как акромегалия, а также сопутствующие ей гиперпролактинемия, инсулинорезистентность, снижение резерва гонадотропинов, дисфункция системы гипоталамус–гипофиз–яичники могут приводить к развитию гинекологических заболеваний (дисфункции яичников, миома матки, гиперплазии эндометрия, раку эндометрия, снижению фертильности и бесплодию).

**Ключевые слова:** гормон роста, инсулиноподобные факторы роста, акромегалия, инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников, миома матки, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия.

Ведущее место в регуляции репродуктивной системы принадлежит гипоталамо-гипофизарной системе, которая определяет состояние и функционирование всей эндокринной системы. Оптимальной функциональной активности репродуктивная система достигает к 16–18-летнему возрасту. Особенностью репродуктивной системы является ее постепенное угасание. С 45 лет угасает генеративная функция, с 50 лет – менструальная и затем – гормональная.

Акромегалия – нейроэндокринный синдром, возникающий вследствие избыточной продукции или повышенной биологической активности соматотропного гормона роста (ГР). ГР вырабатывают эозинофильные клетки передней доли гипофиза. Он действует на рост всего организма, но в первую очередь стимулирует развитие хрящевых эпифизов длинных костей. Гормон роста также оказывает влияние на углеводный обмен (ранее считали, что существует особый диабетический гормон, это предположение оказалось ошибочным) и ускоряет синтез белка.

Акромегалия развивается после окостенения эпифизарных хрящей, ее диагностируют приблизительно спустя 7 лет от начала заболевания, одинаково часто встречается у женщин и мужчин, преимущественно в возрасте 40–60 лет.

В то же время в литературе 1950–1960 гг. описано, что акромегалия в основном встречается в 20–40 лет и ее распространенность составляет 50–70 случаев на 1 млн населения, заболеваемость – 4 случая на 1 млн населения в год. Впервые акромегалия в 1886 г. описана французским невропатологом Паером Мари.

В патогенезе, как упоминалось выше, определяющую роль играет увеличенная продукция гормонов роста у большего числа пациенток, обусловленная эозинофильной аденомой гипофиза. Клиническая картина – слабость, головная боль, локализуемая главным образом в лобно-височной области, боль в суставах, чувство онемения конечностей, нарушения сна, усиление потливости, у женщин – нарушение менструальной функции и бесплодие, у мужчин – снижение либидо и потенции. Изменение внешности происходит медленно и, как правило, его впервые отмечают не пациентки, а окружающие.

С развитием заболевания появляются симптомы, специфичные для акромегалии: огрубение черт лица – увеличение надбровных дуг, скуловых костей, подбородка, появляется

промежуток между зубами. Происходит разрастание мягких тканей лица: увеличиваются нос, губы, уши, кожа образует грубые складки на лице и голове, особенно в области щек, лба и затылка.

Наблюдаются гипертрофия сальных и потовых желез, акне, фолликулиты, усиление роста волос на туловище, конечностях. Вследствие утолщения голосовых связок голос становится низким, во сне пациентки храпят. Отмечают увеличение костей и стоп, главным образом в ширину, утолщение пяточных костей с развитием экзостозов. При открытых зонах роста заболевание сопровождается гигантизмом. Увеличивается объем грудной клетки, расширяются межреберные промежутки, может деформироваться позвоночник с развитием сколиоза или кифоза. Гипертрофия мышц вначале сопровождается увеличением мышечной силы, но по мере прогрессирования заболевания у пациенток появляются мышечная слабость, адинамия. Обнаруживают признаки спланхномегалии, повышения внутричерепного давления; по мере роста опухоли могут появиться сдавливания близлежащих нервов, симптомы нарушения функции диэнцефальной области. Сдавливание опухолью перекреста зрительных нервов приводит к снижению остроты зрения, сужению полей зрения и застойным явлениям на глазном дне. Выявляют сахарный диабет, диффузные или узловатые формы зоба с нарушением функции или без него, симптомы гипокортицизма, снижение функции половых желез.

Для диагностики используют клинические, биохимические, гормональные, функциональные и рентгенологические методы исследования, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и др.

Гипофиз является местом синтеза и выделения всех тропных гормонов, непосредственно регулирующих функцию периферических эндокринных желез, таких, как лютеинизирующий (ЛГ), фолликулостимулирующий (ФСГ) и пролактин.

Исследователи в последние годы стали активно изучать влияние на репродуктивную систему женщин еще одного гормона аденогипофиза ГР, а вместе с ним и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), поскольку как гипо-, так и гиперфункция компонентов оси ГР – ИФР-1 приводят к сбоям в деятельности этой сложной системы организма.

Я. Зайдиева, А. Рифатова [7] сообщают, что лабораторные и клинические исследования демонстрируют, что ГР непосредственно стимулирует стероидогенез в клетках гранулезы (В. Carlson и соавт., 1991; Е. Katz и соавт., 1993), причем данный эффект сопровождается изменениями уровней циркулирующего ИФР-1. Есть данные, что ГР стимулирует андрогены и без участия ИФР-1 (R. Apo и соавт., 1996).

S. Leon, A. Marc, Z. Frit [1] отмечают, что ИФР-1 и ИФР-2 действуют как паракринные регуляторы. Их уровни в крови не меняются на протяжении менструального цикла, а в фолликулярной жидкости повышаются ближе к овуляции, наивысший уровень обнаруживают в доминантном фолликуле. Рецепторы ИФР-1 представлены как на тека-клетках, так и на клетках гранулезы. В тека-клетках ИФР-1 усиливает стимулирующее действие ФСГ на митоз, ароматозную активность и продукцию ингибина.

В. Majeed, R. Saleh (2012 г.) [2] сообщают, что в предовуляторных фолликулах ИФР-1 повышает индуцированный ЛГ синтез прогестерона в клетках гранулезы. После овуля-

ции ИФР-2 образуется в лютеинизированных клетках гранулезы и с помощью аутокринного механизма усиливает индуцированную ЛГ пролиферацию клеток гранулезы.

Проведенное изучение результатов литературы [7] установило, что в норме стромы яичников имеет специфические рецепторы к инсулину и ИФР-1 (M. Nagamani, C. Stuart, 1990). Считается, что связывание с ними инсулина влияет на образование андрогенов в яичниках (R. Barbieri, 1994). В исследованиях *in vitro* иллюстрируется, что инсулин и ИФР-1 потенцируют индуцированную ЛГ секрецию тестостерона и андростендиона в культивированных тека-клетках человека (C. Berg и соавт., 1993). А также инсулин кроме того увеличивает биоактивные концентрации ИФР-1 и андрогенов путем регуляции синтеза их соответствующих связывающих белков: ИФР-связывающих белков (ИФРСБ) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в печени (F. Nobels, D. Dewailly, 1992). ИФР-1 синтез регулируется гранулезными клетками после стимуляции ФСГ, и его активность контролируется каталитическими белками и ИФРСБ, которые действуют как ингибиторы или регуляторы его действия (G. Giordano и соавт., 1992).

Целесообразно отметить (L. Gindice, 1992), что кроме того, внутрияичниковая ГР–ИФР-1-1-связывающая белковая система может содействовать фолликулогенезу и атрезии фолликулов в яичниках независимо от циклической активности гонадотропинов. ИФРСБ-1 действует как антигонадотропный фактор, подавляя действие ИФР-1 и модулируя его активность.

В некоторых публикациях (H. Masson и соавт., 1993) указывается, что как в нормальных, так и в поликистозных яичниках женщины клетки гранулезы в ответ на ФСГ могут секретировать ИФРСБ или нет, в то время как добавление ИФР-1 к клеткам гранулезы, инкубированным с тестостероном или тестостероном с ФСГ, полностью угнетает образование ИФРСБ-1.

Некоторые исследования (R. Nomburg и соавт., 1992) установили, что сывороточные уровни ИФРСБ-1 у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) значительно ниже, чем у пациенток с нормальными яичниками. H. Wang, T. Chard [3] указывают, что все перечисленные выше результаты свидетельствуют о снижении уровня ИФРСБ-1, синтезируемого гранулезными клетками, что приводит к повышению гиперпродукции андрогенов и, в свою очередь, к дефектному созреванию фолликулов и дефектной овуляции.

G. Amato и соавторы [4] отмечают, что другой связывающий белок ИФРСБ-3 фолликулярной жидкости также может играть определенную роль, поддерживая угнетающее действие на ИФР-1 и ИФР-2. При повышенной концентрации ИФРСБ-3 может снизиться доступность ИФР-1 и ИФР-2 в фолликулярной жидкости и, следовательно, уменьшится их действие. Стали уделять большое внимание изменению компонентов оси ГР – ИФР-1 при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Так, исследование G. Oosterhuis [5] установило, что при наличии фолликулов с более высокими концентрациями ИФР-1 требуется меньшее число ампул ФСГ и более короткий период индукции; это подтверждает, что ИФР-1 участвует в регуляции овуляции.

В исследованиях L. Nardo и соавторов [6] изучалась роль ИФРСБ-3 при применении ВРТ и было установлено, что ИФР-1 и ИФРСБ-3 связаны с созреванием овоцитов и их концентрации в фолликулярной жидкости были выше у женщин, получавших ФСГ, а не хорионический менопаузальный гонадотропин. А также показатели концентрации ИФРСБ-3 в фолликулярной жидкости не отличались у пациенток разного возраста.

J. Cunha-Filho и соавторы [8] в своих исследованиях установили, что при ультракоротком протоколе стимуляции овуляции в целях экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

при трубном факторе бесплодия беременность в первом цикле наступает при получении фолликулов с более низким уровнем ИФРСБ-3, но не ИФРСБ-1. Проведенный анализ литературы свидетельствует, что тканями-мишенями для действия ГР и ИФР-1 являются миометрия и эндометрий – в этих тканях есть соответствующие рецепторы, и можно предположить, что степень воздействия этих гормональных факторов зависит от уровня экспрессии данных рецепторов.

Имеются исследования, которые посвящены изучению экспрессии рецепторов к ГР и ИФР-1 в тканях лейомиом и нормальном окружающем миометрии. Эти исследования немногочисленны и представлены в основном небольшой выборкой женщин, и, как правило, результаты таких работ противоречивы.

К примеру F. Shogara и соавторы (1995) изучали ткани миометрии у 9 пациенток с лейомиомой после предварительной терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Результаты исследований показали отсутствие достоверных различий в степени экспрессии рецепторов к ГР в клетках миомы матки и в окружающем неизменном миометрии. Но в то же время авторы предположили, что наличие рецепторов к ГР в миометрии свидетельствует о возможном прямом пролиферативном действии ГР на данную ткань.

B. Vollenhovep и соавторы (1993) проводили исследование у 20 женщин с лейомиомой. Авторы указывают, что не обнаружили достоверных различий в степени экспрессии рецепторов ИФР-1 в клетках миомы матки и в окружающем неизменном миометрии. В то же время другие исследователи (V. Chandrasekhar и соавт., 1992) обнаружили более высокий уровень мембранного связывания ИФР-1 в культуре клеток миомы матки (n=11), чем в клетках нормального миометрии, объяснив это именно повышенной экспрессией рецепторов к ГР и ИФР-1 в клетках лейомиомы. Это объясняют тем, что, возможно, компоненты оси ГР-ИФР-1 способны воздействовать на миометрий, модулируя влияние на него эстрогенов, например, за счет экспрессии различного количества рецепторов к эстрадиолу.

I. Bezecny и соавторы (1992) в экспериментах на морских свинках показали, что введение ГР (в отсутствие эстрадиола) приводило к увеличению числа рецепторов к эстрадиолу в миометрии, а при введении эстрадиола таким способом наблюдался удвоение темпов роста матки. В другой экспериментальной работе, проводимых на мышах, был установлен недостаточный рост пересаженной матки (от здоровой мыши) у мыши, «нулевой» по ИФР-1 и получавшей эстрогены. В следующем опыте пересаженная матка (от мыши, «нулевой» по ИФР-1) достигла нормального физиологического размера у здоровых особей через 4 нед после трансплантации за счет воздействия циркулирующего у них в крови ИФР-1. Эти экспериментальные исследования доказывают, что ИФР-1 опосредует действие эстрогенов на матку.

L. Giudice и соавторы (1993) пришли к заключению, что экспрессия рецепторов ИФР-1 в клетках миомы матки, по видимому, является эстрогензависимой, так как изменяется в течение менструального цикла (нарастает в пролиферативную фазу, снижается – в секреторную) и практически отсутствует в условиях предварительной терапии агонистами ГнРГ. Тем не менее степень экспрессии генов рецепторов ИФР-1 (ИФР-1-Р) не различается между фазами менструального цикла и не зависит от синтеза половых гормонов. ИФР и ИФРСБ регулируют локальную дифференцировку эндометрия и циклическую его активность.

M. Shirado и соавторы (1997) продемонстрировали, что эстроген стимулирует экспрессию гена ИФР-1 в матке и индуцирует пролиферацию эндометрия в эпителиальных клетках матки у мышей. E. Rutanen [9] в своих исследованиях разъясняет, что влияние ИФР-1 на пролиферацию клеток

эндометрия опосредовано активацией ИФР-1-Р, рецептора тирозинкиназы, которые передают сигналы через активацию сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы Akt. ИФР-1-Р локализованы в покровном и железистом эпителии, а также в строме эндометрия.

Ряд исследователей изучали биопсийный материал эндометрия у лиц с нормальным эндометрием, сложной гиперплазией эндометрия с атипией и аденокарциномой эндометрия [10]. Они обнаружили статистически значимое повышение экспрессии ИФР-1-Р в биоптатах при гиперплазии эндометрия и карциномы эндометрия по сравнению с таковой в пролиферативном эндометрии. Рецептор также активизировался за счет повышенного уровня фосфорилирования тирозина.

Авторы [10] свидетельствуют, что при гиперплазии и карциноме эндометрия активизируются нижестоящие компоненты пути ИФР-1-Р, что выражается повышением фосфорилирования киназы Akt. Потеря экспрессии фосфатазы с двойной субстратной специфичностью (PTEN) при гиперплазии эндометрия не коррелировала с повышенной активацией ИФР-1-Р. Но в то же время одновременная потеря экспрессии PTEN и повышенная активация ИФР-1-Р при гиперплазии сопровождалась повышенной частотой развития карциномы эндометрия.

Итак, акромегалия, как отмечалось ранее, – это редкое, хроническое заболевание с полиорганным поражением организма, вызванное хронической избыточной секрецией ГР. Избыточная продукция ГР в 99% случаев связана с наличием опухоли передней доли гипофиза. Иммуногистохимически помимо «чистых» соматотропинов (около 45%) выделяют смешанные аденомы гипофиза, продуцирующие, кроме ГР, пролактин, ЛГ, ФСГ, тиреотропный гормон (ТТГ). Очень редко встречается экстрагипофизарная локализация опухоли (в средостении, бронхах, легких, пищеварительном тракте) [7].

В учебном пособии И. Дедова и соавторов указывается, что при акромегалии в органах происходят гипертрофические и гиперпластические процессы, преимущественно за счет разрастания мезенхимальных клеток. Такие разрастания фактически поражают многие системы организма: сердечно-сосудистую, пищеварительный тракт, кости осевого скелета и другие. Проллиферация соединительной ткани на фоне прогрессирования заболевания приводит к развитию склеротических процессов в органах и тканях, что сопровождается их недостаточностью. Развитие многообразных осложнений при акромегалии обуславливает высокую степень ранней инвалидизации и смертности. Около 50% нелеченых пациенток умирают в возрасте моложе 50 лет от тяжелых соматических нарушений [11].

Акромегалия развивается после окостенения эпифизарных хрящей, ее диагностируют приблизительно спустя 7 лет, в течение которых пациентки предъявляют неспецифические жалобы, как упоминалось ранее. Клинические симптомы нередко имитируют эндокринные и гинекологические заболевания. Растущая аденома гипофиза или интраоперационное повреждение гипофиза могут быть причиной гипопитуитаризма и уменьшения резерва гонадотропинов.

У пациенток с акромегалией в 30–40% наблюдают гиперпролактинемию, которая приводит к дисфункции системы гипоталамус–гипофиз–яичники на нескольких уровнях, включая снижение пульсовой секреции ГнРГ, а также гипострогения. Но в то же время к явлениям гипопитуитаризма и снижению эффективности при акромегалии вследствие нарушений в системе гипоталамус–гипофиз–яичники приводят операции на гипофизе и/или лучевая терапия.

По результатам исследования ряда авторов, пациентки с акромегалией в 40–80% страдают менструальной дисфункцией. Так, к примеру, G. Kaltsas и соавторы [12] проводили исследование 47 пациенток репродуктивного возраста с прогрессирующей акромегалией. Нарушение менструального цикла диагностировали у 80,9% пациенток (61,7% имели аменорею, 14,9%

– олигоменорею, 4,3% – полименорею). Необходимо отметить, что у пациенток с аменореей отмечали более высокие уровни ГР, сниженный уровень эстрогенов, больший размер опухоли гипофиза по сравнению с пациентками с нормальным менструальным циклом. Исследователи обнаружили обратную корреляцию между уровнями ГР и ГСПГ, даже у женщин с достаточным уровнем эстрогенов, и отсутствие взаимных корреляций между ГР, эстрадиолом, тестостероном и пролактином.

В связи с приведенным выше исследователи R. Norman и соавторы [13] предположили, что ГР прямо или опосредованно (через повышение уровня инсулина) приводит к снижению уровня ГСПГ и формированию признаков гирсутизма при нормальном уровне общего тестостерона за счет увеличения биодоступности андрогенов.

A. Jodresic и соавторы (1982) описали низкий уровень ГСПГ и высокую распространенность гирсутизма у женщин с акромегалией, но эти данные авторы не связывали с эстрогенным статусом пациенток. Однако это важно учитывать, поскольку у пациенток с аменореей есть определенный дефицит эстрогенов, что само по себе может быть причиной низкого уровня ГСПГ. Следовательно, возможно, существуют другие механизмы нарушений менструального цикла у некоторых пациенток с акромегалией, особенно имеющих достаточное количество эстрогенов, помимо дефицита гонадотропинов и гиперпролактинемии [7].

J. Nestler, J. Strauss (1991); M. Pugeat и соавторы (1991) сообщают о необходимости учитывать то, что инсулин и гиперинсулинемия играют более важную роль, чем эстрогены, в модуляции образования ГСПГ и соответственно клиренса андрогенов. Проведенные исследования доказывают, что при акромегалии развивается инсулинорезистентность (Т. Jar, L. Ho, 1990; M. Foss и соавт., 1991), которая приводит к повышенной продукции андрогенов в яичниках и может нарушить функцию яичников и менструальный цикл (G. Conвах, H. Jacobs, 1993; A. Unal и соавт., 1993). Необходимо помнить и о существовании указанного ранее прямого действия компонентов оси ГР–ИФР-1 на синтез стероидов и функцию яичников (E. Katz и соавт., 1993). Значит, приведенные механизмы могут работать по отдельности или все вместе и, таким образом, отвечать за нарушение менструальной функции и клинические признаки синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), наблюдаемые у некоторых пациенток с акромегалией при наличии опухолей небольших размеров.

По мнению G. Vole-Feysot и соавторов [14], развитие СПКЯ-подобного фенотипа при акромегалии можно объяснить также лактогенным эффектом ГР, поскольку есть сообщения, что пролактин действует на уровне яичников. M. Gynberg и соавторы [15] у 47 пациенток с акромегалией проводили исследование на распространенность дисфункции яичников, которая составила 70%.

Исследование этих авторов интересно тем, что, оценивая функцию яичников до лечения гиперпролактинемии и после него (и/или гиперсоматотропизма), они определили точную этиологию нарушений менструальной функции у 63,2% обследованных пациенток репродуктивного возраста с акромегалией. Авторы на основании проведенных исследований выделили четыре группы женщин с акромегалией, имеющих менструальную дисфункцию:

1-я группа – у 11 пациенток этой группы причина гипогонадизма была связана с гиперпролактинемией (поскольку менструальный цикл восстановился после нормализации уровней пролактина, несмотря на повышенные уровни ГР и ИФР-1;

2-я группа – у 6 пациенток причина гипогонадизма была связана с объемным образованием (менструальный цикл нормализовался после изолированного уменьшения размера макроаденомы, несмотря на сохраняющиеся высокие уровни пролактина или ГР и ИФР-1);

3-я группа – у 7 пациенток гипогонадизм связывали только с избытком ГР и ИФР-1 (отмечали нормальный уровень пролактина и не было супраселлярного роста опухоли и/или сдавления ножки гипофиза опухолевой тканью);

4-я группа – у 14 пациенток – смешанные или неклассифицируемые причины дисфункции яичников.

У 2 пациенток из 3-й группы менструальный цикл возобновился после небольшого снижения уровней ГР и ИФР-1. У 2 пациенток этой группы из 7 диагностировали СПКЯ, причем после нормализации уровней ГР и ИФР-1 симптомы СПКЯ постепенно регрессировали, вследствие чего исследователи сделали вывод о том, что причина СПКЯ была связана именно с избытком ГР и ИФР-1 [15].

В связи с тем что в миометрии и эндометрии найдены рецепторы ГР и ИФР-1, при повышенных уровнях в сыворотке крови данных веществ в матке происходят гипертрофические и гиперпластические процессы.

А. Danila-Muster и соавторы еще в 1963 г. описали увеличение частоты возникновения лейомиом у пациенток с акромегалией по сравнению с общей популяцией. Миому матки диагностировали О. Cohen и соавторы [16] у 81% пациенток, возраст которых колебался от 39 до 80 лет с соматотропиновой гипофиза, что, по мнению авторов, связано с прямым пролиферативным действием ГР или ИФР-1 на миометрий.

Но, тем не менее, большинство осложненных акромегалии связано с длительностью течения заболевания и соответственно с продолжительностью действия высоких концентраций ГР и ИФР-1 на органы-мишени. Это подтверждается результатами исследования, проведенного G. Kaltsas и соавторами [17]. Авторы обследовали 15 женщин репродуктивного возраста, среди которых лейомиому регистрировали у 33%, что оказалось значительно меньше, чем в предыдущем исследовании.

В проведенных исследованиях А. Пронина [18] миому матки диагностировали у 42% пациенток с акромегалией, гиперпластические процессы в эндометрии – у 11%. Автор акцентирует, что гиперпродукция ГР и ИФР-1 приводила к усилению кровоснабжения матки, о чем свидетельствует снижение пульсационного индекса и индекса резистентности

ти в маточных артериях, что является предпосылкой для патологического увеличения тканевой массы.

Л. Логутова, Я. Зайдиева и соавторы [19] проводили комплексное обследование 50 пациенток с акромегалией, из них у 37 женщин была выявлена миома матки, у 2 – гиперплазия эндометрия, у 5 – полипы эндометрия, у 4 – зрелые тератомы яичников и у 1 – киста яичника в сочетании с миомой матки и гиперплазия эндометрия. Значит, помимо миом матки при акромегалии развиваются и гиперпластические процессы в эндометрии.

Эти исследования авторов [19] согласуются с результатами исследований других авторов – Е. Rutanen, McCampbell и соавторов [9, 10]. Однако Т. Jap, L. Ho (1990), М. Foss и соавторы (1991) указывают, что гиперпластические процессы в эндометрии может вызвать не только прямое воздействие повышенного уровня компонентов оси ГР–ИФР-1 на эндометрий, но и связанная с акромегалией инсулинорезистентность. Как известно, по этому вопросу ряд исследователей констатируют, что ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются факторами риска развития гиперпластических процессов в эндометрии [20–22].

Следовательно, множественные исследования демонстрируют, что в регуляции репродуктивной системы женщины немаловажную роль играют ГР, ИФР-1 и ИФР-2, а также ИФРСБ. Нарушение любого из этих процессов может привести к различным гинекологическим, а затем и к акушерским проблемам. Поэтому при ведении женщин с акромегалией, для которых характерна длительная патологическая гиперпродукция ГР и ИФР-1, а значит, и инсулинорезистентность с гиперинсулинемией, важно учитывать, что впоследствии это влечет за собой развитие у этих женщин таких заболеваний, как гиперплазия эндометрия, аденокарцинома, СПКЯ, нарушение репродуктивной функции.

Таким образом, необходимо дальнейшее углубленное изучение характера гинекологической и акушерской патологии у пациенток с акромегалией с учетом возраста дебюта заболевания, длительности заболевания, а также своевременности лечения и его эффективности [7].

### Акромегалия в житті жінок

**П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Н.С. Холодова**

У даній статті на базі багатьох опублікованих робіт висвітлюються існуючі підходи до можливої реалізації репродуктивної функції у пацієнток, що страждають на акромегалію.

Гіперфункція компонентів осі гормону росту, інсуліноподібних факторів росту, характерна для такого рідкісного захворювання, як акромегалія, а також супутні їй гіперпролактинемія, інсуліно-резистентність, зниження резерву гонадотропінів, дисфункція системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники можуть призводити до розвитку гінекологічних захворювань (дисфункції яєчників, міоми матки, гіперплазії ендометрія, раку ендометрія, зниженню фертильності та безпліддю).

**Ключові слова:** гормон росту, інсуліноподібні фактори росту, акромегалія, інсулінорезистентність, синдром полікістозних яєчників, міома матки, гіперплазія ендометрія, рак ендометрія.

### Acromegalia in life of a woman

**P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, Y.S. Pogulyay, N.S. Kholodova**

On the basis of numerous published works existing approaches to possible realization of the reproductive function in patients who suffer from acromegalia are discussed.

Hyperfunction of the acid components of growth hormone, insulin-like growth factors typical for such a rare disease as acromegalia as well as the associated hyperprolactinemia, insulinoreistance, decrease in gonadotropines reserves and also the disfunction of the system hypothalamus–hypophysis–ovaries may lead to development of gynaecological diseases ( ovaries disfunction, uterus myoma, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, decrease of fertility and sterility).

**Key words:** growth hormone, insulinlike growth factors, acromegalia, insulinoreistance, linking their proteins, polycystic ovaries, uterus myoma, endometrial hyperplasia, endometrial cancer.

### Сведения об авторах

**Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Погуляй Юлия Сергеевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika7@gmail.com

**Холодова Надежда Сергеевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Leon S., Marc A., Frit Z. Reproductive Physiology. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins publ 2005; 188–205.
- Majeed B.M., Saleh RA. Serum insulin like growth factor-I and Inhibin B levels in patients with polycystic ovarian syndrome. TikritMed J2012; 18: 2: 126–133.
- Wang H.S., Chard T IGFs and IGF-binding proteins in the regulation of human ovarian and endometrial function. J Endocrinol 1999; 161:1:1–13.
- Amato G., Izzo A., Tucker A.T., Bellastella A. Lack of insulin-like growth factor binding protein-3 variation after follicle-stimulating hormone stimulation in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 1999; 72: 3:454–457.
- Oosterhuis G.J., Vermes I., Lambalk C.B., Michgelsen H.W., Schoemaker J. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations in fluid from human stimulated follicles. Hum Reprod 1998; 13: 2: 285-289.
- Nardo L.G., Bellanca S.A., Burrello K., Longo G., D'Agata R., Nardo F., Calogero A.E. Concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 in the follicular fluid of women undergoing ovarian hyperstimulation with different gonadotropin preparations. Gynec Endocrinol 2001; 15: 6:413–420.
- Зайдиева Я.З., Рифатова А.В. Акромегалия у женщин: взгляд гинеколога //Рос.вест.акуш.-гинеко. 2014, 3 (том 14), 38–42.
- Cunha-Filho J.S.L., Lemos N.A.,Freitas F.M., Facin A.C, Gewher-Filho P.E., Passes E.P. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-1 and 3 in the follicular fluid of infertile patients submitted to in vitro fertilization. J Ass Reprod Genet 2005; 22: 5: 207–211.
- Rutanen E.M. Insulin-like growth factors in endometrial function. Gynec Endocrinol 1998; 12: 6: 399–406.
- McC Campbell A.S., Broaddus R.R., Loose D.S., Davies P.J.A. Over-expression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the Akt pathway in hyperplastic endometrium. Clin Cancer Res 2006; 12: 21: 6373–6378.
- Дедов И.И., Молитвослава Н.Н., Марова Е.И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Пособие для врачей. – Тверь: Триада, 2003.
- Kaltsas G.A., Mukherjee J.J., Jenkins P.J., Satta M.A., Islam N., Monson J.P., Besser G.M., Grossman A.B. Menstrual irregularity in women with acromegaly. J Clin Endocrinol Metabol 1999; 84: 8: 2731–2735.
- Norman R.J., Dewailly D., Legro R.S., Hickey T.E. Polycystic ovary syndrome. Lancet 2007; 370: 9588: 685–697.
- Bole-Feysot C., Goffin V., Edery M., Binart N., Kelly P.A. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction in PRL receptor knockout mice. Endocr Rev 1998; 19: 3: 225–268.
- Grynberg M., Salenave S., Young J., Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. J Clin Endocrinol Metabol 2010; 95: 10: 4518–4525.
- Cohen O., Schindel B., Homburg R. Uterine leiomyomata – a feature of acromegaly. Hum Reprod 1998; 13:1945–1946.
- Kaltsas G., Jenkins P.J., Webb J., Monson J.P., Besser M.G., Grossman A. Uterine leiomyomata in women with acromegaly. J Clin Endocrinol Metabol 2000; 85: 3: 1347.
- Пронин А.В. Состояние органов репродуктивной системы у пациенток с акромегалией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
- Логутова Л.С., Зайдиева Я.З., Древаль А.Н., Чечнева М.А., Иловайская И.А., Перфильев А.В., Рифатова А.В. Течение климактерия у больных с акромегалией. Рос вест. акуш-гин 2013; 13: 3: 75–79.
- Campagnoli C., Abba C., Ambroggio S., Brucato T., Pasanisi P. Lifestyle and metformin for the prevention of endometrial pathology in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol 2013; 29: 2: 119–124.
- Park J.C., Lim S.Y., Jang T.K., Bae J.G., Kim J.I., Rhee J.H. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome. Clin Exp Reprod Med 2011; 38: 1: 42–46.
- Pillay O.C., Te Fong L.F., Crow J.C., Benjamin E., Mould T., Atiomo W., Menon P.A., Leonard A.J., Hardiman P. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer. Hum Reprod. – 2006; 21: 4: 924–929.

Статья поступила в редакцию 29.07.2014

**Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы**

**КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ЗА 10 ЛЕТ УДВОИТСЯ - МЕДИКИ**

По прогнозам медиков, количество украинцев, больных сахарным диабетом, за следующие 10 лет достигнет 14% от количества всего населения Украины. Об этом сказала главный врач МДЦ, заслуженный врач Украины, врач высшей категории Лариса Нифонтова.

“Сахарный диабет занимает третье место по уровню смертности в Украине, после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По прогнозам медиков, количество украинцев, больных диабетом за следующие 10 лет удвоится и достигнет 6-7 миллионов человек.

Это 14% от населения Украины. Среди основных причин диабета - это наследственность, стрессы, неправильный образ жизни, неправильное питание”, - отметила Л.Нифонтова.

Источник: <http://www.unn.com.ua>