

©Н. В. Петренко

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
МОЗ України»***ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ЕНДОКРИННОГО БЕЗПЛІДДЯ**

**ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ЕНДОКРИННОГО БЕЗПЛІДДЯ.** Галакторея є клінічним маркером гормональної ендокринної гіпофізарної дисфункції при нейроендокринних порушеннях, а визначення характеру секрету з молочних залоз - простим і доступним критерієм діагностики явної чи прихованої (латентної) гіперпролактинемії. Пригнічуючий вплив на репродуктивну систему має підвищений рівень біологічно активної фракції пролактину.

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ.** Галакторея является клиническим маркером гормональной эндокринной гипофизарной дисфункции при нейроэндокринных нарушениях, а определение характера секрета молочных желез - простым и доступным критерием диагностики явной или скрытой (латентной) гиперпролактинемии. Угнетающее влияние на репродуктивную систему имеет повышенный уровень биологически активной фракции пролактина.

**DIAGNOSTIC MARKER OF ENDOCRINE INFERTILITY.** Galactorrhea is a clinical marker of pituitary dysfunction in neuroendocrine disorders, and deterioration the nature of secretion from the mammary glands are simple and affordable diagnostic criteria overt or hidden (latent) hyperprolactinemia. Suppressive effect on the reproductive system has elevated level of biologically active prolactin.

**Ключові слова:** ендокринне безпліддя, гіперпролактинемія, галакторея, діагностичні маркери, біологічно активна фракція пролактину.

**Ключевые слова:** эндокринное бесплодие, гиперпролактинемия, галакторея, диагностические маркеры, биологически активная фракция пролактина.

**Key words:** endocrine infertility, hyperprolactinemia, galactorrhea, diagnostic markers, biologically active fraction of prolactin.

**ВСТУП.** Порушення гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної взаємодії проявляється змінами у функціонуванні репродуктивної системи, причиною яких є гіперпролактинемія [1, 2].

Клінічна симптоматика гіперпролактинемії досить різнобарвна, крім звичної галактореї (77 %) різного ступеня вираженості, частими причинами звернення до лікаря є порушення менструального циклу за типом олігоменореї, первинної чи вторинної аменореї та безпліддя, зумовлене хронічною ановуляцією (80 %). Клінічно доведено наявність прямого кореляційного зв'язку між ступенем галактореї і ступенем вираженості порушень менструального циклу [2].

Біологічна роль пролактину (ПРЛ) полягає в підтримці росту молочних залоз, забезпеченні секретції молока і трофічному впливі на яєчники [2, 3].

Порушення секретції ПРЛ не завжди проявляється зміною його рівня в крові. Дуже часто в клінічній практиці має місце латентна гіперпролактинемія, зумовлена нетривалою гіперсекрецією ПРЛ, наприклад вночі, тоді як його біологічний ефект зберігається значно довше [5]. З іншого боку, має місце так звана лабораторна «похибка», за рахунок визначення вмісту загального ПРЛ без врахування співвідношення його форм (високо- і низькомолекулярних). Абсолютно точно доведено, що біологічний вплив на організм реалізується низькомолекулярною формою ПРЛ (біологічно активна фракція), і саме її рівень визначає ступінь клінічних проявів гіперпролактинемії [2, 5]. Біологічна активність пролактину визначається не тільки його кількістю, а і станом рецеп-

торів в органах-мішенях, про що свідчить наявність галактореї у жінок з регулярним овуляторним менструальним циклом і нормальним рівнем пролактину в крові, що пов'язано з гіперчутливістю рецепторів до нормального рівня гормону [4].

Мета роботи - вивчення супутніх клінічних маркерів, які мають місце при ендокринному безплідді та порушеннях менструального циклу, зумовлених латентною гіперпролактинемією.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Під нашим спостереженням перебували 85 жінок, які звернулися з приводу безпліддя (50) та порушень менструального циклу (35), у яких під час обстеження молочних залоз виявлено галакторею. При безплідді проводилося комплексне етапне обстеження пари для виключення чоловічого (спермограма) та трубно-перитонеального (метросальпінгографія чи діагностично-лікувальна лапароскопія) факторів. Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок, які звернулися з метою онкопрофогляду.

Стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи оцінювали за тестами функціональної діагностики (контроль базальної температури протягом 3 менструальних циклів). Рівні гіпофізарних (ФСГ, ЛГ, ПРЛ) та оваріальних гормонів (естрогени, прогестерон) визначали за методикою ELISA з використанням стандартних тест-наборів для імуноферментного аналізу. Вміст біологічно активного пролактину вивчали після осадження макромолекули пролактину за допомогою поліетиленгліколю. Для цього до сироватки пацієнта додавали таку ж кількість 25 % розчину поліетиленгліколю (мо-

## Акушерство та гінекологія

лекулярна маса 6000) у фосфатному буфері для пептидних гормонів (рН=7,4) та центрифугували при 3000 об/хв протягом 30 хв. Пролактин визначали перед та відразу після преципітації в надосадовій рідині. Кількість пролактину в надосадовій рідині відповідає кількості біологічно активного пролактину [1, 3]. Якщо вміст біологічно активного пролактину в плазмі був менше 40 %, то підтверджували діагноз макропролактинемії. Якщо вміст біологічно активного пролактину більше 60 %, то це свідчить, що вміст макропролактину є незначний, ним можна знехтувати.

Структурно-морфологічні особливості органів малого таза та молочних залоз оцінювали при ультразвуковому дослідженні на апараті Aloka SSD-2000, з частотою датчика 7,5 МГц.

Ступінь галактореї визначали при об'єктивному обстеженні молочних залоз відповідно до критеріїв ВООЗ. Характер секрету з молочних залоз визначали при мікроскопії нативного препарату.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті StatSoft STATISTICA.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Середній вік обстежених жінок становив  $29,27 \pm 2,63$  року.

Первинне непліддя діагностовано у 36 (72 %) жінок, вторинне - у 24 (28 %), порушення менструального циклу - 37 (44 %).

У 48 (56,6 %) жінок був збережений регулярний менструальний цикл, 8 (9 %) пацієнток скаржились на вторинну аменорею, гіпоменструальний синдром (гіпо-олігоменореї) діагностувався у 16 (19%) хворих, гіперменструальний синдром (тахі-поліменореї) - у 13 (15%) обстежених.

Передменструальний синдром (ПМС) зустрічався у 22 (26 %) жінок. Набрякова форма ПМС виявлена у 11 (13 %) пацієнток, нервово-психічна - у 7 (8 %), цефалічна - у 3 (4 %), кризова - у 1 (1 %).

За тестами функціональної діагностики, монофазна крива, що свідчить про ановуляцію, була у 54 (64 %) пацієнток, двофазна крива з підйомом температури на 20-26 добу, що свідчить про неповноцінність II фази циклу, - у 31 (36 %).

Аналізуючи дані таблиці 1 щодо рівня гормонального статусу, бачимо, що в обстежених жінок рівні ЛГ і ФСГ були значно нижчими, ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ), відповідно зменшився коефіцієнт ЛГ/ФСГ, що свідчило про ановуляцію. Рівень пролактину в жінок основної групи був вищим норми -  $(19,65 \pm 0,9)$  нмоль/л і достовірно вищим, ніж у контрольній групі. Вміст біологічно активного пролактину у жінок основної групи був підвищеним до  $(15,1 \pm 0,9)$  нмоль/л і достовірно вищим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Вміст біологічно активного пролактину був достовірно вищим, ніж у пацієнток контрольної групи ( $p < 0,05$ ), що зумовлювало пригнічуючий вплив на репродуктивну функцію. Наслідком зниження гіпофізарної стимуляції стало зниження оваріальної продукції - рівні естрогену та прогестерону у жінок основної групи були достовірно нижчими ( $p < 0,05$ ) від аналогічних показників контрольної групи.

При ультразвуковому дослідженні органів малого таза виявлено, що розміри матки і придатків відповідали їх середнім розмірам для репродуктивного віку і достовірно не відрізнялися від аналогічних показників контрольної групи. Зауважимо, що в обстежених жінок товщина М-ехо в I і II фази була меншою, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ), такі зміни підтверджують наявність дисгормональних порушень, які виникають внаслідок низької естрогенної і прогестеронової насиченості, відповідно, в I і II фази менструального циклу.

У всіх обстежених жінок виявлено галакторею різного ступеня. Так, галакторею I ступеня виявлено у 25 (29 %) пацієнток, II ступеня - в 38 (45 %), III ступеня - у 22 (26 %). Слід відмітити, що у жінок з нормальним рівнем пролактину переважала галакторея I і II ступенів, а в жінок з гіперпролактинемією - галакторея II і III ступенів.

У секреті молочних залоз у 28 (36 %) жінок виявлено молозиво, у 33 (42 %) - перехідне молоко, у 17 (22 %) - зріле молоко. Зіставляючи характер секрету молочних залоз зі ступенями галактореї, бачимо, що у жінок з галактореєю I ступеня в секреті переважає молозиво, при галактореї II ступеня - перехідне молоко, при галактореї III ступеня - зріле молоко.

При ультразвуковому дослідженні молочних залоз проліферативні зміни за типом дифузної фіброзної

Таблиця 1. Рівень гіпофізарних гормонів у жінок з безпліддям чи порушенням менструального циклу

Показник	Контрольна група, n=30	Основна група, n=85	p1
ЛГ, МОд/л	$9,3 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,4$	$< 0,001$
ФСГ, МОд/л	$7,6 \pm 0,9$	$4,3 \pm 0,4$	$< 0,001$
ЛГ/ФСГ	1,22	0,93	$< 0,05$
Пролактин, нмоль/л (загальний)	$10,8 \pm 0,7$	$19,65 \pm 0,9$	$< 0,001$
Пролактин, нмоль/л (біологічно активний)	$6,1 \pm 0,5$	$15,1 \pm 0,9$	$< 0,001$
Вміст біологічно активного пролактину, %	56	77	$< 0,05$
Естрогени, нг/л	$162,3 \pm 9,8$	$93,7 \pm 0,8$	$< 0,05$
Прогестерон, мкг/л	$20,1 \pm 1,9$	$7,9 \pm 0,7$	$< 0,05$

Примітка. p1 - достовірність у порівнянні з контрольною групою.

мастопатії виявлені у 24 (28 %) жінок, фіброзно-кістозної - у 8 (9 %), причому такі зміни зустрічалися в 1,9 раза частіше у жінок з підвищеним рівнем пролактину, ніж з нормальним.

**ВИСНОВКИ.** 1. Галакторея є клінічним маркером гормональної гіпофізарної дисфункції.

2. Визначення характеру секрету з молочних залоз є простим і доступним критерієм діагностики явної чи прихованої (латентної) гіперпролактинемії.

3. Пригнічуючий вплив на репродуктивну систему має підвищений рівень біологічно активної фракції пролактину, що клінічно маніфестує галактореєю, гіпоменструальним синдромом, ановуляцією.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Виділення клінічних проявів різного ступеня гіперпролактинемії дасть можливість диференційованого вибору препарату з різним ступенем дофамінергічної активності.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Иловайская И. А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии / И. А. Иловайская // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. - 2012. - № 3, ч. 1. - С. 127-134.

2. Афанасьева Л. И. Клинико-морфологические особенности и результаты медикаментозного и хирургического лечения пролактин-секретирующих макроаденом гипофиза : автореф. дис. на соискание уч. степени доктора мед. наук : спец. 14.01.02 / Л. И. Афанасьева. - М., 2012. - 40 с.

3. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas / C. L. Boguszewski, dos C. M. Santos, K. S. Sakamoto [et al.] // Pituitary. - 2012. - Vol. 15, № 1. - P. 44-49.

4. Lu C. C. The importance of measuring macroprolactin in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients / C. C. Lu, C. J. Hsieh // Kaohsiung J. Med. Sci. - 2012. - Vol. 28, № 2. - P. 94-99.

5. Vertebral fractures in males with prolactinoma / G. Mazziotti, T. Porcelli, M. Mormando [et al.] // Endocrine. - 2011. - Vol. 39, № 3. - P. 288-293.

Отримано 10.03.15