

УДК618.175-085:[616.831.4+616.432]-008.6

© М. А. Михайлюта, И. В. Жесткова, 2012.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА ПРИ НЕЙРООБМЕННО-ЭНДОКРИННОМ СИНДРОМЕ

М. А. Михайлюта, И. В. Жесткова*Кафедра акушерства и гинекологии №2 (зав. – профессор Е. П. Гнатко), Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев.*

THE CORRECTION OF MENSTRUAL CYCLE IRREGULARITIES CAUSES BY THE NEUROENDOCRINE-METABOLIC SYNDROME

M. A. Myhayluta, I. V. Zhestkova

SUMMARY

60 patients with menstrual cycle irregularities caused by the neuroendocrine-metabolic syndrome have been examined. The treatment with dopamine-agonists (parlovel, dostinex) was used, 20 patients were treated with using of classic patogenetic-symptomatic treatment. The efficiency of dopamine-agonists has been established.

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ ПРИ НЕЙРООБМІННО-ЕНДОКРИННОМУ СИНДРОМУ

М. А. Михайлюта, І. В. Жесткова

РЕЗЮМЕ

Обстежено 60 хворих з порушеннями менструального циклу при нейрообмінно-ендокринному синдромі. Проведено лікування з використанням агоністів дофаміну (парлодел, достінекс) на тлі редуційної дієти; 20 хворим проведено патогенетично-симптоматичну терапію. Доведено ефективність використання агоністів дофаміну.

Ключевые слова: нейрообменно-эндокринный синдром, нарушения менструального цикла, лечение, парлодел, достинекс.

Нейрообменно-эндокринный синдром (НОЭС) – нарушение гормональной функции надпочечников и яичников на фоне дизэнцефальной симптоматики и прогрессирующего ожирения [2]. В эндокринологии НОЭС чаще называют гипоталамическим или дизэнцефальным синдромом, учитывая преобладание дизэнцефальной симптоматики при этой патологии. НОЭС соответствует нейроэндокринно-обменная форма гипоталамического синдрома. Клиническая картина НОЭС характеризуется полигландулярностью и полисимптомностью. На первое место выходят симптомы нарушения гипоталамо-гипофизарно-эндокринной регуляции, главными из которых являются: ожирение разной степени, трофические изменения кожных покровов (стрии, гиперпигментация, фолликулит), артериальная гипертензия, гирсутизм. Симптомы поражения дизэнцефальной области являются патогномоничными, среди них чаще встречаются: полифагия, полидипсия, вегетативные асимметрии: артериального давления, терморегуляции, дермографизма и др. Женщины с НОЭС составляют примерно 1/3 среди больных с нарушением репродуктивной функции на фоне ожирения [2]. Но, несмотря на достаточно высокую частоту встречаемости гипоталамической патологии, эффективность ее лечения, по сравнению с

другими нейроэндокринными синдромами, самая низкая. Это приводит к формированию большого процента осложнений: вторичной, «центральной» формы поликистоза яичников, гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез, миокардиодистрофии, сахарного диабета [1, 6]. В литературе уделено достаточно много внимания описанию гормонально-метаболических нарушений при этой патологии, в то время как проблема лечения нарушений менструального цикла при НОЭС требует дальнейшего изучения.

На современном этапе развития эндокринологической гинекологии различные формы гипоталамического синдрома рассматриваются как звенья единого патологического процесса в динамике, связанного с нарушением обмена нейротрансмиттеров: увеличением содержания бета-эндорфина и дефицита дофамина, а также нарушением чувствительности к ним в медио-базальных структурах гипоталамуса. Поэтому на первый план в лечении нарушений менструального цикла при НОЭС выходит использование препаратов группы регуляторов нейромедиаторного обмена (парлодел, достинекс) с целью влияния на главное звено патогенеза этой патологии [4, 6]. Эффективность использования парлодела при лечении больных НОЭС при гиперпролактинемии

не вызывает сомнений [8]. Но в последнее время в литературе появляются также сообщения о применении этого препарата у пациентов с «центральной» формой поликистоза яичников и нормальным уровнем пролактина [7]. Это стало объяснимым после обнаружения факта молекулярной гетерогенности пролактина и может быть связано с повышением уровня высокомолекулярного, иммунореактивного пролактина. Особое место среди агонистов дофамина занимает каберголин (достинекс) как препарат пролонгированного действия, селективный стимулятор D-2 рецепторов гипофиза. Механизм действия агонистов дофамина на D-2 рецепторы следующий: общеизвестно, что стимуляция D-2 рецепторов этими препаратами с помощью кальций-зависимого механизма угнетает аденилатциклазу, в результате этого снижается содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), а это, в свою очередь, снижает выброс пролактина и угнетает его синтез путем подавления транскрипции соответствующего гена. На фоне терапии агонистами дофамина отмечается также протеолитическое расщепление пролактина лизосомальными ферментами. Помимо общих для всех агонистов дофамина свойств, достинекс обладает несомненными преимуществами: не вызывает статистически значимого влияния на уровень гормона роста, имеет более удобный режим приема (2 раза в неделю). Пролонгированное действие препарата обусловлено его способностью персистировать в клетках гипофиза.

Цель исследования – оценка эффективности применения агонистов дофамина при коррекции нарушений менструального цикла у женщин с нейрообменно-эндокринным синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 женщин с нарушениями менструального цикла на фоне нейрообменно-эндокринного синдрома, у которых установлена гиперпролактинемия в пределах функциональных значений. С помощью рентгенографии черепа, магнитно-резонансной томографии гипофиза (МРТ), электроэнцефалографии (ЭЭГ), реоэнцефалографии (РЭГ) проведена дифференциальная диагностика НОЭС со смежной патологией гипоталамо-гипофизарной области. Диагноз НОЭС устанавливался на основании характерного анамнеза, клиники, верифицировался с использованием дополнительных методов исследования: определения уровня пептидных и стероидных гормонов в сыворотке крови иммуноферментным методом на 14 день менструального цикла: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ), тестостерона (Т), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭАС-С), тиреотропного гормона (ТТГ). Пациенткам проведены тесты функциональной диагностики, инструментальные методы исследования: рентгенография черепа, МРТ, ЭЭГ, РЭГ, ультразвуково-

вое сканирование (УЗС) гениталий с использованием вагинального датчика и доплеровского режима, а также по показаниям – раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) слизистой полости матки. Больные с функциональной гиперпролактинемией были распределены на три группы в зависимости от проводимой коррекции: 1 группу составили больные, которым проведено лечение с использованием парлодела (бромкриптина) на фоне редуцированной диеты; пациентки 2-й группы пролечены с помощью достинекса (каберголина) на фоне редуцированной диеты; пациенткам 3-й (контрольной) группы проведена традиционная диэнцефальная терапия, включавшая: транквилизаторы, дегидратационные, ноотропные, витаминные, биостимулирующие препараты. Срок наблюдения составил 6 месяцев.

Доза парлодела определялась индивидуально в зависимости от уровня пролактина, уровня артериального давления, индекса массы тела (ИМТ), симптомов гиперкортицизма и колебалась от 0,5 до 2 таблеток в день (1,25-5 мг). Достинекс применялся в дозе 0,25-0,5 мг в неделю (0,5-1 таблетка) в 1-2 приема. Уровень пролактина в сыворотке крови контролировался 1 раз в месяц, что позволяло при необходимости корректировать терапевтическую дозу препарата. В период применения агонистов дофамина пациенты использовали барьерные методы контрацепции и отменяли препарат после восстановления овуляторных циклов за 1 месяц до планирования беременности.

Эффективность лечения оценивали по нормализации лабораторных показателей (лабораторная эффективность), восстановлению нарушений репродуктивной системы (нормализации ритма менструаций, восстановлению овуляторных циклов, наступлению беременности).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток колебался от 18 до 45 лет и составил в среднем по группам: 27,4±2,7; 28,5±2,5; 26,4±2,7 лет. В зависимости от вида нарушений менструального цикла больные распределены следующим образом: пациентки с аменореей – 5 человек (8%), олигоменореей – 25 (42%), меноррагией – 6 (10%), метроррагией – 9 (15%), менометроррагией – 15 (25%) больных. Таким образом, среди больных с НОЭС преобладали нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома, высок удельный вес также пациентов с менометроррагиями. Следует отметить, что при небольшой продолжительности заболевания (до 3 лет) преобладали нарушения по типу олигоменореи, а у более длительно болеющих – метроррагии, что совпадает с данными литературы [3, 4]. У 55% больных, по данным УЗС, выявлен поликистоз яичников. Характерно, что это были пациентки с продолжительностью заболевания более 3 лет. Среди обследованных

больных первичное бесплодие выявлено у 8 (13% пациенток), эти больные перенесли в подростковом возрасте пубертатный диспитуитаризм, неоднократно получали диэнцефальную терапию. Таким же оказался удельный вес пациенток с вторичным бесплодием (13%). Проведенные исследования подтверждают данные литературы о большой частоте встречаемости сопутствующей гинекологической патологии у пациенток с НОЭС. Так, хронический аднексит встречался у 23 (38%) больных, эрозия шейки матки – у 18 (30%), гиперпластические процессы эндометрия – у 18 (30%) больных.

Достоверно известно, что уменьшение массы тела у больных с НОЭС приводит к уменьшению гиперандрогении, способствует улучшению эндокринно-метаболического статуса больных [2-5]. Наиболее выраженная положительная динамика

ИМТ отмечена в 1 и 2 группах, наименьшая – в контрольной группе. Пациентки 3 группы к концу 3-6 месяца лечения восстановили исходный вес, а некоторые из них (20,0%) даже увеличили его в среднем на 1,5%. Уменьшение степени ожирения у пациенток 1 и 2 групп закономерно привело к улучшению гормонального профиля пациенток: у них отмечено снижение в сыворотке крови уровня ЛГ, тестостерона, ДГЭАС-С, уменьшение коэффициента ЛГ/ФСГ, появление перивуляторных пиков гонадотропинов. Уровень ФСГ находился в пределах средних значений. Отмечена также тенденция к улучшению показателей тестов функциональной диагностики. Динамика уровня пролактина у исследуемых больных в процессе лечения агонистами дофамина и после проведения диэнцефальной терапии отражена в таблице 1.

Таблица 1

Динамика уровня пролактина в процессе лечения агонистами дофамина (M±m)

Срок лечения	Клинические группы		
	1 группа нг/мл	2 группа нг/мл	3 группа нг/мл
До лечения	29,7±1,5	33,6±1,3	31,4±1,8
3 месяца	20,6±1,7*	25,0±1,6*	27,4±1,5
6 месяцев	12,5±2,1*	14,2±1,2*	28,5±1,7

Примечание: указана достоверность $p < 0,05$; * – в группах до и после лечения.

Исходный уровень ПРЛ был наиболее высоким во 2 группе (37,9±2,3 нг/мл), однако именно в этой группе отмечено наиболее быстрое снижение уровня ПРЛ (до 14,2±1,3). За 6 месяцев лечения уровень ПРЛ снизился по группам следующим образом: в 1 группе – на 5,1%; во 2 группе – на 6,6%; в контрольной группе – на 1,2%.

В результате проведенной терапии частота овуляторных циклов составила по группам соответственно: в 1 группе – 65%, во 2 группе – 80%; частота наступления беременности по тем же группам больных – 25% и 35%. Среди пациенток контрольной группы у 15 (75%) репродуктивная функция была реализована, однако после проведения диэнцефальной терапии овуляторные циклы у них не восстановились; более регулярными менструации стали у 5 (25% больных); регулярные, но ановуляторные циклы – у 2 (10% больных). Овуляторные циклы и беременности в этой группе больных не были получены, хотя на протяжении 6 месяцев эти пациентки не использовали контрацепции.

Таким образом, наибольший клинический и лабораторный эффект получен при лечении до-

стинексом (во 2 группе), менее выраженный – при лечении парлоделом, совсем незначительный – после проведения диэнцефальной терапии.

В процессе лечения агонистами дофамина побочные эффекты при приеме парлодела отмечены у 7 (35%) больных в начале лечения и у 3 (15%) – после первого месяца терапии; при использовании достинекса – у 4 (20%) пациенток и у 1 (5%) больной соответственно. Ни одна пациентка не прекратила лечение по причине побочного эффекта этих препаратов. Однако следует отметить, что среди побочных эффектов при терапии парлодела преобладали желудочно-кишечные жалобы (рвота, тошнота), а при приеме достинекса – симптомы вегето-сосудистой дистонии (головокружение, слабость, головная боль), причем эти симптомы оказались дозозависимыми и уменьшились в процессе лечения. Следует полагать, что большее число побочных эффектов на фоне приема парлодела обусловлено широким спектром его фармакологической активности и сродством не только к D-2 рецепторам, но и к D-1, альфа-1-адренорецепторам, серотониновым рецепторам. Достинекс обладает большей селективностью по

отношению к D-2 рецепторам гипофиза, отсюда и лучшая его переносимость.

Проведенные исследования подтверждают положительную корреляцию между степенью ожирения (ИМТ) и эндокринно-метаболическим статусом больных с нарушениями менструального цикла при НОЭС.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность применения агонистов дофамина при этой патологии обусловлена патогенетической направленностью терапии.

2. При использовании регуляторов нейромедиаторного обмена в лечении больных с нарушениями менструального цикла при НОЭС и функциональной гиперпролактинемией следует отдавать предпочтение достинексу, учитывая его большую селективность по сравнению с парлоделом, пролонгированность действия, высокую эффективность в отношении нормализации уровня пролактина даже при использовании минимальных доз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин. – М. : Медицина, 2000. – 512 с.
2. Манухин И. Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – М. : МИА, 2001. – 247 с.
3. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / В. Н. Прилепская, Т. Я. Пшеничникова, Е. В. Жаров [и др.]. – М. : Русфармамед, 1995. – 302 с.
4. Сметник В. П. Неоперативная гинекология : руководство для врачей / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – 632 с.
5. Эндокринное бесплодие у женщин. Диагностика и лечение : практическое руководство / Т. А. Назаренко, Э. Р. Дуриян, Н. А. Зыряева ; под ред. В. И. Кулакова. – М., 2000. – 80 с.
6. Эндокринология / под ред. Н. Лавина ; [пер. с англ.]. – М. : Практика, 1999. – 1128 с.
7. Fugrer J. Effect of bromocriptine in polycystic ovary syndrome / J. Fugrer, S. Cheviacoff, V. Rubio // Rev. Clin. Obstet. Gynaecol. – 1999. – Vol. 54 (6). – P. 364–369.
8. Kaiser C. Dopamine receptors / C. Kaiser, J. Kebalian // Amer. Chem. Soc. – 1993. – Vol. 23, № 4. – P. 289–293.