

УДК 618.177: 615.835.3

© Коллектив авторов, 2012.

ВЫБОР МЕТОДА ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИННЫМ БЕСПЛОДИЕМ НА ФОНЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

И. Ю. Кузьмина, О. П. Липко, Н. М. Пасиешвили, О. В. Ткачева

Кафедра акушерства и гинекологии №1 (зав. – профессор Н. А. Щербина), Харьковский национальный медицинский университет; Харьковский областной клинический перинатальный центр, г. Харьков.

SELECTION OF THE THERAPY METHOD AT WOMEN WITH ENDOCRINE INFERTILITY ON THE BACKGROUND OF HYPERPROLACTINEMIA

I. U. Kuzmina, O. P. Lipko, N. M. Pasieshvili, O. V. Tkacheva

SUMMARY

Treatment of 46 patients with hyperprolactinemia not tumoral genesis and primary barrenness is lead. It is shown, that application of agonists of Dofaminu together with Cryopreservation of Serum of Cord Blood of Human (CSCBH) promotes correction of the hormonal status, normalization of ovulation and menstrual cycle at patients with endocrine infertility.

ВИБІР МЕТОДУ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК З ЕНДОКРИННОЮ БЕЗПЛІДНІСТЮ НА ТЛІ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

I. Ю. Кузьміна, О. П. Липко, Н. М. Пасієшвілі, О. В. Ткачева

РЕЗЮМЕ

Проведено лікування 46 пацієток з гіперпролактинемією непухлинного генеза й первинною безплідністю. Застосування агоністів дофаміна разом із криоконсервованою сироваткою кордової крові людини (КСККЛ) сприяє корекції гормонального статусу, нормалізації овуляції й менструального циклу у пацієток з ендокринною безплідністю.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, бесплодие, агонисты дофамина, криоконсервированная сыворотка кордовой крови человека.

Ведущим признаком эндокринного бесплодия служит хроническая ановуляция и нарушение структуры эндометрия на фоне гормональных отклонений [1]. Ановуляция может быть обусловлена многими причинами – как поражениями на различных уровнях репродуктивной системы, так и расстройством функции других эндокринных желёз, однако во всех случаях её патогенез связан с нарушением связей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники. Поэтому основу лечения эндокринного женского бесплодия составляет обеспечение процесса овуляции [2].

Гиперпролактинемия (ГПРЛ) – состояние, характеризующееся повышенным содержанием пролактина (ПРЛ), что является серьезным показателем неблагополучия репродуктивной системы человека [3].

Механизм нарушения репродуктивной функции на фоне ГПРЛ возникает как в гипоталамусе, так и в яичниках. В гипоталамусе под влиянием пролактина уменьшается синтез и выделение гонадотропин-рилизинг-гормонов (Гн-РГ) и, соответственно, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ); в яичниках пролактин тормозит гонадотропин-зависимый синтез стероидов, снижает чувствительность яичников к экзогенным гонадотропинам [4].

Актуальной задачей при лечении эндокринного бесплодия на фоне ГПРЛ является нормализация концентрации в крови ПРЛ путем сохранения тропных функций гипофиза, а также восстановления функций яичников и концентрации гонадотропных гормонов с последующим достижением беременности [5].

Терапию агонистами дофамина у пациенток с ГП считают обязательным этапом на пути к достижению беременности, однако необходимо в таких случаях назначать индукцию овуляции с помощью вводимых гонадотропных препаратов, обеспечивающих фолликулогенез в яичниках [6].

Помимо достаточно эффективных медикаментозных средств терапии ГП, составляющих группу агонистов дофамина (бромкриптин, квинаголид и каберголин), в последнее время, для улучшения результатов лечения эндокринных нарушений, используют препараты иммуно-биологического действия [7]. Одним из таких препаратов является замороженная при температуре -196°C сыворотка кордовой крови человека (Сертификат о государственной регистрации МЗ Украины №604/06 300200000 от 04.07.2006 г.). Достоинством криоконсервированной сыворотки кордовой крови человека (КСККЧ) является то, что она нормализует эндокринный и неврологический статус, стимулирует иммунные процессы и гемопоэз

в организме, содержит интерлейкины, интерфероны, биологически активные амины, гормоны, микроэлементы, которые присутствуют в физиологических концентрациях, необходимых для восстановления гормональной, иммунной, кроветворной, нервной и эндокринной систем. Препарат не токсичный, не имеет побочных эффектов и хорошо переносится пациентами [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 46 пациенток с ГПРЛ неопухолевого генеза и первичным бесплодием, которые были разделены на 2 клинические группы. 1 группа состояла из 25 женщин с бесплодием эндокринного генеза на фоне недостаточности лютеиновой фазы и ГПРЛ, получавших медикаментозную терапию антагонистами дофамина. Во 2 группу вошли 21 пациентки с бесплодием и ГПРЛ, получавших в комплексном лечении, помимо агонистов дофамина, КСККЧ. Контрольную группу составили 20 здоровых и потенциально фертильных женщин.

В качестве агониста дофамина пациенткам 1 и 2-й групп назначали каберголин. Каберголин назначался в дозе от 0,125 до 2,0 мг/нед. (в зависимости от уровня ПРЛ), 2 приема в неделю. КСККЧ применялась на фоне терапии каберголином (больным 2 группы) по следующей методике: внутримышечное или подкожное введение препарата дозой 1,8 мл с интервалом в 2-3 суток. Курс лечения составлял 5 инъекций. Повторные курсы проводили с месячным перерывом.

Всем пациенткам было проведено полное клиническое обследование, при котором изучены гинекологический, соматический, аллергологический и инфекционный анамнезы. Жалобы пациенток в основном сводились к бесплодию в течение 3-5 лет, нарушению овариально-менструального цикла по типу олиго- и аменореи, болезненности молочных желез за 10-15 дней до начала менструации, галактореи. По тестам функциональной диагностики, гормональным исследованиям и УЗ мониторинга определены время и качество созревания фолликула и образования желтого тела у каждой обследованной нами пациентки, выяснены характер эндокринных нарушений и особенности менструального цикла, ультразвуковое исследование (УЗИ) гениталий, рентгенологическое обследование турецкого седла. Диагноз функциональной ГПРЛ устанавливался на основе определения повышенного базального уровня пролактина в сыворотке крови (в интервале от 650 мМЕ/л до 2500 мМЕ/л), а также после исключения органической патологии гипоталамуса и гипофиза по данным рентгенографии, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. Контроль за показателями концентрации ПРЛ проводили в динамике терапии ежемесячно: на 5-7-й день цикла при восстановлении менструального цикла или 1 раз в 30 дней при аменорее.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного лечения у больных 1 и 2 групп наблюдалось снижение концентрации пролактина в плазме крови. Однако сроки нормализации концентрации ПРЛ были значительно выше у пациенток 2-й группы, получавших в комплексной терапии КСККЧ. Кроме жалоб на нарушение менструальной функции, бесплодие, женщины до проведения терапии отмечали периодическую головную боль, нарушение зрения, нагрубание молочных желез и их болезненность. После проведенной терапии практически у всех больных исчезали жалобы уже после месячного курса лечения, однако у пациенток 2 группы нормализация общего состояния происходила значительно быстрее, практически через 10-14 дней после начала курса терапии. При рентгенологическом исследовании турецкого седла ни у одной из пациенток патологии не было выявлено. На фоне снижения ПРЛ и восстановления нормальных взаимоотношений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе наступало восстановление менструального цикла. Спустя 6 месяцев после лечения ГПРЛ женщинам обеих групп проводился ультразвуковой мониторинг динамики созревания фолликула и наличия овуляции. На основании данных ультразвукового мониторинга, на 8-й день цикла средний диаметр зреющих фолликулов пациенток 1-й группы с недостаточностью лютеиновой фазы и ГПРЛ составил $8,7 \pm 0,2$ мм, на 14-17 день цикла средний размер доминантного фолликула составил $21,0 \pm 0,4$ мм, что было достоверно ($p < 0,05$) больше показателей этой группы пациенток до лечения ($13,9 \pm 0,2$ мм) и существенно не отличалось от показателей контрольной группы ($21,2 \pm 0,6$ мм). На 14-17 день цикла у 14 (56%) пациенток 1-й группы в дугласовом пространстве визуализировалась жидкость, что является признаком произошедшей овуляции. У 11 (44%) пациенток доминантный фолликул претерпевал обратное развитие, у 4 (16%) пациенток неовулировавший фолликул превратился в фолликулярную кисту. Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) не наблюдался в группе обследованных, однако 2 (8%) пациентки указывали на чувство дискомфорта в брюшной полости, 10 (40%) женщин предъявляли жалобы на головные боли, 6 (24%) пациенток – на нарушения сна, которые они связывали с приемом медикаментов.

При ультразвуковом исследовании проводилось измерение толщины эндометрия для оценки его реакции на стимуляцию овуляции. У пациенток 1-й группы после 6-месячного приема антагонистов дофамина в периовуляторном периоде эндометрий достигал $6,40 \pm 0,54$ мм, что было достоверно ($p < 0,05$) меньше показателей контрольной группы ($10,50 \pm 0,85$ мм) и достоверно не отличалось от показателей этой группы до стимуляции овуляции ($5,50 \pm 0,42$ мм). УЗ картина эндометрия пациенток 1-й группы в средней

стадии секреции имела трехслойную структуру у 18 (72%) женщин – толщиной $7,20 \pm 0,62$ мм, что было достоверно ($p < 0,05$) меньше толщины эндометрия в контрольной группе ($12,00 \pm 0,23$ мм). Таким образом, структура и толщина эндометрия у женщин 1-й группы в фазе средней секреции напоминала перивуляторное его состояние.

С целью оценки эффективности 6-месячного лечения женщин с гиперпролактинемией агонистами дофамина нами проводилось исследование гормонального фона женщин. У пациенток 1-й и 2-й групп было выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровней ФСГ ($5,5 \pm 0,5$ и $8,7 \pm 0,9$ МЕд/мл соответственно) и эстрадиола ($49,0 \pm 14,0$ и $108,7 \pm 9,1$ нмоль/л) в сравнении с контрольной ($6,3 \pm 1,1$ МЕд/мл и $86,0 \pm 7,2$ нмоль/л соответственно) группой. Концентрация ЛГ ($6,9 \pm 0,3$ и $10,8 \pm 0,5$ МЕд/мл) и прогестерона ($8,3 \pm 0,6$ и $17,1 \pm 1,4$ нг/мл) была достоверно ($p < 0,05$) ниже у пациенток 1-й группы в сравнении с пациентками контрольной группы ($11,6 \pm 0,5$ МЕд/мл $17,3 \pm 1,2$ нг/мл) и практически не отличалась от уровня пациенток 2-й группы.

Для выяснения функционального состояния яичников производили измерение базальной температуры тела, которая под воздействием терапии нормализовалась у 16 (64%) пациенток 1-й группы.

У 4 женщин 1-й группы наступила маточная беременность, из которых у 1 (4%) женщины произошел самопроизвольный аборт в сроке до 12 недель беременности, у 3 (12%) пациенток беременность прогрессировала.

У пациенток 2-й группы на фоне комплексного лечения агонистами дофамина и КСККЧ спустя 6 месяцев нормализации меноциклограммы произошла у 13 (62%) пациенток. Диаметр преовуляторного доминантного фолликула у пациенток 2-й группы составил $19,4 \pm 0,3$ мм, что было достоверно ($p < 0,05$) меньше в сравнении с контрольной ($21,2 \pm 0,6$ мм) группой, однако достоверно ($p < 0,05$) больше в сравнении с 1-й ($13,9 \pm 0,2$ мм) группой. У 3 (14%) пациенток 2-й группы на 14-17 день цикла констатируются УЗ признаки произошедшей овуляции.

К середине стадии секреции толщина эндометрия ($10,50 \pm 0,32$ мм) во 2-й группе была достоверно ($p < 0,05$) меньше в сравнении с контрольной ($12,00 \pm 0,23$ мм) группой, но достоверно ($p < 0,05$) больше в сравнении с 1-й ($7,20 \pm 0,62$ мм) группой. Терапия агонистами дофамина и КСККЧ способ-

ствовала трансформации 3-х слойного эндометрия в соответствии со второй фазой овуляторного цикла.

Таким образом, предложенный комплексный метод лечения гиперпролактинемии с применением КСККЧ в большем проценте случаев ($p < 0,05$) способствует секреторным преобразованиям эндометрия ($26,7 \pm 1,7\%$), по данным УЗИ, чем изолированное применение антагонистов дофамина в течение 6 месяцев ($13,4 \pm 3,2\%$).

ВЫВОДЫ

Применение антагонистов дофамина с КСККЧ способствовало коррекции гормонального статуса, нормализации овуляции и менструального цикла у пациенток с эндокринным бесплодием на фоне гиперпролактинемии спустя 6 месяцев после лечения, что проявилось нормализацией уровня ФСГ ($p < 0,05$), повышением содержания ЛГ, прогестерона, эстрадиола до показателей контрольной группы женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гормонотерапия бесплодного брака : практическое руководство / под ред. Т. В. Овсянниковой. – М.: Органон, 2007. – 425 с.
2. Овсянникова Т. В. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Овсянникова Т. В. – М., 1990. – 36 с.
3. Harroti N. The frequency of macroprolactinaemia in pregnant women and the heterogenesis of its etiology / N. Harroti // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 1996. – Vol. 81. – P. 586–690.
4. Пролактин и репродуктивная функция человека. Репродуктивная эндокринология / под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. – М. : Медицина, 2008. – 318 с.
5. Ben-Jonson N. Pituitary lactotrops: endocrine, paracrine, juxtacrine and autocrine interreaction / N. Ben-Jonson, J. W. Liu // Trends Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 37. – P. 254–338.
6. Rifai N. Laboratory measurement of lipids, lipoproteins and apolipoproteins / N. Rifai, W. Russel // AACC Press. – Washington, 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 234–243.
7. Roeschlau P. Enzymatische bestimmung des gesamtcholestrines in serum / P. Roeschlau, E. Berndt, W. Gruber // Z. Scand. Klin» Chem. – 2004. – Vol. 12. – P. 226–231.