

УДК 616.7: 614 – 07 + 616 – 006.52 + 616.632

© Коллектив авторов, 2012.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ И КОРРЕКЦИИ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ИСХОДНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯМИ

**А. А. Трушкевич, А. А. Широкова, А. А. Довгань, А. Д. Мысенко**

*Кафедра акушерства и гинекологии №2 (зав. – профессор И. И. Иванов), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского», г. Симферополь.*

### PATHOGENETHIC BASE OF NESESERY BEFOR GRAVIDARUM AND CORRECTION OF THREATENED MISCARRIGAS IN THE FIRST TRIMESTER OF THE PREFNANCY FROM WOMEN WITH PREVIOUS FUNCTIONAL HYPERPROLACTINAEMIA

A. A. Trushfevich, A. A. Shirokova, A. A. Dovgan, A. D. Misenko

#### SUMMARY

70 pregnancy women's of reproductive period was examined at the age of the pregnancy 6-12 weeks with previas functional hyperprolactinaemia in anamnesis. Algorithm of two-way treatment was founded, which combined complex of drugs including agonists of dofamin, medisine of progesterone and homeopathic drug. Offered diagnostic and treatment-and- prophylactic actions are possible for using in practical public health services.

### ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ПРЕДГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ТА КОРЕКЦІЇ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ У ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК З ВИХІДНИМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЯМИ

О. О. Трушкевич, А. А. Широкова, А. А. Довгань, О. Д. Мисенко

#### РЕЗЮМЕ

Обстежено 70 вагітних жінок репродуктивного віку в терміні гестації 6-12 тижнів з вихідними гіперпролактинеміями функціонального генезу в анамнезі. Розроблено комплекс предгравідарної підготовки, що є комбінацією із агоністів дофамина, прогестерона і гомеопатичного препарату. Діагностичні та лікувально-профілактичні заходи, що ми пропонуємо, рекомендовано вживати в практичній охороні здоров'я.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, недостаточность лютеиновой фазы, гормональная коррекция, беременность.

Невынашивание беременности является одной из основных причин репродуктивных потерь и занимает ведущее место в структуре акушерской патологии [1, 3]. Уровень самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки на протяжении последних десятилетий остается стабильно высоким и достигает 22,0-37,0% [2, 5].

Исходная некорригированная недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла в предгравидарный период, проявляющаяся недостаточной продукцией яичниками прогестерона, пролонгируется во время беременности и манифестирует в виде угрозы прерывания беременности. Согласно современным литературным данным, НЛФ наблюдается у 25,5-46,6% женщин с бесплодием и у 85,0% – с привычным невынашиванием беременности [1, 3].

Среди многообразных причин НЛФ наиболее распространенной и наименее изученной является

проблема нарушения функции желтого тела вследствие гиперпролактинемии функционального и органического генеза. Повышенное содержание пролактина приводит к угнетению репродуктивной функции на различных уровнях: от уменьшения синтеза и высвобождения гонадотропин-рилизинговых гормонов гипоталамуса, снижения чувствительности рецепторов гипофиза к вышеуказанным гормонам до снижения чувствительности яичников к экзогенным гонадотропинам. В результате гиперпролактинемии нарушается стероидогенез, снижается секреция прогестерона желтым телом, индуцируется ранний лютеолиз. Недостаточная продукция прогестерона приводит к неполноценной секреторной трансформации эндометрия, нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки, что клинически проявляется бесплодием или спонтанным прерыванием беременности в I триместре [4, 6].

Более чем полувековой период изучения НЛФ не привел к потере актуальности проблемы, поскольку раскрываются новые патогенетические механизмы, требующие более усовершенствованного подхода в лечении.

По данным Fideleff et al. (2000), молекулярный полиморфизм пролактина (ПРЛ) представлен 4 фракциями, из которых наиболее биологически активен «little»-пролактин, с молекулярной массой 22000 ММ [1]. При преобладании в общем пуле пролактина «little» фракции, особенно при 100% преобладании последней, наблюдается весь спектр гиперпролактинемического симптомокомплекса, а именно: олиго- и аменорея, бесплодие, различной степени выраженности галакторея и др. при субнормальных или даже нормальных цифрах общего пролактина. «Биологическая агрессия» низкомолекулярного пролактина приводит к выраженной НЛФ, когда падение уровня прогестерона в крови достигает критических цифр, а коррекция НЛФ препаратами прогестерона представляет длительный, не всегда успешный процесс.

Наступление беременности на фоне исходной гиперпролактинемии, особенно при высокой активности низкомолекулярного пролактина, представляет высокий риск по самопроизвольному прерыванию беременности в первом триместре беременности.

Залог успешного течения беременности в комплексном подходе, состоящем из эффективной предгравидарной подготовки пациенток с НЛФ и исходными гиперпролактинемиями различного генеза и своевременной комплексной терапевтической коррекции невынашивания 1-м триместре беременности.

Целью нашего исследования стала разработка и изучение клинической эффективности терапевтического комплекса предгравидарной подготовки с учетом влияния молекулярного полиморфизма пролактина и лечения невынашивания беременности с исходными функциональными гиперпролактинемиями.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 70 беременных женщин в сроке гестации 6-12 недель с диагностированными до беременности гиперпролактинемиями функционального генеза, которым проводилось комплексное обследование до беременности, а также в 1-м триместре беременности.

В группу исследования не включались беременные с диагностированными исходно пролактиномами гипофиза, аутоиммунными заболеваниями, тромбоцитическими нарушениями системы гемостаза.

В 1-ю (группа А) группу включены 35 беременных женщин, которым проводился разработанный нами комплекс предгравидарной подготовки и дальнейших лечебных мероприятий по коррекции невынашивания беременности. Комплекс предгра-

видарной подготовки был представлен препаратом достинекс (группа каберголина) в микродозах до восстановления менструального цикла с последующим назначением препарата утрожестан во вторую фазу менструального цикла и фитокомплексом дисменорм.

Во 2-ю (группа В) группу включено 35 беременных, у которых наступлению беременности предшествовал курс терапии гиперпролактинемии функционального генеза препаратами каберголина по стандартной схеме до восстановления менструального цикла, нормализации показателей пролактина и исчезновения типичных жалоб на нарушения менструального цикла (НОМЦ), мастодию и др.

При развитии клиники угрозы прерывания беременным проводились общепринятое симптоматическое лечение угрозы прерывания беременности (витаминокомплексы, препараты магния, седативные препараты) и гормональная коррекция гестагенами по показаниям, согласно протоколам по невынашиванию беременности.

Контрольную группу составили 35 здоровых беременных женщин с нормально протекающей беременностью в 1-м триместре беременности.

У всех женщин подробно изучался анамнез, проводились лабораторные, инструментальные методы исследования.

Уровни гормонов определялись иммуноферментным методом с помощью тест-системы «Алкор» (Россия).

Исследования фракций пролактина проводились на анализаторе IMMULITE 2000. Процентный состав низкомолекулярного пролактина по отношению к общему пулу пролактина определялся методом хемилюминесценции.

Патогенетически обоснованная схема предгравидарной подготовки была представлена двухэтапным комплексом лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию гиперпролактинемии с учетом молекулярного полиморфизма пролактина и ее последствий в виде НЛФ.

На первом этапе нормализация уровней пролактина осуществлялась производными эрголинового ряда с учетом фракционирования пролактина, определяющего индивидуальную длительность и дозировку препарата достинекс.

На втором этапе на фоне продолжения приема препаратов каберголина микродозами достинекса коррекция прогестероновой недостаточности осуществлялась приемом препарата утрожестан в комбинации с природными фитокомплексами, представленными препаратом дисменорм, до получения клинического и лабораторно подтвержденного результата исчезновения гиперпролактинемии и НЛФ.

Комбинированное использование гормональных и фитопрепаратов оказывает положительное по-

тенцирующее действие на нормализацию функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у больных с хронической ановуляцией, бесплодием эндокринного генеза, нарушениями овариально-менструального цикла по типу олиго- и аменореи, что приводит в ходе лечения к улучшению общего самочувствия, восстановлению менструального цикла, исчезновению симптомов масталгии и галактореи и др. вегетативных жалоб и, самое главное, к наступлению беременности.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст беременных женщин в среднем составил  $22,0 \pm 2,6$  лет.

Подробный сбор общего анамнеза выявил четко прослеживаемую наследственную предрасположенность к синдрому персистирующей галактореи-аменореи: у 42 матерей пациенток (в 60,0%) отмечались явления вторичной аменореи и бесплодия,

в связи с чем проводилось на тот момент времени лечение бромкриптином и парлоделом; у 28 (в 40,0%) – длительно персистирующая галакторея (до 3-7 лет) после прекращения послеродовой лактации, явления диффузной и узловой мастопатии наблюдались у 21 женщины, что составило 30,0%.

При анализе становления менструальной функции установлено, что в 50,0%, т.е. у 35 пациенток, имело место позднее наступление менархе (в 15 лет и позднее), что не характерно для девочек южного региона.

Среди жалоб пациенток, что впервые заставило их обратиться к врачу, преобладали: вторичная аменорея – у 14 (20,0%), гипоменструальный синдром – у 21 (30,0%), мастодиния – у 42 (60,0%) с явлениями мастопатии или без, первичное бесплодие – у 21 (30,0%), галакторея – у 7 (10,0%), обилие вегетативных жалоб отмечали 14 пациенток (20,0%) (табл. 1).

Таблица 1

**Структура исходных дисгормональных нарушений у обследованных женщин, у которых наступлению беременности предшествовали функциональная гиперпролактинемия и НЛФ**

Нозология	Абс. число, n=70	%
Вторичная аменорея	14	20
Гипоменструальный синдром	21	30
Мастодиния (мастопатия)	42	60
Первичное бесплодие	21	30
Галакторея	7	10
Вегетативные нарушения	14	20

При проведении первичного гормонального обследования выявлены следующие данные:

Колебания общего уровня ПРЛ составили 21,4-48,6 нг/мл (норма – 4,8-23,3 нг/мл).

Процентный состав низкомолекулярного ПРЛ по отношению к общему пулу ПРЛ был представлен среди больных следующим образом: 96-100% – в 90,0% случаев; 90-95% – в 10,0%, т.е. в подавляющем большинстве отмечается преобладание низкомолекулярных фракций ПРЛ у больных с

исходными гиперпролактинемиями.

При сохраненном менструальном цикле уровень прогестерона находился в интервале 12,0-28,0 нг/мл, определяемый в конце 2-й фазы менструального цикла, и соответствовал картине недостаточности лютеиновой фазы. При вторичной аменорее и гипоменструальном синдроме отмечается значительное снижение уровня прогестерона вплоть до критических цифр (2,0-8,0 нг/мл) у данного контингента больных (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели уровней гормонов пролактина и прогестерона в 1-ю и 2-ю фазы менструального цикла у женщин с исходными гиперпролактинемиями функционального генеза**

Гормоны	Ранняя фолликулярная фаза			Лютеиновая фаза		
	Группа А	Группа В	Контрольная группа	Группа А	Группа В	Контрольная группа
Пролактин (нг/мл)	$39,6 \pm 3,1$	$32,5 \pm 2,8$	$9,4 \pm 3,0$	$37,0 \pm 1,8$	$35,0 \pm 2,3$	$8,4 \pm 1,5$
Прогестерон (нмоль/л)	$3,6 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,9$	$4,2 \pm 0,9$	$16,8 \pm 2,2$	$13,3 \pm 1,8$	$56,5 \pm 2,5$

Примечание:  $p < 0,05$  (относительно показателей контрольной группы).

4. Значительное снижение уровня сывороточного эстрадиола наблюдалось при длительной вторичной аменорее (более 6 месяцев) и находилось в пределах 25-44 нг/мл; при сохраненном менструальном цикле показатели гормона эстрадиола имели широкий диапазон от 35 до 340 нг/мл в зависимости от фазы менструального цикла.

5. Повышение уровня кортизола до 680-798 нмоль/л (при норме – 150-660 нмоль/л) отмечено у 20,0% пациенток.

ТТГ, а также гормоны щитовидной железы – в пределах нормы.

Всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза: у 28 пациенток, что составило 40,0%, отмечались явления кистозной дегенерации яичников при ановуляторном менструальном цикле; в 10,0% случаев на момент обращения были обнаружены фолликулярные кисты яичников размерами 45-78 мм, при этом у всех больных отмечался регулярный менструальный цикл с эпизодами (1-2 раза в год) «выпадения» менструальных циклов длительностью 1-2 месяца; у 16 пациенток, что составило 22,8% с длительной вторичной аменореей (3-4 месяца) наблюдались УЗИ признаки различной степени генитального инфантилизма: гипоплазия матки, сглаженность шейно-маточного угла и др.; УЗИ показатели толщины эндометрия в конце 2-й фазы, свидетельствующие в пользу НЛФ, наблюдались у 44 пациенток, что составило 62,8%.

При проведении УЗИ молочных желез (МЖ) в 62,8%, т.е. у 44 пациенток, установлена следующая патология: умеренная или выраженная дуктэктазия, особенно при галакторрее, в околососковой зоне или во всех квадрантах; единичные или множественные кистозные образования в МЖ размерами 0,5-1,2см; превалирование железистой ткани. Все эти изменения свидетельствовали в пользу развития железисто-кистозной мастопатии. И только в 2-х случаях пациентки были прооперированы по поводу узловых форм мастопатии с гистологическими заключениями фиброзно-кистозной мастопатии с очагами феллоидного строения и дольковой пролиферацией.

В основе терапии гиперпролактинемических нарушений на первом месте заслуженно стоят препараты – агонисты дофамина, снижающие пролактинсекретирующую активность лактотрофов. Традиционно эффект проводимого лечения оценивают по снижению уровня ПРЛ, восстановлению менструального цикла, исчезновению или уменьшению болезненности МЖ, явлений галакторреи и других жалоб. При применении достинекса в среднетерапевтических дозах (0,25 мг 2 раза в неделю), что имело место в группе В,

восстановление менструальноподобных реакций, а затем полное восстановление менструального цикла у пациенток даже с длительной вторичной аменореей наступало уже в первые 1,5-2,0 месяца, купирование гипоменструального синдрома – в течение ближайших менструальных циклов, а также уменьшение болезненности МЖ, галакторреи создают картину «пролактинового благополучия», что, как правило, приводит к прекращению терапии, особенно при лабораторном подтверждении нормальных показателей пролактина. Однако в 60,0-70,0% случаев в течение 6-12 месяцев после прекращения лечения препаратами каберголина отмечается «пролактиновый взрыв», когда рецидив заболевания проявляется в резких подъемах уровня пролактина с эпизодами исчезновения месячных или возврата других клинических симптомов гиперпролактинемии.

В ходе лечения анализ изменений общего пролактина и его низкомолекулярной фракции показал, что нормализация уровня пролактина наступает намного быстрее, чем блокада биологически активной низкомолекулярной фракции пролактина, требующей достаточно продолжительной терапии (12-18 месяцев) микродозами агонистов дофамина. При этом наблюдается лабораторно подтвержденное снижение процентного состава «little»-фракции до 70-75%.

В группе А проводилось лечение по предложенной нами методике: достаточно пролонгированной (12-18 месяцев) терапии микродозами достинекса (по 0,125 мг 1 раз в неделю) под контролем общего уровня пролактина и его низкомолекулярной фракции, позволяющей «заблокировать» низкомолекулярный пролактин; коррекция НЛФ, как последствий гиперпролактинемии, осуществлялась под контролем уровня сывороточного прогестерона, УЗИ показателей состояния эндометрия в конце лютеиновой фазы с обязательным контролем восстановления овуляторных циклов. Использование природных фитокомплексов препарата дисменорм в дозе по 1 таблетке три раза в день в течение не менее 3-х месяцев благотворно сказывалось на нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у больных с хронической ановуляцией, бесплодием эндокринного генеза, что приводило в ходе лечения к улучшению общего самочувствия, восстановлению менструального цикла, исчезновению симптомов масталгии и галакторреи и других вегетативных жалоб и, самое главное, к наступлению беременности.

Показатели пролактина и его фракций до лечения и изменения их уровней после проведенного лечения отображены на рисунках 1-4.

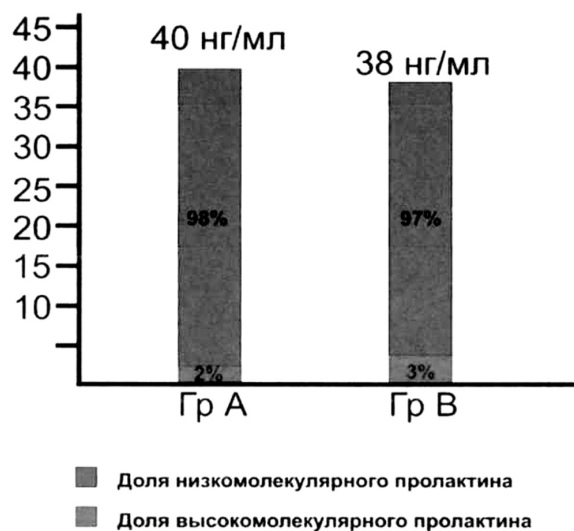


Рис. 1. Исходные данные пролактина и его фракций до лечения.

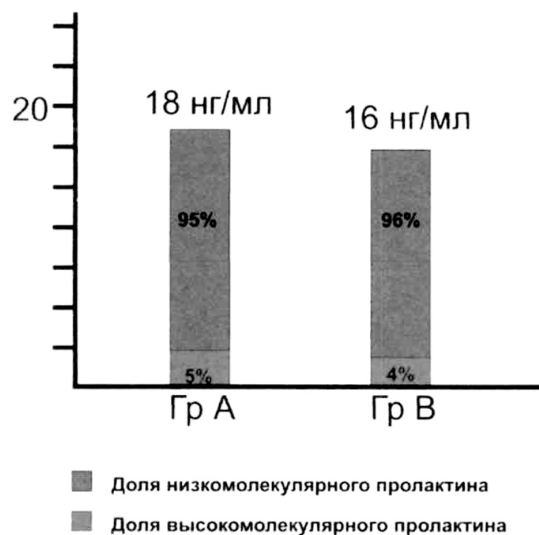


Рис. 2. Показатели пролактина и его фракций через 3 месяца лечения.

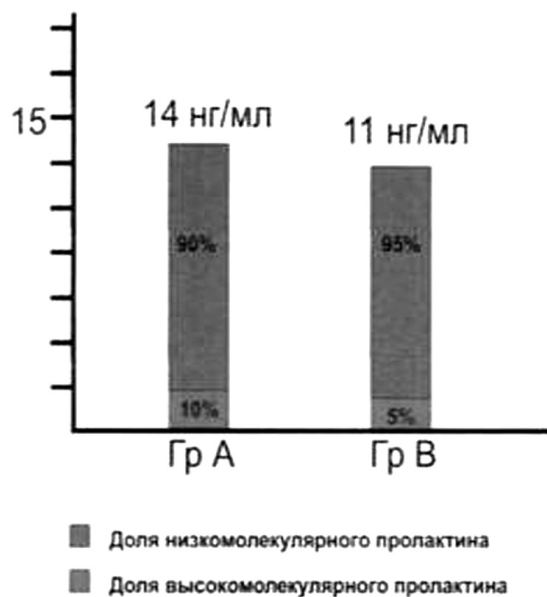


Рис. 3. Показатели пролактина и его фракций через 6 месяцев лечения.

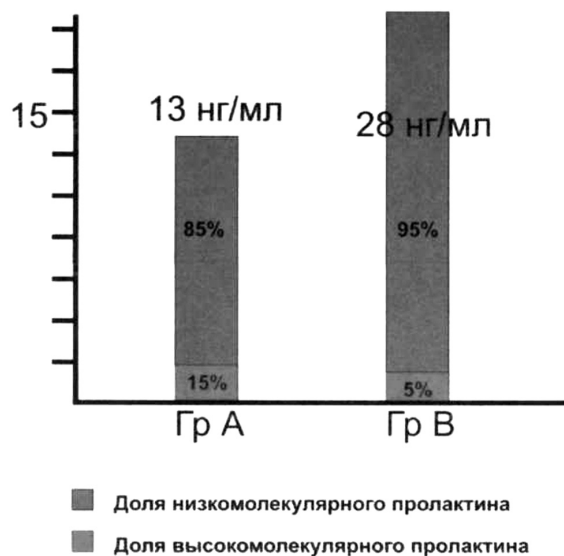


Рис. 4. Показатели пролактина и его фракций через 9-12 месяцев лечения.

Как видно из приведенных рисунков, через 3 месяца лечения (рис. 2) препаратами каберголина в обеих группах А и В отмечается нормализация общего уровня пролактина, однако активность низкомолекулярного пролактина остается достаточно высокой и составляет по отношению к общему пулу пролактина 95 и 96% соответственно (при исходных данных 98 и 97% до лечения (рис. 1)).

Спустя 6 месяцев лечения (рис. 3) в обеих группах наблюдаются нормальные показатели общего пролактина, однако в группе А (где лечение проводи-

лось микродозами каберголина) снижение активной фракции «little» происходило быстрее, чем в группе В – 90 и 95% соответственно.

Нормализация уровня пролактина, а также клинических положительных изменений (восстановление менструального цикла, исчезновение мастодинии, масталгии и др.) в группе В приводило к прекращению лечения. Рецидивы гиперпролактинемической симптоматики с так называемыми «пролактиновыми взрывами» наблюдалось в 70% случаев (рис. 4). При этом активность низкомолекулярного

пролактин оставалась по-прежнему на достаточно высоком уровне – 95%. В группе А через 12 месяцев лечения отмечается стабильное снижение процентного состава низкомолекулярного пролактина к его общему уровню – 85%.

Таким образом, снижение активности низкомолекулярного пролактина наиболее чувствительно

к микродозам каберголина, представляет собой достаточно пролонгированный процесс (12-18 месяцев).

После 6 месяцев лечения отмечается увеличение толщины эндометрия, как одного из критериев откорректированности НЛФ, наиболее выраженное в группе А (табл. 3).

Таблица 3

Ультразвуковые изменения эндометрия в ходе лечения

Показатель	Периовулярный период			Лютеиновая фаза		
	Группа А (мм)	Группа В (мм)	Контрольная группа (мм)	Группа А (мм)	Группа В (мм)	Контрольная группа (мм)
До лечения	5,12±0,21	5,56±0,22	6,62±0,33	6,84±0,18	6,78±0,19	10,12±0,23
После лечения	9,68±0,18	7,42±0,12	-	11,23±0,17	8,36±0,23	-

Примечание:  $p < 0,05$  (относительно показателей контрольной группы).

После наступления беременности в группах А и В наблюдались следующие осложнения первого

триместра беременности (табл. 4).

Таблица 4

Осложнения первого триместра беременности у женщин с исходными функциональными гиперпролактинемиями

Осложнения первого триместра беременности	Количество в группе А (n)	Количество в группе В (n)
Угрожающий выкидыш	3	6
Самопроизвольный выкидыш (в сроке 6-12 нед.)	2	4
Несостоявшийся выкидыш	1	1
Рвота беременных	4	3
Гестационный пиелонефрит	2	3

При развитии угрожающего выкидыша такие клинические симптомы, как боль внизу живота, кровянистые выделения из гениталий, а также УЗИ признаки деформации плодного яйца за счет общего гипертонуса матки при сохраненных частоте сердцебиения (СБ+) и двигательной активности (ДА+) наблюдались в обеих клинических группах, что потребовало назначения препаратов прогестеронового ряда с целью сохранения беременности. Однако наиболее выраженные, прогностически неблагоприятные симптомы, такие, как образование участков ретрохориальных гематом размерами 0,5-2,2 см, низкий уровень прогестерона с замедленными темпами прироста последнего, наблюдались в группе В, что потребовало увеличения дозы прогестерона с целью гормонального гемостаза и пролонгирования беременности.

Как видно из таблицы 4, частота угрозы прерывания беременности и выкидыша в группе А у беременных, получавших предгравидарную подготовку, в 1,8 раза ниже и составила 17,1% по сравнению с группой В с частотой 31,3%.

#### ВЫВОДЫ

1. Между выраженностью клинических проявлений и общим уровнем ПРЛ у пациенток с

функциональной гиперпролактинемией не отмечается пропорциональной зависимости, однако отмечается прямая корреляционная зависимость между тяжестью нарушений менструального цикла, патологическими изменениями в МЖ и процентным превосходством низкомолекулярного ПРЛ по отношению к высокомолекулярным фракциям, что особенно выражено при 98-100% составляющей «little»-фракции ПРЛ.

2. При гиперпролактинемии и ее осложнении в виде НЛФ требуется патогенетически и клинически обоснованное назначение предгравидарной подготовки, представленной комплексом препаратов агонистов дофамина (достинекс) длительно микродозами с учетом молекулярного полиморфизма ПРЛ, прогестерона (утрожестан) и фитопрепаратов (дисменорм).

3. Предложенный лечебно-профилактический комплекс позволит значительно снизить число репродуктивных потерь у беременных с исходными функциональными гиперпролактинемиями

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева. – М. : МИА, 2000. – 765 с.

2. Герасимова Т. В. Бесплодие у женщин с гиперпролактинемией, диагностика и лечение / Т. В. Герасимова // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1. – С. 75–78.
3. Гилязутдинов И. А. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве / И. А. Гилязутдинов, З. Ш. Гилязутдинова. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 415 с.
4. Овсянникова Т. В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии / Т. В. Овсянникова // Гинекология. – 2004. – № 6. – С. 3–8.
5. Серов В. Н. Гинекологическая эндокринология / Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 520 с.
6. Татарчук Т. Ф. Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога / Т. Ф. Татарчук, И. Б. Венцовская, О. А. Ефименко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – № 1 (7). – С. 40–48.