

618.177+616.432-008.833-008.61)-08-036.8

© В. І. Пирогова, Н. С. Вереснюк, Н. П. Слічна, 2011.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ ТА БЕЗПЛІДНІСТЮ

В. І. Пирогова, Н. С. Вереснюк, Н. П. Слічна*Кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФГДО (зав. кафедри – проф. В. І. Пирогова), Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів.*

EFFICIENCY OF THE DIFFERENTIATED THERAPY IN PATIENTS WITH HYPERPROLACTINEMIA AND INFERTILITY

V. I. Pyrohova, N. S. Veresnyuk, N. P. Slichna

SUMMARY

In the article were represented results of complex clinical and laboratorial inspection and treatment of 86 patients with hyperprolactinemia and infertility. Conducted the differentiated treatment allowed to attain proceeding of fertility in 37,2% cases. In 28,1% patients with hyperprolactinemia pregnancy flowed with the phenomena of threat of spontaneous miscarriage in I trimester.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ И БЕСПЛОДИЕМ

В. И. Пирогова, Н. С. Вереснюк, Н. П. Слична

РЕЗЮМЕ

В статье приведены результаты комплексного клинко-лабораторного обследования и лечения 86 пациенток с гиперпролактинемией и бесплодием. Проведенное дифференцированное лечение позволило достичь возобновления фертильности в 37,2% случаев. У 28,1% пациенток с гиперпролактинемией беременность протекала с явлениями угрозы прерывания в I триместре.

Ключові слова: вагітність, гіперпролактинемія, пролактинома, пролактин.

Враховуючи значний вплив гіперпролактинемії (ГП) на репродуктивну систему, пріоритетне значення надається вивченню порушень генеративної сфери при даній патології. Частота виявлення гіперпролактинемічних станів (ГПС) при обстеженні гінекологічних хворих, за даними різних авторів коливається від 11 до 47% та припадає переважно на вік 25-40 років [3]. ГП займає вагоме місце в структурі ендокринної безплідності, складаючи 40,0% [2]. При ендокринних порушеннях менструального циклу (аменорея чи олігоменорея) підвищений рівень пролактину (ПРЛ) зустрічається у 15,0-30,0% жінок. За різними даними, ГП виявляється приблизно у 30,0-70,0% пацієнток з галактореєю [3]. Різноманітність біологічної дії ПРЛ, а також гіпофункція яєчників, яка часто зустрічається при ГПС, ведуть до множинних порушень функцій різних органів, систем та деяких метаболічних процесів [5]. Останні роки характеризуються прогресивним розвитком методів дослідження, провідним серед яких є магнітно-резонансна томографія, що дозволяє провести диференційну діагностику ГПС та визначати тактику ведення. Значним науковим здобутком є вивчення молекулярної структури пролактину та визначення рівня макропролактину в клінічній практиці [4]. При всіх формах ГПС основним методом лікування залишається медикаментозний, який при наявності пролактиноми кон-

курує з хірургічним та променевим методами [7, 9]. Продовжується розробка та дослідження нових пролактинінгібуючих препаратів. Широке впровадження в практику сучасних методів діагностики та лікування дало змогу покращити ефективність терапії безплідності, зумовленої гіперпролактинемією [6].

За деякими літературними даними, у вагітних з гіперпролактинемією спостерігається висока частота як загрози переривання (48,4%), так і самовільного переривання (10,0-16,0%) вагітності в I триместрі. Звертає на себе увагу відносно висока частота вагітності, що не розвивається (80,0% від загальної кількості самовільних переривань вагітностей в ранні терміни) [1, 8]. Серед жінок з невиношуванням в анамнезі ГП діагностується в 27,1% випадках.

Таким чином, ГП залишається важливою проблемою сучасного акушерства та гінекології внаслідок значного впливу на менструальну та репродуктивну функції, зокрема на розвиток та виношування вагітності.

Мета дослідження: вивчити ефективність лікування безплідності у пацієнток з гіперпролактинемією та проаналізувати особливості перебігу вагітності у них.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети, на першому етапі роботи нами було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження та лікування 86 хворих із гіперпролак-

тинемією та безплідністю. Умовою включення пацієнток у дослідження була наявність підвищеного рівня ПРЛ у сироватці крові при його двократному визначенні в аналогічних умовах за умови відсутності патології щитоподібної залози.

Стан репродуктивної системи оцінювали за результатами тестів функціональної діагностики, УЗД геніталій. Рівні ПРЛ, ФСГ, ЛГ та ТТГ, естрадіолу, прогестерону, тестостерону, тироксину та трийодтироніну в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. В усіх пацієнток вивчали молекулярну структуру ПРЛ.

Гіпоталамо-гіпофізарну ділянку досліджували за допомогою комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії. Після завершення обстеження та встановлення заключного діагнозу розроблялась та реалізовувалась тактика лікування та ведення хворих.

Ультразвукове дослідження органів малого тазу методом трансабдомінальної та трансвагінальної ехографії в режимі реального часу проводили за стандартною методикою ультразвуковою діагностичною системою HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік жінок, включених у дослідження, коливався від 19 до 42 років і становив в середньому $28,1 \pm 5,6$ років. При цьому частка хворих у віці від 25 до 40 років склала 62,8%, що співпадає з даними літератури про поширеність гіперпролактинемічних станів. Тривалість безплідності коливалась від 1 до 12 років. Первинна безплідність складала 67,4%, вторинна – 32,6% випадків.

Вивчення менструальної функції показало, що у більшості хворих з гіперпролактинемією регулярний менструальний цикл (МЦ) встановився з періоду менархе (в середньому з $12,6 \pm 1,8$ років), лише у 1,2% випадків спостерігалася первинна аменорея. Порушення МЦ з'являлись через кілька років після менархе та спостерігались у 74 (86,0%) пацієнток. Олігоопсоменорея мала місце у 58 (78,4%), вторинна аменорея – у 13 (17,6%), вторинна аменорея – у 1 (1,4%) хворої, ациклічні маткові кровотечі – у 2 (2,7%) випадках. У решти 12 (14,0%) пацієнток за допомогою тестів функціональної діагностики на фоні регулярного ритму менструацій було виявлено недостатність лютеїнової фази. Галакторея різного ступеня спостерігалась у 48 (55,8%) випадках.

Використання магнітно-резонансної та комп'ютерної томографії дало змогу встановити наявність пролактиноми гіпофіза у 13 (15,1%) жінок, з них 76,9% склали мікропролактиноми (розмірами від 1,5 мм до 10 мм). У 3 (23,1%) хворих було діагностовано макропролактиноми гіпофіза, причому першочерговою причиною звернення однієї з них до лікаря були скарги на прогресивне зниження зору. Всі пацієнтки з пухлинним процесом гіпофіза були консультовані нейрохірургом та офтальмологом.

Функціональна гіперпролактинемія склала 84,9%. З'ясування ймовірних причин виникнення функціональної ГП показало їх різноманітність. У 8 (11,0%) пацієнток захворювання можна причинно-наслідково пов'язати з ускладненими пологами, артифіційним чи самовільним абортми, у 12 (16,4%) – із синдромом полікістозних яєчників, з важким психоемоційним стресом – у 6 (8,2%) жінок, черепно-мозковою травмою – у 3 (4,1%) пацієнток. Застосування комбінованих оральних контрацептивів в анамнезі з метою відновлення менструальної чи репродуктивної функції мало місце у 10 (13,7%).

Рівень ПРЛ у обстежених жінок коливався від 26,5 до 530,0 нг/мл. Середній рівень ПРЛ у пацієнток з макропролактиномою гіпофіза становив $302,8 \pm 104,6$ нг/мл, у хворих з мікропролактиномами – $105,3 \pm 65,9$ нг/мл. Значно нижчими були рівні ПРЛ у пацієнток із функціональною ГП ($48,8 \pm 18,4$ нг/мл). Середні рівні ЛГ та ФСГ були нижчими порівняно з такими у пацієнток контрольної групи. Встановлено залежність між рівнями ПРЛ та прогестерону, що дозволяє верифікувати наявність ановуляції або недостатності лютеїнової фази. Для пацієнток з пролактиномами гіпофіза характерним було зниження рівня естрадіолу ($p < 0,01$ порівняно з пацієнтками з функціональною ГП).

Залежно від клінічної симптоматики, рівня ПРЛ, наявності чи відсутності органічної патології гіпофіза розроблялась лікувальна тактика. Всі пацієнтки з макропролактиномою гіпофіза були прооперовані транссфеноїдальним доступом в інституті нейрохірургії АМН України. Хворі з мікропролактиномами в якості етіотропної терапії отримували Каберголін (Достінекс). Розпочинали лікування з призначення препарату в дозі 0,25 г двічі на тиждень. Подальше титрування дози залежало від рівня ПРЛ, контроль якого проводився щомісячно, та МРТ-картини. Пацієнтки з функціональною гіперпролактинемією були розділені на дві групи, залежно від вихідного рівня ПРЛ. В тому випадку, коли рівень ПРЛ перевищував верхню границю норми не більше, ніж на половину ($n=21$) хворі отримували Циклодинон по 40 крапель зранку натще. Пацієнтки другої групи ($n=52$) отримували Каберголін (Достінекс) по 0,25 г двічі на тиждень з подальшим титруванням дози. Через три місяці медикаментозного лікування майже в усіх пацієнток спостерігалася позитивна динаміка клінічних симптомів та зниження рівня ПРЛ. Однак 2 пацієнтки, які отримували Циклодинон, залишились резистентними до дії даного препарату, в зв'язку з чим були переведені на терапію Каберголіном. В результаті проведеного лікування у 32 (37,2%) випадках настала вагітність, перебіг та лікування якої стало другим етапом нашої роботи.

Кагамнез пацієнток, лікованих з приводу ГПС, засвідчив, що вагітність настала у 1 хворої, яка була прооперована з приводу макропролактиноми, у 4 пацієнток з мікропролактиномою, що склало 38,5%

від усіх пацієнок з пухлинними процесами гіпофіза. Серед хворих з функціональною гіперпролактинемією вагітність настала у 27 (37,0%) випадках (5 (23,8%) пацієнок до настання вагітності отримували Циклодинон, 22 (42,3%) – Каберголін), що свідчить про доцільність застосування Каберголіну у пацієнок з репродуктивними планами. У 9 (28,1%) хворих вагітність перебігала з явищами загрози самовільного викидня в I триместрі, в зв'язку з чим вказана категорія вагітних отримувала терапію прогестинами (мікронізований прогестерон (Лютеїна, «Адамед»), по 100 мг двічі на добу). Вагітні з органічною ГП шотриместра оглядались офтальмологом, однак ознак відновлення чи прогресування пухлини гіпофіза в жодному випадку запідозрено не було. Терміновими пологами завершилось 27 вагітностей (84,4%), у 2 випадках мали місце передчасні пологи в терміні 35-36 тижнів, в 1 – позаматкова вагітність, у 2 – самовільні викидні в I триместрі вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Диференційований підхід до лікування пацієнок з безплідністю та гіперпролактинемією дозволив досягнути відновлення фертильності у 37,2% хворих.
2. Пацієнтки з гіперпролактинемією складають групу ризику по невиношуванню вагітності і вимагають підвищеної уваги зі сторони акушерів-гінекологів протягом усього гестаційного періоду.
3. У пацієнок з гіперпролактинемією та репродуктивними планами з лікувальною метою доцільно використовувати Каберголін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беременность, роды и перинатальные исходы у больных с синдромом гиперпролактинемии /

Э. В. Жукова, А. П. Кирющенко, Г. А. Мельниченко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. – №3. – С. 11–16.

2. Овсянникова Т. В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии / Т. В. Овсянникова // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 121–124.

3. Осипова А. А. Гиперпролактинемия и функции репродуктивной системы у женщин / А. А. Осипова // Consilium-medicum. – 2002. – Т. 4, № 8. – С. 19–29.

4. Пирогова В. І. Сучасні підходи до диференціальної діагностики гіперпролактинемічних станів у жінок репродуктивного віку / В. І. Пирогова, Н. С. Вереснюк, М. Й. Малачинська // Практична медицина. – 2010. – Т. 14, № 3. – С. 3–13.

5. Татарчук Т. Ф. Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога / Т. Ф. Татарчук, И. Б. Венцовская, О. А. Ефименко // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 40–48.

6. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas / M. Ono, N. Miki, K. Amano [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, № 6. – P. 2672–2679.

7. Mancini T. Hyperprolactinemia and prolactinomas / T. Mancini, F. F. Casanueva, A. Guistina // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 37, № 1. – P. 67–99.

8. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women / M. Lebbe, C. Hubinont, P. Bernard [et al.] // Clin. Endocrinol. / (Oxf). – 2010. – Vol. 73, № 2. – P. 236–242.

9. Rosato F. Hyperprolactinemia: from diagnosis to treatment / F. Rosato, P. Carofalo P. // Minerva Pediatr. – 2002. – Vol. 54, № 6. – P. 547–553.