

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ І ТРИМЕСТРА ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ

О.О. Трушкевич, І.Є. Брауде, А.А. Довгань, А.А. Степур

Кафедра акушерства і гінекології №2, Державна установа «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», м. Сімферополь.

CLINICAL FEATURES OF COURSE ONE TRIMESTER OF PREGNANCY IN PATIENTS WITH HYPERPROLAKTIENMIA

A.A. Trushkevich, I.E. Braude, A.A. Dovgan', A.A. Stepur

SUMMARY

The main features of pregnancy in patients with the syndrome of hyperprolactinemia (HP) should be considered frequent occurrence of threatened abortion (32.0%), which is 19.5% of the cases ended with her spontaneous interruption. The clinical picture of the threat of termination of pregnancy, confirmed the results of ultrasound and hormonal research data, especially progesterone, confirm the need for science-based hormonal correction - «progesterone support.» pregnant with the original HP organic genesis and the high activity of the low molecular weight prolactin (PrI) from the early gestation. The results of complex studies indicate favorable for 1 trimester of pregnancy in patients with baseline HP various origins, treated with Dostinex on a «three L» on the pregravid stage. Minimum loss of pregnancy compared with the published data show the positive influence of the algorithm not only to restore reproductive function, but also on clinical for 1 trimester of pregnancy.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ 1 ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПРОЛАКТИЕНМИЕЙ

А.А. Трушкевич, И.Е. Брауде, А.А. Довгань, А.А. Степур

РЕЗЮМЕ

Основными особенностями течения беременности у больных с синдромом ГП следует считать частое возникновение угрозы прерывания беременности (32,0%), которая в 19,5% случаев закончилась самопроизвольным ее прерыванием. Клиническая картина угрозы прерывания беременности, подтвержденная результатами УЗИ и данными гормонального исследования, прежде всего уровня прогестерона, подтверждают научно обоснованную необходимость гормональной коррекции - «прогестероновой поддержки» у беременных с исходными ГП органического генеза и при высокой активности низкомолекулярного пролактина (Прл), начиная с ранних сроков гестации. Результаты проведенного комплекса исследований свидетельствуют о благоприятном течение 1 триместра беременности у пациенток с исходными ГП различного генеза, получавших терапию Достинексом по принципу «трех L» на предгравидарной этапе. Минимальные потери беременности по сравнению с литературными данными свидетельствуют о положительном влиянии разработанного алгоритма не только на восстановление репродуктивной функции, но и на клинической течение 1 триместра беременности.

Ключові слова: гіперпролактинемія, вагітність, недостатність лютеїнової фази, гормонотерапія.

Одним з найбільш частих ускладнень вагітності пацієнток з синдромом гіперпролактинемії (ГП) є невиношування. Так за даними М.Е. Molitch, що базуються на великому фактичному матеріалі, було показано, що частота спонтанних абортів у хворих із синдромом ГП, становить 9,9% і не відрізняється від середніх показників популяцій (10–15%). Проте існує значна, статистично достовірна відмінність частоти ранніх переривань вагітностей серед пацієнток з пролактиномами, що застосовували бромкриптин, і тих, що його не застосовували, до настання вагітності. У групі жінок, що лікувалися до виникнення вагітності, мимовільні аборти сталися в 7% випадків, а у вагітних, що не одержували терапію, репродуктивні втрати були відмічені в 27% спостережень. На підставі цього автори роблять висно-

вок про істотне зниження ризику невиношування у вагітних, які приймають бромкриптин під час зачаття (у ранні терміни вагітності препарат скасовували).

У доступній літературі за останніх 10 років, ми на жаль, не виявили детального порівняльного аналізу перебігу вагітності при різних формах ГП.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження стало визначення клінічного перебігу I триместру вагітності у пацієнток з вихідними гіперпролактинеміями різного генезу з урахуванням молекулярного поліморфізму пролактину та запропонованої схеми лікування на передгравидарному етапі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проаналізовано перебіг I триместру вагітності у 200 пацієнток основної групи, які мали ГП

різного генезу до вагітності, та були розподілені на 3 підгрупи:

3.1. підгрупа – 80 жінок з функціональною ГП, з “little” фракцією пролактину (Прл) 60–65%;

3.2 підгрупа – 80 жінок з “little” фракцією Прл – 98–100%;

3.3. підгрупа – 40 пацієнток з мікро– і макропролактиномами;

Залежно від використаних лікувально–профілактичних заходів виділяли підгрупи 3А і 3Б:

Підгрупа 3А – 100 пацієнтки, з яких 20 з органічною ГП та 80 з функціональною ГП. Усі жінки отримували традиційну терапію бромкриптином на передгравідарному етапі;

Підгрупа 3Б – 100 пацієнток, з яких 20 з органічною ГП та 80 з функціональною ГП, які отримували терапію достинексом за принципом «трьох L» на передгравідарному етапі.

Контрольну групу становили 30 вагітних жінок без патології. Обстеження пацієнток проходило згідно з протоколом діагностики і лікування відповідно до наказу МОЗ України.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За допомогою клінічних і спеціальних методів дослідження при динамічному спостереженні за вагітними з ГП, був виявлений ряд клініко–лабораторних особливостей. Збільшення маси тіла за 1 триместр вагітності становило $3,1 \pm 0,3$ кг, а в конт-

рольній – $3,4 \pm 0,4$ кг, що є статистично не достовірним ($p > 0,05$). У всіх пацієнток 3 групи вагітність була одноплодовою. При цьому скарги на головний біль в ранні терміни вагітності пред’являли 20,0% жінок. У контрольній групі частота головного болю становила 6,0%, що підтверджує необхідність ретельної оцінки даного клінічного симптому у пацієнток з ГП.

У період гестації всім вагітним основної групи один раз у триместр проводили периметрію на білі і хроматичні кольори. Слід підкреслити, що у жодному випадку протягом вагітності дефектів полів зору в пацієнток відзначено не було.

Вагітність ускладнилася раннім токсикозом у 16 % хворих, причому у всіх цих жінок спостерігався легкий ступінь захворювання. У ранні терміни гестації було діагностовано блювання в легкій формі в 10,0% і в 6% – слинотеча. У порівнянні з цим у контрольній групі частота раннього токсикозу становила 7,5 % і проявлялася блюванням (5,0%) і слинотечею (2,5%).

Артеріальна гіпотензія в 1 триместрі вагітності була виявлена в 18% хворих з ГП, а в контрольній групі цей показник становив 10,0%. Основною причиною даного клінічного симптому була нейроциркуляторна дистонія за гіпотонічним типом у 16 % і контрольна 7,5%. У порівнянні з цим частота артеріальної гіпертензії становила 8,5% у 3 групі і 5,0% у контрольній.

Таблиця 1

Ускладнення першого триместру вагітності у пацієнток із вихідною гіперпролактинемією (%)

Ускладнення	Основна група (n=200)						Контрольна група (n=40)	
	3.1 (n=80)		3.2 (n=80)		3.3 (n=40)		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Ранні гестози	8	4	16	8	8	4	3	7,5
Артеріальна гіпотензія	8	4	18	9	10	5	4	10
Артеріальна гіпертензія	–	–	9	4,5	8	4	2	5
Залізодефіцитна анемія	8	4	8	4	12	6	4	10
Загроза переривання вагітності	18	9	24	12	22	11	–	–
Переривання вагітності	10	5	14	7	16	8	–	–

У період гестації у жодної з обстежених пацієнток 3 групи загострення хронічних соматичних хвороб не спостерігалось. Гострі респіраторні вірусні інфекції спостерігалися в 1 триместрі в 6,25% жінок 3 групи і в 5,0% – у контрольній.

Залізодефіцитна анемія легкого ступеню була знайдена в 1 триместрі вагітності в 25,0% пацієнток 3 групи і в 10,0% – у контрольній групі.

Безумовно, найчастішим ускладненням 1 триместру у хворих з синдромом ГП з’явилися загроза переривання вагітності і невиношування, причому в цей термін вагітність мимовільно уривалася у 19,5% жінок.

У 32 % хворих з ГП у 1 триместрі виявлялися

симптоми загрози переривання вагітності, при тому, що в контрольній групі це ускладнення було відсутнім. Найбільша частота даної патології спостерігається в підгрупі 3.2. у вагітних з ГП органічного генезу і становить 11% і 12% у вагітних в групі 3.2. У контрольній групі випадків мимовільного переривання вагітності ми не спостерігали.

Необхідно звернути увагу на клінічні варіанти невиношування, а саме, серед 30 випадків переривання вагітностей найбільший відсоток (11,0%) представлений викиднем, що не відбувся, у 22 випадках; мимовільним абортom перервалася вагітність у 13 пацієнток, що становило 6,5% до загальної кількості вагітностей; 4 випадки анембріонії

(2%), діагностовані при УЗД стали причиною проведення абортів за медичними показаннями, підтверджені у подальшому результатами патоморфологічного дослідження зскрібків із порожнини матки, що встановили зупинку розвитку ембріона. Істмікоцервікальна недостатність була діагностована лише в 4,0% спостережень.

Враховуючи тип перерваної вагітності у групах в залежності від застосовуваної схеми лікування на етапі передгравідарної підготовки виявлено, що більший відсоток ускладненої перериванням вагітності відзначали в групі з використанням раніше стандартної терапії за схемою А, що становило 28 (14,0%) жінок. Навпаки, у групі жінок із застосуванням інноваційної схеми Б перервана вагітність відзначалася в 2,5 рази менше, що становило всього 11 (5,5%) випадків.

Причому, найбільш тяжкі ускладнення вагітності відзначалися у 8,0% жінок, пролікованих за стандартною схемою А, де діагностували викидень, що не відбувся. У порівнянні з вагітними жінками, пролікованими за схемою Б, таких пацієнток було всього 3%.

Найбільш часто дана патологія спостерігалася

у вагітних з мікро-і макропролактиномами в 12% випадків і в 11% випадків у вагітних з початково активним низькомолекулярним Прл.

Мимовільний викидень реєстрували у 13 (6,5%) пацієнток. 4 випадки анембріонії (2%), діагностовані при УЗД, стали причиною проведення абортів за медичними показаннями, підтверджені в подальшому результатами патоморфологічного дослідження зскрібків із порожнини матки, що встановили зупинку розвитку ембріона.

У той же час, у літературі частота мимовільного переривання вагітності в ранні терміни у жінок з ГП становить від 22,0 до 28,0% [31,37,40,43,70], що дозволяє нам говорити про ефективність пропонованого алгоритму ведення пацієнток з ГП.

Отримані результати проведення доплерометрії свідчили про відсутність достовірних порушень кровотоку в I триместрі вагітності у хворих з ГП.

Одними з найбільш інформативних маркерів клінічного перебігу I триместру вагітності є показники ендокринологічного статусу, насамперед рівня провідних гормонів вагітності прогестерону (ПР), пролактина (Прл) та естріола (Е3) (рис. 1).

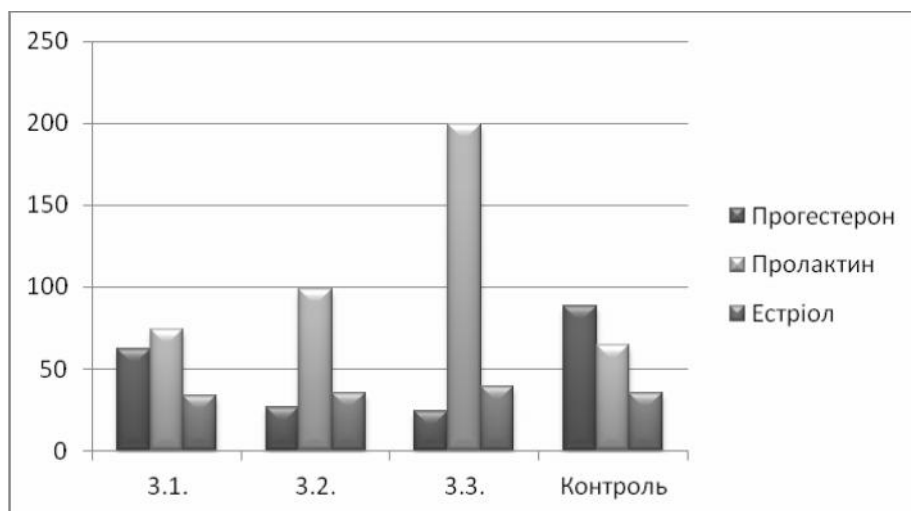


Рис.1. Вміст ПР, Прл та Е3 (нмоль/л) у сироватці крові у 1 триместрі вагітності в пацієнток з ГП різного генезу.

Згідно з отриманими нами результатами у I триместрі гестації середній вміст прогестерону (ПР) у сироватці крові у хворих з ГП був достовірно знижений порівняно з вагітними контрольної групи у 3,64 рази, причому більшою мірою у пацієнток з мікро-і макропролактиномами гіпофіза ($p < 0,01$), а також в групі 3.2 з високим рівнем низькомолекулярного Прл рівень ПР нижчий порівняно з контрольною групою в 3,3 рази. Відзначається незначне зниження рівня ПР в підгрупі 3.1. до 62,15 нмоль/л у сироватці крові у вагітних з ГП і низькою активністю «little» фракції порівняно з контрольною групою відповідно 88,26 нмоль/л.

При оцінці вмісту Прл нами встановлено прогресивне збільшення даного показника залежно від

генезу ГП і молекулярного поліморфізму Прл. Максимально виражене збільшення в групі 3.3. з мікро-макропролактиномами в 3,1 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою, при високій активності «little» фракції Прл – у 1.5 ($p < 0,001$).

Достовірних відмінностей між рівнями Е3 у підгрупах нами не встановлено ($p > 0,05$). Але, рівень Е3 у підгрупі 3.3 був незначно вищим, ніж у інших підгрупах і становив $39,22 \pm 3,38$.

Протягом періоду гестації пацієнткам основних і контрольної груп проводили в динаміці УЗД. Перше дослідження виконували при діагностиці вагітності, далі в 10–11 тижнів гестації, надалі – кожні 6–8 тижнів. При підозрі на будь-які відхилення в розвитку ембріона і плода УЗД проводили за відпо-

відними показаннями.

Даний метод дослідження був основним у встановленні такого щодо ускладнення гестаційного процесу, що часто зустрічається при ГП, як вагітність, що не розвивається. Необхідно відзначити, що в разі прогресування вагітності у хворих з ГП зазначені вище показники відповідали терміну гестації і не відрізнялися від таких у пацієнток контрольної групи.

У результаті проведення УЗД було знайдено достовірно більш часте передлежання і низьке розташування хоріона в хворих з ГП (30,0%), ніж у вагітних контрольної групи (10,0%) у 1 триместрі вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Клінічний перебіг 1 триместру вагітності у пацієнток з гіперпролактинемією в анамнезі, які отримували запропонований нами алгоритм, характеризується мінімальним числом ускладнень (анемія – 20,0%; ранній токсикоз – 14,0% і мимовільне переривання вагітності – 6,0%) на тлі компенсованих змін гормонального гомеостазу.

2. Основними особливостями перебігу вагітності у хворих з синдромом ГП слід вважати часте виникнення загрози переривання вагітності (32,0%), яка в 19,5% випадків закінчилася мимовільним її перериванням.

3. Клінічна картина загрози переривання вагітності, яка підтверджена результатами УЗД і даними гормонального дослідження, насамперед рівня прогестерону, підтверджують науково обгрунтовану необхідність гормональної корекції – «прогестеро-

нової підтримки» у вагітних з вихідними ГП органічного генезу і при високій активності низькомолекулярного ПРЛ, починаючи з ранніх строків гестації.

4. Результати проведеного комплексу досліджень свідчать про сприятливий перебіг 1 триместру вагітності у пацієнток з вихідними ГП різного генезу, які отримували терапію достинексом за принципом «трьох L» на передгравідарному етапі. Мінімальні втрати вагітності в порівнянні з літературними даними свідчать про позитивний вплив розробленого алгоритму не лише на відновлення репродуктивної функції, але й на клінічний перебіг 1 триместру вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Molitch M.E. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman // *The New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 312. N 21. – P. 1364–70.
2. Campagnoli C. Belforte L., Massara F. Partial remission of hyperprolactinemic amenorrhea after bromocriptine-induced pregnancy // *J. Endocrinol. Invest.* – 2001. – Vol. 4. – N 1. – P. 85–91.
3. Cersen A.E. Effects of pregnancy and bromocriptine treatment on prolactinomas // *Early Pregnancy*. – 2009. – Vol. 3. – N 4. – P. 306–311.
4. Check J.H. Progesterone therapy versus follicle maturing drugs—possible opposite effects on embryo implantation // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 29, N 1. P. 5–10.
5. Dinton K. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 70. – N 2. – P. 253–255.