

Реабилитация репродуктивной функции женщин при различных гиперпролактинемиях

В.Н. Запорожан, А.А. Трушкевич

Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины

Использование предлагаемого алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин репродуктивного возраста с микро- и макроденомами позволяет добиться стабильного восстановления менструального цикла до 80%; уменьшения клинических проявлений мастодинии и масталгии (на 30% и 28%), а также снижения галактореи; нормализации показателей общего пролактина и уменьшения его «little»-фракции до 70%, а также основных гормональных показателей и состояния зрительного анализатора при одновременном восстановлении периферических полей зрения; восстановления репродуктивной функции в 50% случаев. Полученные результаты позволяют рекомендовать разработанный алгоритм для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, репродуктивная функция, реабилитация.

Проблема гиперпролактинемий (ГП) в пубертатном и репродуктивном периодах является одной из наиболее актуальных в современной гинекологии. Это обусловлено тем фактом, что данная патология занимает одно из ведущих мест в структуре нарушений репродуктивной функции. Частота данной патологии среди женщин репродуктивного возраста составляет до 20–30%, а в пубертатном – 15–20% [1–3, 5, 6]. На современном этапе наблюдается увеличение частоты ГП различного генеза, особенно среди женщин молодого возраста, которые снижают качество их жизни и негативно влияют на их репродуктивную функцию [2].

ГП различного генеза является одной из ведущих причин женского бесплодия, частота которого при данной патологии достигает 50%. В современной литературе нет единственной мысли о причинах бесплодия при ГП, особенно при сохраненном двухфазном менструальном цикле и проходимости маточных труб, а эффективность разных лечебно-профилактических мероприятий не превышает 50% [1, 5].

В последние годы одним из основных методов консервативного лечения ГП различного генеза в пубертатном и репродуктивном периодах является направленная медикаментозная коррекция, которая все в большей степени выполняется с помощью современных медикаментозных средств [3, 6].

Несмотря на значительное число научных публикаций в данном направлении, нельзя считать проблему нарушений репродуктивной функции у женщин с ГП полностью решенной, особенно в плане влияния данной патологии на состояние молочных желез и щитовидной железы, а также на клиническое течение I триместра беременности.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности выбранной научной проблемы, решение которой позволит улучшить репродуктивное здоровье женщин группы высокого риска.

Целью исследования было снижение частоты и степени тяжести нарушений репродуктивного здоровья, осложнений I триместра беременности у девушек и женщин с гиперпролактинемией различного генеза на основании изучения клинических, функциональных, эндокринологических, иммуногистохимических, биохимических и морфологических особенностей, а также разработка и внедрение алгоритма диа-

гностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели и заданий наши исследования носили поэтапный характер.

Так, на I этапе для оценки клинико-анамнестических данных были обследованы 70 девушек в возрасте 14–17 лет (средний возраст $16,2 \pm 0,1$ года). При этом были исключены девушки с гипергонадотропными состояниями, врожденным гипотиреозом, а также принимающие препараты, которые приводят к развитию фармакологической гиперпролактинемии (ГП).

Все обследованные были распределены на следующие группы: основная (группа 1) – 40 человек (средний возраст $16,2 \pm 0,1$ года) и контрольная 1 – 30 человек (средний возраст $15,9 \pm 0,8$ года).

В основную группу вошли девушки с диагностированными на КТ или МРТ пролактиномами гипофиза, уровнем пролактина (Прл) $1126,8 \pm 298,7$ мМЕ/л и уровнем «little» фракции Прл 95–100% соответственно.

Основная группа была распределена на подгруппы 1А и 1Б в зависимости от использованных методов лечения.

В подгруппу 1А вошли 18 девушек с микропролактиномами гипофиза (средний возраст $15,8 \pm 0,9$ года) с уровнем Прл в сыворотке крови $1226,2 \pm 288,2$ мМЕ/л, получавших препараты каберголина до стабильного клинического эффекта и нормализации показателей Прл. Позитивный клинический эффект расценивался в случае восстановления менструального цикла, исчезновения симптомов мастодинии и мастопатии, позитивных субъективных клинических симптомов: исчезновение головной боли, головокружений и т.п.

Подгруппу 1Б составили 22 девушки с диагностированными микропролактиномами гипофиза (средний возраст $16,2 \pm 0,4$ года) и начальным уровнем Прл $1186,3 \pm 132,4$ мМЕ/л, процентное содержание низкомолекулярного Прл («little»-фракция, или low-molecular) к общему пулу Прл составило 99–100%. При обосновании лечебной тактики ведения таких больных был сформулирован принцип «три L»:

- «little»-фракция, или low-molecular Прл;
- «little dosis»;
- «long time».

Выше указанный принцип «три L» значит:

- «1-я L» – low-molecular»;

при диагностировании ГП органического генеза с высокой активностью низкомолекулярного Прл, которая составляет по отношению к общему пулу Прл 99–100%, владеет значительной биологической агрессивностью, в результате низкой молекулярной массы происходит максимальная реализация и манифестация клинической симптоматики даже при невысоких и субнормальных показателях общего Прл;

- «2-я L» – «little dosis»;

наиболее выражен позитивный клинический эффект лечения ГП органического генеза наблюдается при употреблении микродоз препаратов каберголинового ряда ($1/4$ пилюля Достинекса 1–2 раза в неделю);

«3-я L» – «long time»:

патогенетически обоснована пролонгированная терапия приводит к снижению «биологической агрессии» Прл, а именно: к нормализации процентных показателей фракции «little» Прл, которая подтверждается контролируемыми в динамике максимальными позитивными клиническими результатами в виде уменьшения размеров или полного исчезновения Прл гипофиза в ходе лечения. В среднем длительность терапии микродозами каберголина составила 2,5–3,5 года.

Контрольную группу 1 составили 30 девушек с содержанием Прл в сыворотке крови $268,6 \pm 24,9$ мМО/л и отсутствием патологических изменений по данным КТ или МРТ sellarной области.

На втором этапе исследований группу 2 составили 108 пациенток репродуктивного возраста с ГП различного генеза, нарушениями менструальной и репродуктивной функции, среди которых были выделены следующие подгруппы:

2.1. – 34 пациентки с микро- и макропролактиномами;

2.2 – 74 женщины с функциональной ГП, причем у 20 пациенток фракции «little» Прл составляли 60–65% (подгруппа 2.2.1) и 54 женщины с фракцией «little» Прл – 98–100% (подгруппа 2.2.2).

В зависимости от использованных лечебно-профилактических мероприятий выделены подгруппы 2А и 2Б:

33 пациентки с ГП (подгруппа 2А), которые получали традиционную терапию бромокриптином по 1/4 пилюли на протяжении 3–6 мес

- 41 пациентка с ГП (подгруппа 2Б), получавшие терапию достинексом по принципу «три L», дополненную приемом препаратов прогестерона (П) во вторую фазу менструального цикла после его восстановления.

Контрольную группу 2 составила 33 пациентки аналогичного репродуктивного возраста, у которых причиной бесплодия был мужской фактор.

Средний размер макропролактином составил 5 мм, минимальный – 3 мм, максимальный – 9 мм (по данным КТ или МРТ с внутривенным усилением).

Динамическое наблюдение за состоянием пациенток и результатами лечения проводилось до лечения, через 6; 12; 18; 24; 30 и 36 мес.

На третьем этапе было проанализировано течение I триместра беременности у 50 пациенток – группа 3, проведенных по предлагаемой нами методике.

Обследование пациенток проходило по трем основным направлениям:

1. Клинический статус (сбор данных анамнеза, физикальные данные, в том числе гинекологический обзор).

2. Лабораторное исследование (гормональное, биохимическое).

3. Инструментальное исследование (КТ или МРТ, УЗИ, маммография).

Исследование функции зрительного анализатора включало визометрию, рефрактометрию, биомикроскопию, тонометрию, А- и В-сканирование, пробу Ширмера, компьютерную статическую периметрию Humphrey 740-2218, оптическую, когерентную томографию сетчатки и зрительного нерва (ОКТ) на приборе Stratus OCT-3000 [4].

Исследование фракций Прл проводилось в отделе иммунологических и иммунохимических исследований ООО «Евролаб» г. Киева на анализаторе IMMULITE 2000 (производитель – Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США).

Для выявления макропролактином использовался метод преципитации с 25% раствором полиэтиленгликоля (ПЕГ/peg преципитация; PEG 6000, Merck Schuchard OHG Germany).

Иммуногистохимические исследования (ИГХИ) ткани проводили по стандартизированной методике с использова-

нием серийных парафиновых срезов толщиной 5 мкм, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полизином («Menzel-Glaser», Германия) и реактивов компании DAKO на автостейнере DAKO. Для выявления клеток, которые имеют рецепторы эстрадиола (ЭР), прогестерона (П) и пролактина (Прл), иммуногистохимические реакции проводили с использованием соответствующих первичных моноклональных антител к рецепторам эстрадиола (Clone SP1, DAKO), прогестерона (Clone PgR636, DAKO), пролактина (клоны SPM108 Termo REF90-83 RO LOT90-83-R1103A) и системы визуализации EnVision™ FLEX+.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведения исследований свидетельствуют, что у девочек пубертатного периода с микропролактиномами гипофиза основными факторами риска являются:

- отягощенная нейроэндокринная наследственность – $66,2 \pm 1,6\%$;

- осложненное течение перинатального периода – $72,8 \pm 1,6\%$;

- перенесенные детские инфекции (3 и более) – $66,2 \pm 1,6\%$.

Для девочек с микропролактиномами гипофиза характерно позднее менархе ($14,8 \pm 0,9$ года) с высоким уровнем нарушений менструальной функции (57,5%) с преобладанием олигоменореи (37,5%), вторичной аменореи (32,5%) и их сочетания с опсоменореей (12,5%) и первичной аменореей (10%).

Частота доброкачественной патологии молочных желез у девочек с микропролактиномами гипофиза составляет 52,5% с преобладанием диффузного повреждения с железистым компонентом (25%), кистозным компонентом (12,5%), фиброзным компонентом (10%), а также смешанные (35%) и узловые формы (5%).

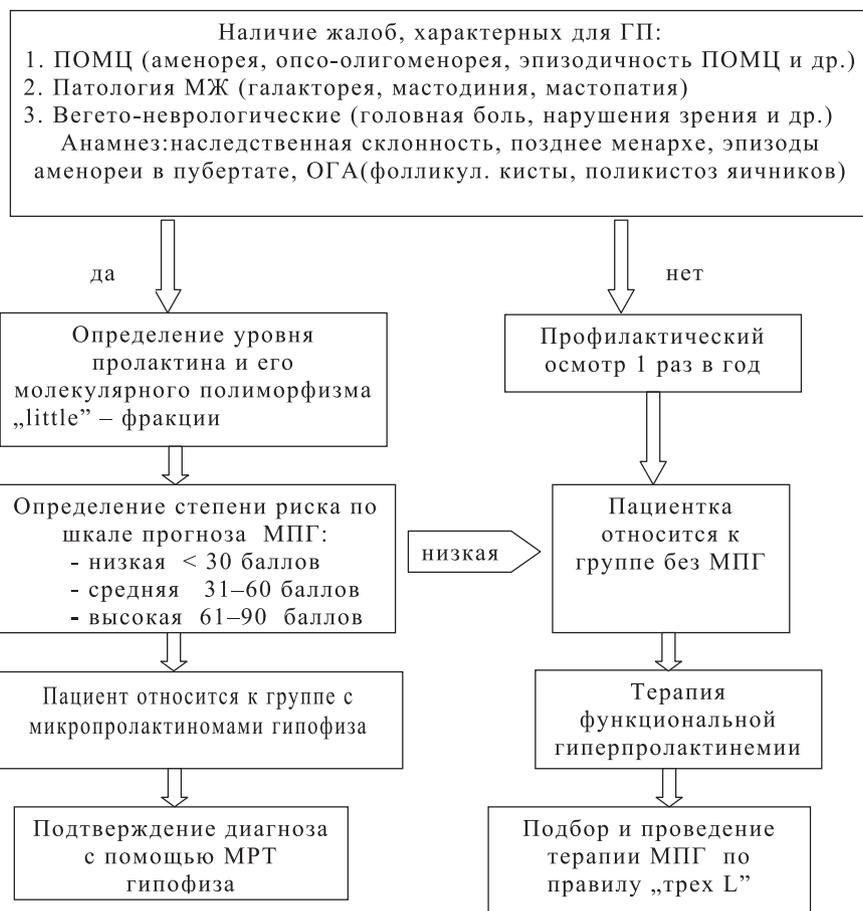
Эндокринологический статус у девочек с микропролактиномами гипофиза характеризуется преобладанием низкомолекулярного пролактина в общем пуле (96–100%), а также снижением уровня ФСГ, ЛГ и прогестерона при одновременном увеличении кортизола и ДЕА-с.

Реализация клинических проявлений микропролактином гипофиза в пубертатном периоде зависит не только от общего уровня Прл, состояния рецепторов в органах-мишенях, но и, прежде всего, от соотношения фракций в общем показателе пролактина. Преобладание «little»-фракции приводит к реализации и манифестации клинической симптоматики не только при высоких показателях общего пролактина, но и при «субнормальных» показателях.

У девочек с микропролактиномами гипофиза выявляют характерные изменения при офтальмологическом исследовании: синдром «сухого глаза» – у 40%; застойные диски зрительных нервов – у 35%; субатрофию зрительных нервов – у 15%. При этом по результатам компьютерной статической периметрии Humphrey выявляют битемпоральную гемианопсию у 85% и снижение пороговой чувствительности в верхне-назальных участках полей зрения – у 10% пациенток.

Эффективность предлагаемого алгоритма лечения микропролактином гипофиза в пубертатном периоде зависела от степени тяжести данной патологии: через 12 мес лечения при легкой степени эффективности была выше на 30%; при средней степени – на 16% и при тяжелой степени – на 44%.

Частота и степень выраженности клинических проявлений гиперпролактинемии в репродуктивном возрасте определяют не только абсолютными значениями уровня пролактина, но и активностью низкомолекулярной фракции с высокой конкурентной активностью: при 96–98% частота клинической симптоматики составляет 100%, а при снижении



содержания низкомолекулярной фракции до 72% преобладает стертая клиническая симптоматика с суммарной частотой не более 50%.

У женщин с микро- и макропролактиномами результаты иммуногистохимических исследований рецепторов к эстрогену, прогестерону и пролактину свидетельствуют о значительных изменениях их рецептивной активности, наиболее выраженных при атрофическом и гипопластическом эндометрии, причем анализ рецепторов к пролактину в резидентных клетках эндометрия указывает на отсутствие их в атрофическом эндометрии ($1,3 \pm 10,5$) и слабой реакции при гипопластическом эндометрии ($4,9 \pm 10,5$). При нарушении взаимоотношений фракций пролактина в сторону увеличения фракции «Little» до 96–100% происходит выраженная экспрессия к эстрогену ($121,3 \pm 14,9$ балла) в строме эндометрия и в эпителии желез ($128,4 \pm 17,4$ балла).

Нами разработан и внедрен алгоритм диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий, представленный на схеме.

Использование предлагаемого алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин репродуктивного возраста с микро- и макроаденомами позволяет добиться позитивных результатов по следующим критериям:

- стабильное восстановление менструального цикла до 80%;
- клинически уменьшение проявлений мастодинии и масталгии (на 30% и 28%), а также исчезновение галактореи;
- нормализация показателей общего пролактина и уменьшение процентного содержания «little»-фракции до 70%;
- нормализация основных гормональных показателей: ФСГ, ЛГ, прогестерона, эстрадиола и кортизола;

- нормализация состояния зрительного анализатора, особенно восстановление периферических полей зрения;
- по данным КТ или МРТ значительное сокращение в размерах пролактиномы и изменение накопления контрастного вещества;
- восстановление репродуктивной функции в 50% случаев.

Клиническое течение I триместра беременности у пациенток с гиперпролактинемией в анамнезе, которые получали предлагаемый нами алгоритм, характеризуется минимальным числом осложнений (угроза прерывания – 36%; анемия – 20%; ранний гестоз – 14% и самопроизвольное прерывание беременности – 6%) на фоне компенсированных изменений гормонального гомеостаза.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что нам удалось решить важную научную проблему современной гинекологии – реабилитацию репродуктивной функции у женщин с гиперпролактинемиями различного генеза.

Реабілітація репродуктивної функції жінок за наявності різних гіперпролактинемій В.М. Запорожан, О.О. Трушкевич

Використання запропонованого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок репродуктивного віку з мікро- і макроаденомами дозволяє добитися стабільного відновлення менструального циклу до 80%; клінічного зменшення проявів мастодинії і масталгії (на 30% і 28%), а також зникнення галактореї; нормалізації показників загального пролактину і зменшення його „little”-фракції до 70%, а також основних гормональних показників і стану зорового аналізатора з одночасним віднов-

ленням периферійних полів зору; відновлення репродуктивної функції в 50% випадків. Отримані результати дозволяють рекомендувати розроблений алгоритм для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: гіперпролактинемія, репродуктивна функція, реабілітація.

Rehabilitation of reproductive function of women at various hyperprolactinaemia.

V.N. Zaporozhan, A.A. Trushkevich

Use of offered algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions with micro-and macroadenomas allows to achieve stable restoration from women of reproductive age menstrual function to 80%; reduction of clinical displays mastodania and mastalgia (on 30% and 28%), and also decrease galactorea; normalisation of indicators of the general prolactin and reduction to percentage its warehouse "little" – fractions to 70%, and also the basic hormonal indicators and a condition visual analyzer at simultaneous restoration of peripheral fields of vision; restoration of reproductive function in 50% of cases.

The received results allow to recommend the developed algorithm for wide use in practical public health services.

Key words: hyperprolactinaemia, reproductive function, rehabilitation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение) / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко – М.: Медицина, 2007. – 256 с.
2. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии, успехи медикаментозной терапии // Нейроэндокринология / Под ред. Е.И. Маровой. – Ярославль: ДИА-пресс, 2008. – 240 с.
3. Дубоссарская З.М. Актуальные проблемы бесплодного брака / З.М. Дубоссарская, Б.Ф. Марчук – Винница: Вин. мед. ун-тет, 2008. – 20–23 с.
4. Иванова Н.В. Офтальмологические методы исследования у пациентов с гиперпролактинемией // Офтальмология. – 2007. – № 1. – С. 87–94.
5. Иловайская И.А. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции / И.А. Иловайская, Е.И. Марова // Акуш. и гин. – 2006. – № 5. – С. 42–44.
6. Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология / С.С.К. Йен, Р.Б. Джаффе – М.: Медицина, 2000. – 704 с.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЖАР ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ МОЖЕТ БЫТЬ ПРИЧИНОЙ АУТИЗМА У РЕБЁНКА

Женщины, перенесшие высокую температуру во время беременности, в два раза больше прочих рискуют родить детей-аутистов, утверждают учёные из Калифорнийского университета в Дэвисе (США).

Для исследования специалисты отобрали 538 детей, страдающих расстройством аутистического спектра, 163 - с задержками развития и 421 - с нормальным развитием без каких-либо проблем. Матери испытуемых предоставили информацию о состоянии своего здоровья во время вынашивания плода.

После того как во внимание были приняты различия в расовой принадлежности, возрасте

детей, страховке, курении, материнском образовании и месте жительства на момент родов, выяснилось следующее: у женщин, перенесших неконтролируемый рост температуры во время беременности, дети заболели аутизмом в два раза чаще, чем отпрыски мам, не имевших жара в период гестации. Жар во время вынашивания плода был также связан с повышенным в два раза риском задержек в развитии.

Воспаление сопровождается повышением температуры в организме, и воспалительные белки цитокины могут проникать сквозь плаценту в плод. Это проникновение может

представлять риск, если повлияет на развитие мозга у эмбриона на ключевом этапе. Эксперименты на животных показали, что воздействие провоспалительных цитокинов во время беременности вызывает впоследствии поведенческие проблемы у животных. Кроме того, жар может чрезмерно активизировать нейроны, что приводит к нарушению роста мозга плода.

Результаты исследования опубликованы в Journal of Autism and Developmental Disorders.

Подготовлено по материалам ScienceNews.
Источник: science.compulenta.ru