

Роль гиперпролактинемии в патогенезе гиперплазии эндометрия. Нужна ли коррекция?

Т.Ф. Татарчук, Т.Н. Тутченко, О.А. Ефименко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В статье представлены результаты изучения особенностей дисгормональных нарушений у женщин позднего репродуктивного возраста с неатипической гиперплазией эндометрия на фоне функциональной гиперпролактинемии. Обоснована целесообразность комплексного подхода к лечению гиперплазии эндометрия у данного контингента пациенток с использованием препарата растительного происхождения с мягким допаминергическим действием (Циклодинон).

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, пролактин, функциональная гиперпролактинемия, недостаточность лютеиновой фазы, гиперэстрогения.

Актуальность гиперпластических процессов в эндометрии (ГПЭ) обусловлена прежде всего не только частой встречаемостью в клинической практике у женщин в поздний репродуктивный и перименопаузальный период, но и тем фактом, что данная патология является важным фактором риска развития рака эндометрия, частота которого увеличилась за последние двадцать лет [1–3]. Кроме того, принимая во внимание тенденцию современных женщин к более поздней реализации репродуктивной функции и к широкому внедрению вспомогательных репродуктивных технологий в переходном возрасте, вопрос эффективной органосохраняющей терапии ГПЭ стоит достаточно остро. Не менее важным вопросом является предупреждение рецидивов гиперплазии эндометрия (ГЭ), так как возникновение инвазивного рака тела матки у больных с рецидивирующей формой ГЭ отмечено в 20–30% случаев [3, 4]. В этой связи, следует отметить результаты исследований D.E. Marsden (2001), согласно которым большинство случаев рецидивов имели место у пациенток с простыми формами ГЭ, что свидетельствовало об ошибочности недооценки роли этой патологии в контексте риска развития рака эндометрия [3, 5].

На сегодняшний день доказано, что ведущим патогенетическим механизмом развития ГПЭ является абсолютное или относительное преобладание эстрогенов над гестагенами, приводящее к нарушению баланса между процессами пролиферации и апоптозом клеток, которые на молекулярном уровне находятся под контролем сложного взаимодействия клеточных и внеклеточных регуляторных компонентов [1, 4, 6]. Большим количеством исследований продемонстрирована немаловажная роль локальной (тканевой) гиперэстрогении на фоне нормальной концентрации эстрадиола в периферической крови [1, 3, 4, 7].

Однако несмотря на множество работ, посвященных всестороннему исследованию эстроген-гестагенного дисбаланса, данные о факторах, приводящих к его формированию являются крайне противоречивыми и неполными. Данный факт объясняется в первую очередь существованием множества разнообразных причин, приводящих к преобладанию пролиферативных процессов в эндометрии, а также неоднородностью механизмов их реализации. В ряде исследований, изучающих сочетание рака и железистой гиперплазии на фоне ги-

перэстрогении, зарегистрирована различная способность гиперплазированных участков к злокачественному перерождению, что свидетельствует о том, что длительная эстрогенная стимуляция является не единственным и, возможно, не решающим фактором в патогенезе малигнизации [1, 3, 4, 8, 9]. Таким образом, гиперэстрогения, являясь несомненно важным элементом патогенеза ГПЭ, представляет собой лишь часть сложного комплекса взаимодействия различных системных и локальных гормональных дисфункций, молекулярно-генетических вариаций, иммунных и рецепторных изменений.

Большинство исследователей к хорошо изученным этиопатогенетическим факторам развития абсолютной или относительной гиперэстрогении относят состояния, сопровождающиеся гиперинсулинемией, повышением внегонадного синтеза эстрогенов и хронической ановуляцией (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), прием экзогенных эстрогенов или тамоксифена). Однако следует признать, что более половины больных, особенно с простыми формами ГПЭ, не имеют приведенных выше патологий [3, 9–12].

Последние достижения в области нейроиммуноэндокринологии и молекулярной генетики способствовали расширению понимания биологической роли пролактина (Прл) в различных физиологических и патологических процессах и, в частности, в патогенезе доброкачественных и злокачественных опухолевых заболеваний.

Последними исследованиями установлено, что кроме обеспечения процессов лактации, Прл участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадотропной оси: влияет на секрецию ГнРГ и частоту импульсов ЛГ, а соответственно и на рост и созревание фолликулов, овуляцию и функцию желтого тела [13–15]; играет важную роль и в репродукции, а именно:

- Прл участвует в яичниковой продукции прогестерона;
- Прл, образующийся при оргазме, способствует имплантации бластоцисты;
- Прл участвует в иммунных процессах, обладает многими метаболическими эффектами.

По самым последним данным в регуляции синтеза Прл участвует гипоталамический фактор Kiss-peptin (Кисс-пептин). Гипоталамические Кисс-нейроны имеют рецептор к пролактину. Исследования на животных показали, что повышенные уровни Прл снижают секрецию Кисс-пептина, что приводит к гипогонадотропному состоянию. Была высказана гипотеза, что Прл, возможно, аналогично действует и через какие-то другие афферентные нейроны гипоталамуса. Открытие Кисс-пептина, возможно, определит новые терапевтические перспективы коррекции гиперпролактинемии [12].

Кроме того, Gomez и соавторы (Endocrinology, 2006) в проспективном рандомизированном исследовании доказали, что применение агониста дофаминовых рецепторов 2-го типа в низких дозах в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) прекращает зависимость от

этих рецепторов активацию васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGFR-2), приводящую к усилению проницаемости сосудов и возникновению синдрома гиперстимуляции яичников. При этом не было выявлено негативного влияния на васкуляризацию желтого тела. Механизм действия осуществляется посредством частичного снижения уровней фосфорилирования VEGFR-2 в яичниках. Таким образом было доказано, что применение агониста дофамина снижает уровень заболеваемости синдромом гиперстимуляции яичников (ovarian hyper stimulation syndrom OHSS) у женщин группы риска, особенно в случаях со средней степенью тяжести течения синдрома. При этом не наблюдалось признаков лютеолитического действия (изменение уровня содержания прогестерона в сыворотке крови и апоптоза лютеальных клеток). Данные исследования еще раз подтверждают исключительную роль Прл в репродукции и стимулируют к дальнейшему изучению его роли в клеточных и внутриклеточных процессах овуляции и имплантации как в естественных циклах так, что не менее важно, и во все чаще применяемых циклах ВРТ.

Учитывая чрезвычайно быстрый темп жизни современной женщины в условиях изобилия постоянных стрессогенных факторов, нельзя не учитывать роль хронического стресса на развитие различных нарушений здоровья, особенно в репродуктивной сфере. Раскрытие патогенеза стресс-индуцированной патологии показало, что наряду с надпочечниковыми гормонами Прл является одним из наиболее активных участников энергетического и пластического обеспечения стресс-реакции: способен повышать содержание ДНК и РНК, ускорять синтез белка в клетке, повышать активность фосфатаз, увеличивать количество гликогена в клетках, уменьшать потребление глюкозы и кислорода, в целом активируя анаболические процессы в организме [13–15]. Вышеперечисленные механизмы имеют важное значение в адаптации организма к экстремальным условиям. Однако длительно существующая гиперпролактинемия в ответ на постоянное стрессорное напряжение из физиологической реакции превращается в патологическую, что в первую очередь приводит к нарушениям в репродуктивной сфере. Следовательно определение и коррекция уровней Прл у пациенток с различными дисгормональными нарушениями на сегодняшний день является необходимым и важным методом как лечения, так и профилактики гинекологической патологии, в том числе и при любых нарушениях менструального цикла и аномальных маточных кровотечениях, причиной которых зачастую и являются гиперпластические процессы в эндометрии.

Описанное разнообразие функций Прл обуславливает, во-первых, значительную вариабельность его концентраций в системном кровотоке в зависимости от условий существования индивида, во-вторых – наличие его рецепторов в большинстве органов и тканей. Эти же факторы подтолкнули ученых к рассмотрению Прл в роли фактора туморогенеза [13, 16, 17]. Рядом когортных исследований было продемонстрировано наличие связи повышенных в пределах нормы уровней циркулирующего в крови Прл с риском развития рака грудной и предстательной желез, однако патогенез этого явления долгое время не мог быть полностью объяснен теоретически и воспроизведен в лабораторных моделях [16, 17]. В ходе современных исследований в этом направлении была установлена дуальная природа Прл: с одной стороны, он является гипофизарным гормоном, регуляция секреции которого осуществляется преимущественно с участием дофамина, а с другой – проявляет свойства цитокина, реализуя свои эффекты в пределах тканей за счет пара- и аутокринных механизмов регуляции, большинство из которых до конца не раскрыты. Существуют предположения о разностороннем активирующем/супрессирующем (up-regulation/down-regu-

lation) взаимодействии гипофизарного Прл и его тканевого аналога посредством различных промежуточных субстанций [18, 19].

Учитывая множественные формы и функции Прл, можно предположить реализацию его эффектов с участием различных механизмов в том числе и в патогенезе развития симультантных опухолей репродуктивной сферы. Так Прл-рецепторные системы были выявлены во многих органах и тканях, в том числе в ткани мио-, эндометрия и лейомиомы матки [18–20]. В исследованиях Nowak и соавторов было установлено, что Прл выступает в роли митогенного фактора роста для ткани лейомиомы и клеток миометрия [21, 22]. Экспериментальным путем было выявлено, что Прл стимулирует продукцию факторов роста, в частности, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), снижает синтез секстероидсвязывающего глобулина (ССГ) в печени, способствуя увеличению концентрации свободных половых стероидов; угнетает апоптоз, а также обладает способностью непосредственно стимулировать митотическую активность гладкомышечных клеток матки [18, 19, 23, 24]. В этой связи следует отметить, что занимая в структуре всей гинекологической патологии 15–40%, при сочетании с миомой матки частота ПЭ достигает 76% [4].

По всей видимости, участие Прл в патогенезе ГЭ долгое время не рассматривалось в связи с известной способностью гиперпролактинемии угнетать секрецию гонадотропных гормонов и, следовательно, снижать функцию яичников. Однако такая ситуация имеет место при значительно повышенных уровнях Прл (как правило, на фоне опухолей гипофиза), при функциональной (в большинстве случаев стресс-индуцированной) гиперпролактинемии, наблюдается лишь снижение пиковых амплитуд ЛГ, что приводит к нарушению процесса созревания ооцита, неполноценной овуляции и гипофункции желтого тела [14, 15, 25]. Описанный сценарий является классическим примером развития относительной гиперэстрогении. Помимо этого основного механизма, гипогонадотропные состояния на фоне функциональной гиперпролактинемии сопровождаются активацией внегонадных источников синтеза эстрогенов, в частности адипоцитами. По данным исследований O. Serrì и соавторов (2006), гиперпролактинемия была ассоциирована с инсулинорезистентностью и хронически повышенными уровнями С-реактивного белка (СРБ) [26, 27]. Учитывая обнаружение рецепторов и экспрессии Прл в жировой ткани, существуют основания рассматривать этот гормон в роли цитокина, регулирующего функцию жировой ткани и таким образом участвующего в регуляции ее ароматазной активности, формировании инсулинорезистентности [26–28]. Кроме того, хронический стресс, следствием которого является функциональная гиперпролактинемия, сопровождается повышением концентраций надпочечниковых андрогенов, служащих субстратом для преобразования в эстрогены в жировой и других тканях [19, 20].

Таким образом, анализ современных литературных данных об этиологии и патогенезе ГЭ демонстрирует широкое разнообразие факторов, приводящих к развитию эстроген-гестагенного дисбаланса как на системном, так и на локальном уровнях. Изложенное выше свидетельствует, что в контексте лечения саплиментация гестагенов устраняет лишь последствия гиперэстрогении, но не оказывает должного влияния на причины ее развития. Это объясняет высокую частоту рецидивов ГЭ после окончания терапии гестагенами.

Можно предположить, что выделение этиологического фактора развития эстроген-гестагенного дисбаланса, в частности связанного с функциональной гиперпролактинемией, и включение компонентов, воздействующих на него, в комплексную терапию позволит повысить эффективность лечения и уменьшить частоту рецидивов.

Опыт применения препарата специального экстракта прутняка ВНО 1095 с мягким дофаминергическим действием (Циклодинон) в комплексном лечении недостаточности лютеиновой фазы у женщин с повышенными уровнями индивидуальной перцепции стресса продемонстрировал высокую эффективность такого подхода за счет быстрой нормализации уровней гонадотропных гормонов и функции желтого тела на фоне устранения функциональной гиперпролактинемии [29].

Цель исследования: оценить эффективность комплексной терапии простой неатипической гиперплазии эндометрия с использованием препарата мягкого дофаминергического действия на растительной основе (Циклодинон).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На предварительном этапе было обследовано 180 женщин репродуктивного возраста (25–45 лет) с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными неатипической ГЭ (диагноз верифицирован гистологически). Исследование уровней сывороточного Прл у данного контингента позволило выявить присутствие погранично и умеренно повышенных уровней этого гормона (от 26,6 до 34,3 нг/мл), средний показатель – 27,4±2,8 – у 29,4% пациенток (53 случая). При определении причин гиперпролактинемии установлено наличие микроаденомы гипофиза лишь у одной пациентки. В остальных же случаях гиперпролактинемия носила функциональный характер и была обусловлена повышенными уровнями индивидуальной перцепции стресса, что согласуется с проведенными нами ранее исследованиями и данными литературы. Результаты этого этапа исследования послужили обоснованием для дальнейшего изучения вопроса о роли Прл в развитии ГЭ, в частности о возможности медикаментозного воздействия на этот фактор в процессе лечения и профилактике рецидивов.

Для достижения поставленной цели в исследование было включено 50 пациенток в возрасте от 25 до 45 лет с аномальными маточными кровотечениями и гистологически подтвержденным диагнозом простой железисто-кислотной гиперплазии без атипии на фоне умеренно повышенных уровней Прл (функциональная гиперпролактинемия). Пациентки были рандомизированы (методом таблицы случайных чисел) на 2 группы.

Согласно протоколу, утвержденному приказом МЗ Украины от 31.12.2004 г. № 676, именно гормональная терапия, направленная на супрессию эндометрия, после его удаления и морфологической верификации является основным терапевтическим этапом лечения ГЭ. И именно гестагены – это препараты первого выбора, которые наиболее часто и успешно используют для лечения простой неатипической гиперплазии.

В связи с изложенным выше пациентки основной группы (n=25, средний возраст – 38,5±3,2 года) с целью лечения ГЭ получали гестагены с 5-го по 25-й день менструального цикла, а также препарат Циклодинон 40 капель раствора 1 раз в день на протяжении 6 мес, пациентки группы сравнения (n=25, средний возраст – 37,6±2,8 года) получали монотерапию гестагенами в течение 6 мес. На этапе первичного обследования после установления диагноза ГЭ на основании клинических и ультразвуковых критериев в фолликулярную фазу менструального цикла проводили исследование ФСГ, ЛГ, эстрадиола и Прл, во второй фазе этого же цикла проводили исследование прогестерона и повторно Прл. Для оценки результатов использовали показатели группы здоровых женщин (контрольная группа, n=45, средний возраст – 36,5 года). В следующем цикле проводили забор биопсии эндометрия под контролем гистероскопии, при этом исключали другие возможные причины аномальных маточных кровотечений. В конце 3-го и

6-го месяцев от начала лечения проводили ультразвуковую оценку и биопсию эндометрия, исследование уровней Прл. Через 3 мес после окончания терапии проводили ультразвуковую оценку состояния эндометрия с последующей биопсией по показаниям, исследование уровней ФСГ, ЛГ, Прл, эстрадиола и прогестерона. Кроме того, в дневниках наблюдения пациентки фиксировали явления мастодинии/масталгии, ациклических кровотечений, кровомазаний и побочных явлений на фоне получаемой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К обнаруженным на долечевом этапе особенностям гормонального гомеостаза пациенток с ГЭ относились более низкие по сравнению с группой контроля уровни ФСГ (5,2±1,2 мМЕ/мл и 11,6±1,6 мМЕ/мл соответственно, p<0,05), ЛГ (7,1±1,6 мМЕ/мл и 15,4±3,2 мМЕ/мл соответственно, p<0,05) и эстрадиола (0,14±0,025 против 0,35±0,05 нмоль/л, p<0,05) в фолликулярной фазе цикла (рис. 1, 2). Интересно, что во второй фазе менструального цикла уровни эстрадиола пациенток с гиперплазией были в два раза выше (0,28±0,05 против 0,26±0,1 нмоль/л), чем в первой, в то время, как в группе контроля средний уровень эстрадиола во второй фазе цикла был ниже, чем в первой (рис. 2). Уровни прогестерона в середине второй фазы у женщин с ГЭ были значительно ниже, чем в группе контроля (12,2±2,5 против 30,1±3,6 нмоль/л p<0,05) (рис. 3). Показатели Прл как в первой, так и во второй фазах цикла, у пациенток группы исследования достоверно превышали таковые в группе контроля (см. рис. 2).

Таким образом, состояние гормонального гомеостаза у женщин с ГЭ на фоне функциональной гиперпролактинемии характеризовалось снижением уровней гонадотропных гормонов на этапе селекции и роста доминантного фолликула, относительной гиперэстрогенией и абсолютной гипопрогестеронемией во вторую фазу менструального цикла.

Среднее значение толщины эндометрия при первичном исследовании у женщин с гистологически подтвержденной впоследствии гиперплазией составило 16,8±2,5 мм, по сравнению с показателем здоровых женщин в аналогичный день цикла 10,6±1,8 мм, p<0,05. К качественным признакам диффузного гиперпластического процесса эндометрия относились: неоднородная за счет множественных мелких анэхогенных включений структура, волнистость эхо-изображения линии смыкания переднего и заднего листков эндометрия, наличие множественных цветковых локусов в эндометрии при ЦДК с правильным распределением сосудов в виде «параллельных цветковых полос». Очаговые формы гиперпластических процес-

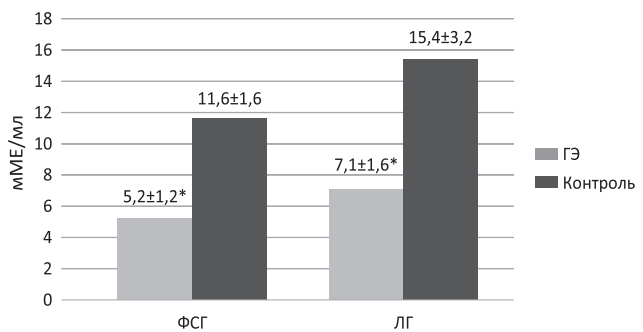


Рис. 1. Средние уровни гонадотропных гормонов в фолликулярную фазу цикла у пациенток с ГЭ и группы контроля (M±m)

Примечание: * – разница достоверна относительно показателя группы контроля, p<0,05.

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

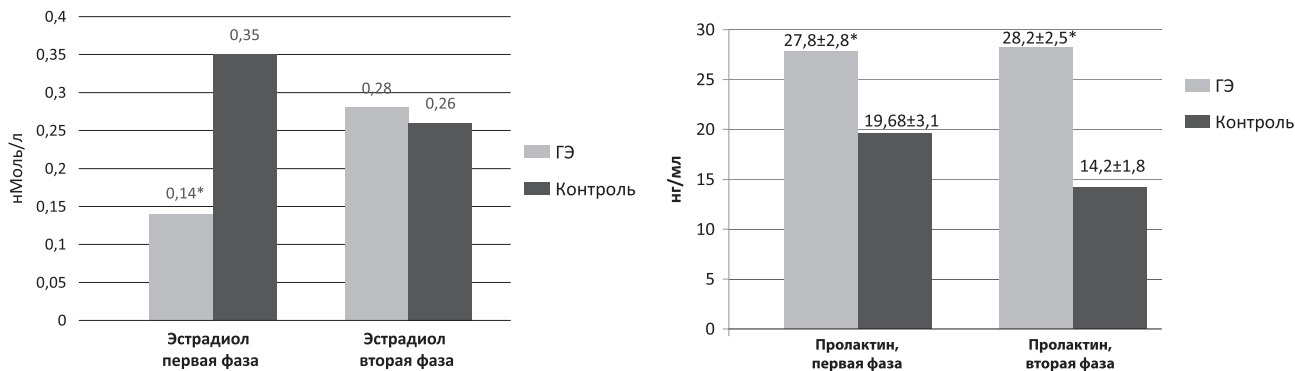


Рис. 2. Средние уровни эстрадиола и пролактина в первую и вторую фазу у пациенток с ГЭ и группы контроля ($M \pm m$)
Примечание: * – разница достоверна относительно показателя группы контроля, $p < 0,05$.

сов характеризовались локальным утолщением эндометрия, неоднородной эхо-структурой и аналогичным описанному выше характером распределения сосудов.

Гистологические изменения эндометрия были представлены активными формами железистой гиперплазии (24%, 12 случаев), вероятнее всего обусловленными эпизодами персистенции фолликула накануне, и так называемыми покоящимися формами железистой гиперплазии (36%, 38 случаев), что соответствует длительному воздействию низких уровней эстрогенов при отсутствии прогестерон-ассоциированных изменений.

Динамика регрессии толщины эндометрия на фоне лечения, представленная на рис. 4, демонстрирует более быстрые темпы изменения этого показателя у пациенток, получавших комплексную терапию. Эти данные согласуются с результатами гистологического исследования образцов эндометрия на фоне и после окончания лечения.

При оценке состояния эндометрия на фоне лечения установлено, что в основной группе уже после 3 мес в 68% случаев (17 пациенток) имели место явления регрессии ГЭ в форме сочетания неактивного состояния желез с выраженной картиной децидуализации стромы; в 24% случаев (6 пациенток) зарегистрировано преобладание секреторных изменений в железах над неактивным их состоянием на фоне децидуальной реакции стромы; лишь в 8% (2 пациентки) в эндометрии сохранялась остаточная пролиферативная активность в форме гипопластического смешанного типа эндометрия (на фоне децидуализации стромы – небольшое количество хаотично расположенных кистозно-расширенных желез правильной и неправильной формы).

В группе сравнения на третьем месяце терапии преобладала гистологическая картина неполной регрессии пролиферативных явлений в форме гиперпластического смешанного эндометрия в 44% случаев (увеличенное количество кистозно-расширенных, хаотично расположенных желез, часто содержащих в просвете секрет), в 36% случаев (9 пациенток) – гипопластического смешанного эндометрия; явления неактивного состояния и секреторных изменений железистого аппарата и выраженной децидуальной реакции стромы описаны в 20% случаев (5 пациенток).

Таким образом, в основной группе процент гистологических заключений констатирующих лишение эндометрием пролиферативной активности, был значительно выше, чем в группе сравнения: 92% по сравнению с 20%, $p < 0,05$.

По окончании курса лечения гистологическая картина в основной группе была представлена преимущественно сочетанием децидуализации стромы в комбинации с неактивным состоянием желез (84%, 21 случай), в 16% случаев имело место атрофическое состояние эндометрия. Явле-

ний персистенции пролиферативных изменений эндометрия в основной группе зарегистрировано не было.

В группе сравнения через 6 мес в 24% случаев (6 пациенток) сохранялись остаточные пролиферативные изменения в форме гипопластического смешанного типа эндометрия, в 76% имела место типичная децидуальная реакция стромы в сочетании с секреторными или атрофическими изменениями желез.

Прогрессирования простой гиперплазии в комплексную или атипическую форму не было отмечено ни в одном случае.

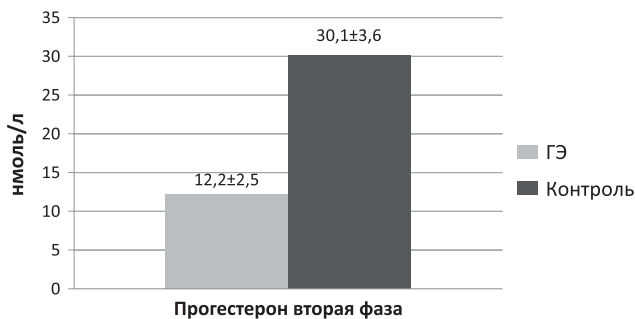


Рис. 3. Средние уровни прогестерона во вторую фазу у пациенток с ГЭ и группы контроля ($M \pm m$)

Примечание: * – разница достоверна относительно показателя группы контроля, $p < 0,05$.

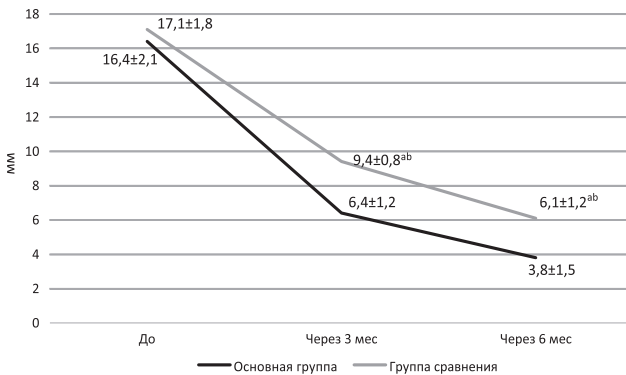


Рис. 4. Динамика изменения толщины эндометрия на фоне лечения в группах исследования ($M \pm m$)

Примечание: a – разница достоверна относительно показателя группы сравнения, $p < 0,05$; b – разница достоверна относительно показателя до лечения, $p < 0,05$.

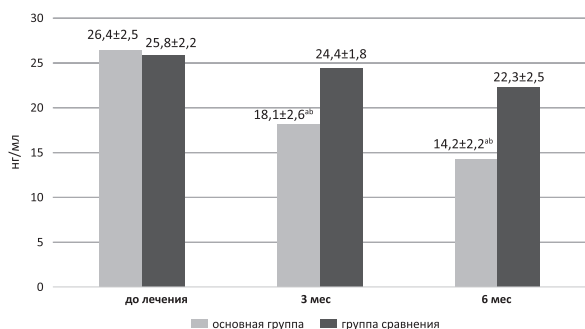


Рис.5. Динамика средних уровней Прл на фоне лечения в группах исследования (M±m)

Примечание: ^a – разница достоверна относительно показателя группы сравнения, $p < 0,05$; ^b – разница достоверна относительно показателя до лечения, $p < 0,05$.

Интересно, что уровни Прл в соответствующие периоды (через 3 и 6 мес от начала лечения) отличались в основной группе (18,1±2,6 нг/мл и 14,2±2,2 нг/мл) и группе сравнения (24,4±1,8 нг/мл и 22,3 нг/мл) соответственно, $p < 0,05$ (рис. 5). Это подтверждает предположение об участии хронически повышенных уровней циркулирующего Прл в развитии и персистенции гиперпролиферативных процессов в эндометрии.

Описанные результаты патоморфологической картины и гормонального статуса на фоне лечения свидетельствуют о более быстрых темпах регрессии гиперпластических изменений эндометрия на фоне комплексной терапии с использованием компонента, нормализующего уровень пролактина.

Переносимость лечения была хорошей в обеих группах, однако в группе сравнения достоверно чаще регистрировались жалобы на мастодирию/масталгию – 44% (11 пациенток) против 16% (4 пациентки), $p < 0,05$ в основной группе. Эти данные еще раз подтверждают результаты наших предыдущих исследований о положительном влиянии фитопрепаратов мягкого дофаминергического действия (Мастодион, Циклодинон) на морфо-функциональное состояние грудных желез [13, 14, 28].

Результаты оценки уровней гонадотропных гормонов и половых стероидов через 3 мес после окончания лечения свидетельствовали о персистенции первоначальных нарушений у пациенток группы сравнения по сравнению с пациентками основной группы. Так, средний уровень прогестерона в период максимальной активности желтого тела у пациенток группы сравнения был достоверно ниже, чем у пациенток основной группы: 9,1±2,4 нмоль/л против 19,4±3,5 нмоль/л (таблица). Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении уровней гонадотропных гормонов в фолликулярной фазе (см. таблицу).

Статистически значимого отличия средних показателей эстрадиола между основной группой и группой сравнения в первой и второй фазах цикла зарегистрировано не было (см. таблицу), что не исключает возможности присутствия относительной гиперэстрогении ввиду упомянутого выше существенного снижения уровня прогестерона.

Очевидно, причиной описанных нарушений были повышенные по сравнению с показателями основной группы уровни Прл. Так, средний уровень Прл у пациенток группы сравнения был достоверно выше, чем в основной группе: 27,4±2,8 нг/мл против 18,1±2,5 нг/мл (см. таблицу).

Кроме того, через 3 мес после окончания терапии 56 % женщин (n=14) группы сравнения отмечали увеличение объема менструальных кровотоков. Сравнение толщины эндометрия по данным трансвагинального УЗИ на 3-й день после окончания менструации показало достоверно большее значение этого показателя у пациенток группы сравнения: 14,1±1,8 против 8,2±1,2 в основной группе ($p < 0,05$), что в сочетании с выявленными гормональными нарушениями позволяет предположить развитие рецидива ГЭ.

ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой вероятности существенной роли функциональной гиперпролактинемии в патогенезе гиперплазии эндометрия, что дает основание рекомендовать определение уровня Прл и его коррекцию у всех пациенток с ГПЭ.

2. Основным механизмом развития ГПЭ на фоне функциональной гиперпролактинемии является нарушение нормального процесса созревания фолликула и овуляции, результатом чего является последовательность событий: недостаточность лютеиновой фазы цикла/персистенция фолликула – относительная/абсолютная гиперэстрогения – хроническая эстрогенная стимуляция эндометрия – гиперплазия эндометрия.

3. Необходимая коррекция гиперпролактинемии в комплексном лечении ГПЭ основывается и на описанных в литературе плейотропных эффектах Прл. Наличие тканевых форм этого гормона предполагают существование дополнительных механизмов его участия в развитии гиперплазии эндометрия, в частности путем воздействия на тканевые факторы роста и внегонадный синтез эстрогенов.

4. Опыт сочетания гестаген-терапии простой неатипической гиперплазии эндометрия с препаратом мягкого дофаминергического действия (Циклодинон) показал целесообразность такого подхода не только в отношении повышения эффективности и переносимости терапии, но и, что не менее важно, в отношении профилактики рецидивов гиперпластических процессов.

Показатели гормонального гомеостаза у пациенток основной группы и группы сравнения через 3 мес после окончания лечения (M±m)

Гормон	Единицы измерения	Основная группа	Группа сравнения
ФСГ (I фаза)	мМЕ/мл	11,2±2,2*	5,2±2,2
ЛГ (I фаза)	мМЕ/мл	16,8±2,6*	9,2±2,8
Прл (I фаза)	нг/мл	16,8±3,2*	25,8±2,6
Прл (II фаза)	нг/мл	18,1±2,5*	27,4±2,8
Эстрадиол (I фаза)	нмоль/л	0,27±0,02	0,24±0,04
Эстрадиол (II фаза)	нмоль/л	0,21±0,02	0,34±0,05
Прогестерон (II фаза)	нмоль/л	19,4±3,5*	9,1±2,4

Примечание: * – разница достоверна относительно показателя группы сравнения, $p < 0,05$.

Роль гиперпролактинемии в патогенезе гиперплазии эндометрия. Чи потрібна корекція?

Т.Ф. Татарчук, Т.М. Тутченко, О.О. Ефіменко

The role of hyperprolactinemia in the pathogenesis of endometrial hyperplasia. Do I need a correction?

T.F. Tatarchuk, T.N. Tutchenko, O.A. Efyomenko

У статті представлені результати вивчення особливостей дисгормональних порушень у жінок пізнього репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією ендометрія на тлі функціональної гіперпролактинемії. Обґрунтована доцільність комплексного підходу до лікування гіперплазії ендометрія у даного контингенту хворих із використанням препарату рослинного походження з м'якою дофамінергічною дією (Циклодинон).

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, пролактин, функціональна гіперпролактинемія, недостатність лютеїнової фази, гіперестрогенемія.

The paper describes the results of the research of hormonal changes in women of late reproductive age with nonatypical endometrial hyperplasia combined with functional hyperprolactinemia. The rationale of complex approach to the treatment of such patients with the use of herbal dopaminergic medication Cyclodinin is substantiated.

Key words: endometrial hyperplasia, prolactin, functional hyperprolactinemia, luteal phase defect, hyperestrogenemia.

Сведения об авторах

Татарчук Татьяна Феофановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 279-21-56

Тутченко Татьяна Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Ефименко Ольга Алексеевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. New concepts in prolactin biology / S. Bernichtein, Ph. Touraine, V. Goffin // Journal of Endocrinology. – 2010. – Vol. 206. – P. 1–11.
2. Egli M. Prolactin secretion patterns: basic mechanisms and clinical implications for reproduction / M. Egli, B. Leeners, T.H.C. Kruger // Reproduction. – 2010. – Vol. 140. – P. 643–654.
3. Clapp C., Thebault S., Qeziorski M.C. / Peptide hormone regulation of angiogenesis, Physiol Rev 89. – 2009. – P. 1177–1215.
4. Архипкина Т.Л. Роль пролактина в формировании нарушений углеводного обмена у больных с синдромом поликистозных яичников / Т.Л. Ахипкина, Л.П. Любимова, Е.И. Каленик // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 1. – С. 38–44.
5. Grattan D.R. Prolactin: A pleiotropic neuroendocrine hormone / D.R. Grattan, I.C. Kokay // Journal of Neuroendocrinology. – 2008. – Vol. 20. – P. 752–763.
6. Татарчук Т.Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии / Т.Ф. Татарчук, С.В. Гуньков, О.А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 44.
7. Bole-Feysot C. Prolactin and its receptor, actions, signal transduction pathways and phenotypes, observed in PRL receptor knockout mice // Endoc Rev. – 1998. – Vol. 19. – P. 225.
8. Ben Jonathan N. What can we learn from rodents about prolactin in humans? / Jonathan N., Ben C.R. Lapensee, E.W. Lapensee // Endocrine Reviews 29. – 2008. – P. 1–41.
9. Prolactin is an autocrine or paracrine growth factor for human myometrial and leiomyoma cells / Nowak R.A., Mora S., Diehl T. [et al.] // Gynecol Obstet Invest. – 1999. – Vol. 48. – P. 127–132.
10. Bernichtein S. New concepts in prolactin biology / S. Bernichtein, P. Touraine, V. Goffin // Journal of Endocrinology. – 2010. – Vol. 206. – P. 1–11.
11. Stattin P. Plasma prolactin and prostate cancer risk: a prospective study / P. Stattin, S. Rinaldi, U.H. Stenman [et al.] // International Journal of Cancer. – 2001. – Vol. 92. – P. 463–465.
12. U.B. Kaiser, J. Clin Invest. 2012;122 (10); 3467–3468 U.B. Kaiser, J. Clin Invest. 2012;122 (10); 3467–3468.
13. V. Levina Biological Significance of Prolactin in Gynecologic Cancers / V. Levina, B. Nolen, YunYun Su, A. Godwin, D. Fishman, J. Liu // Cancer Res. – 2009. – 69: (12).
14. Goffin V., Struman I., Mainfroid V. et al. 1994 Evidence for a second receptor binding site on human prolactin / V. Goffin, I. Struman, V. Mainfroid [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 1994. – P. 32598–32606.
15. Baban R.S. Prolactin receptors in uterine leiomyomas / R.S. Baban, S.T. Al-Zuheiri, Y.Y. Farid // Saudi Med J. – 2008. – Vol. 29, № 11. – P. 1593–1596.
16. Gellersen B. Nonpituitary human prolactin gene transcription is independent of Pit-1 and differentially controlled in lymphocytes and in endometrial stroma / B. Gellersen, R. Kempf, R. Telgmann, G.E. Di. Mattia // Molecular Endocrinology. – 1994. – Vol. 8. – P. 356–373.
17. Physicochemical characterization and functional activity of fibroid prolactin produced in cell culture / J. Chapatit, D.H. Riddick, L.M. Betz [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 158, № 4. – P. 846–853.
18. Production of prolactin by smooth muscle cells cultured from human uterine fibroid tumors / R.A. Nowak, M.S. Rein, L.J. Heffen [et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – Vol. 76, № 5. – P. 1308–1313.
19. Prolactin production from proliferative phase leiomyoma / D.C. Daly, C.A. Walters, J.C. Prior [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1984. – Vol. 148, № 8. – P. 1059–1063.
20. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria / D. Dixon, G.P. Flake, A.B. Moore [et al.] // Virchows Arch. – 2002. – Vol. 441, № 1. – P. 53–62.
21. Physicochemical characterization and functional activity of fibroid prolactin produced in cell culture / J. Chapatit, D.H. Riddick, L.M. Betz [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 158, № 4. – P. 846–853.
22. Prolactin production from proliferative phase leiomyoma / D.C. Daly, C.A. Walters, J.C. Prior [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1984. – Vol. 148, № 8. – P. 1059–1063.
23. Prolactin is an Autocrine or Paracrine Growth Factor for Human Myometrial and Leiomyoma Cells / Nowak R.A., Mora S., Diehl T., Rhoades A.R., Stewart E.A. // Gynecol Obstet Invest. – 1999. – Vol. 48. – P. 127–132.
24. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е.М. Вихляева. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.
25. Melli M.S., Comparison of the effect of gonadotropin-releasing hormone analog (Diphereline) and Cabergoline (Dostinex) treatment on uterine myoma regression / M.S. Melli, L. Farzadi, E.I.O.S. Madarek // Saudi Med J. – 2007. – Vol. 28 (3). – P. 445–450.
26. Sabry M. Innovative Oral Treatments of Uterine Leiomyoma / M. Sabry, A. Al-Hendy // Obstetrics and Gynecology International. – Vol. 2012. – P. 1–10.
27. Comparison of the effect of gonadotropin-releasing hormone agonist and dopamine receptor agonist on uterine myoma growth. Histologic, sonographic, and intra-operative changes / M. Sayyah-Melli, S. Tehrani-Gadim, A. Dastranj-Tabrizi [et al.] // Saudi Medical Journal. – 2009. – Vol. 30, № 8. – P. 1024–1033.
28. Фахрутдинова Э.Х. Репродуктивное здоровье женщин после консервативной миомэктомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – С. 20–27.
29. Торчинов А.М. Исследование гормонального профиля у больных после гинекологических операций / А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, Ю.В. Боклагова // Акушерство и гинекология: Научно-практический журнал. – 2012. – № 1. – С. 80–87.
30. Отдаленные результаты восстановления репродуктивного здоровья женщин после консервативной миомэктомии / Пиддубный М.И., Хасханова Л.Х., Духин А.О. [и соавт.] // Вестник российского университета дружбы народов. – М., 2002. – № 1. – С. 125–128.
31. Бурдина И.И. Возможности фитотерапии в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22). – С. 131–133.
32. Косей Н.В. Фитотерапия в лечении дисгормональных доброкачественных заболеваний молочной железы у женщин с лейомиомой матки / Н.В. Косей // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 4. – С. 171–173.

Статья поступила в редакцию 15.11.2013