

УДК 618.17+618.176.616 – 08. 615

© Н. А. Щербина, Абузайд С. Самар, И. Ю. Кузьмина, 2011.

ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ И ЭНДОКРИННЫМ БЕСПЛОДИЕМ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

Н. А. Щербина, Абузайд С. Самар, И. Ю. Кузьмина*Кафедра акушерства и гинекологии №1 (и. о. зав. кафедрой – проф. Н. А. Щербина), Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков.*

ASSESSMENT OF THE HORMONAL STATUS AT PATIENTS WITH HIPERPROLACTINEMIA AND ENDOCRINE INFERTILITY ON A BACKGROUND OF SPENT THERAPY

N. A. Scherbina, Abuzaid S. Samar, I. U. Kuzmina

SUMMARY

The transmit of the hormonal status at patient with hiperprolactinemia and endocrine infertility on a background of treatment by agonists of Dofaminum and preparation of immunobiological action Criocell-criocord. Is shown, that after combined application Dostinex and preparation Criocell-criocord. there is more quickly normalization of the hormonal status at the women with hiperprolactinemia, and also the effect after the therapy is kept on longer time.

ОЦІНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ ТА ЕНДОКРИННИМ БЕЗПЛІДДЯМ НА ФОНІ ПРОВЕДЕНОЇ ТЕРАПІЇ

М. О. Щербіна, Абузайд С. Самар, І. Ю. Кузьміна

РЕЗЮМЕ

Проведено визначення гормонального статусу в пацієнток з гіперпролактинемією та ендокринною безплідністю на тлі лікування агоністами дофаміну й препарату імуніо-біологічної дії Кріоцелл-кріокорд. Показано, що після сполученого застосування Достінексу й препарату Кріоцелл-кріокорд відбувається більш швидка нормалізація гормонального статусу в жінок з гіперпролактинемією, а також ефект після проведеної терапії зберігається на більш тривалий час.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, эндокринное бесплодие, терапия.

Гиперпролактинемия (ГП) – патологический синдром, приводящий к нарушениям гормональной регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, изменениям менструального цикла, овуляции, липидного спектра крови, появлению галактореи и является одной из причин развития эндокринного бесплодия [2, 4].

Для нормализации функции гипофиза и снижения уровня пролактина в организме женщины применяются агонисты дофамина (Бромокриптин, Квинаголид и Каберголин).

В последнее время для улучшения результатов лечения эндокринных нарушений используют препараты иммунобиологического действия, в частности Криоцелл-криокорд [1]. Достоинством препарата является то, что он нормализует эндокринный и неврологический статусы, стимулирует иммунные процессы и гемопоэз в организме. Содержит интерлейкины, интерфероны, биологически активные амины, гормоны, микроэлементы, которые присутствуют в физиологических концентрациях, необходимых для восстановления гормональной, иммунной, кровяной, нервной и эндокринной систем. Препар

ат нетоксичный, не имеет побочных эффектов и хорошо переносится пациентами, разрешен к применению МЗ Украины, представляет собой замороженную при температуре минус 196°С сыворотку кордовой крови человека (Сертификат про государственную регистрацию МЗ Украины № 604 / 06 300200000 от 04.07. 2006).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 72 женщин с ГП, из которых 32 пациентки с опухолевой формой заболевания составили 1 группу наблюдений и 40 больных, с не опухолевой формой ГП, вошли во 2- группу. Группа контроля состояла из 25 здоровых женщин.

На основании проведенных экспериментальных исследований на животных, у которых была искусственно воспроизведена клиника ГП, нами впервые доказана способность препарата Криоцелл-криокорд стимулировать выработку гонадотропных и других гормонов, активизировать созревание фолликулов и овуляцию, нормализовать работу гипоталамо-гипофизарной системы и уровня пролактина.

Для выяснения функционального состояния гипофиза у пациенток с различными формами ГП (опу-

холевой и неопухолевой), а также оценки эффективности лечения, 1-я и 2-я клинические группы в зависимости от вида проводимой терапии были разделены на две подгруппы.

1-я группа была равномерно разделена на две подгруппы по 16 женщин в каждой. В 1-а подгруппе больные получали Каберголин (Достинекс), и во 1-б – совместно Достинекс с препаратом Кριοцелл-криокорд. Во 2-а подгруппе (15 женщин) больные получали Достинекс (Каберголин), и во 2-б (25 женщин) – совместно Достинекс с препаратом Кριοцелл-криокорд.

Достинекс назначался в дозе от 0,125 до 2,0 мг/нед., в зависимости от уровня пролактина (ПРЛ), 2 приема в неделю. Кριοцелл-криокорд применялся на фоне терапии Достинексом (больным 1-б и 2-б подгруппам) по следующей методике: внутримышечное или подкожное введения препарата дозой 1,8 мл с интервалом в 2-3 сутки. Курс лечения составлял 5 инъекций. Повторные курсы проводили с месячным перерывом. Длительность курса терапии составила 6 мес., курс последующего наблюдения – также 6 мес. Дозы подбирали индивидуально в соответствии с ежемесячными показателями уровня ПРЛ. Оценка эффективности лечения ГП основывалась на нормализации лабораторных показателей уровня пролактина и клинических параметров – восстановление регулярности менструального цикла, овуляций, наступление беременности, прекращение галактореи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведено изучение состояния гормонального статуса у женщин основной группы в динамике проводимой терапии препаратами Достинекс и в сочетании с Кριοцелл-криокорд. Данные гормонального статуса приведены в таблице 1.

На фоне проведенной терапии было отмечено снижение уровня ПРЛ более чем в 1,5-2 раза. Снижение уровня ПРЛ отмечено у 100% и его нормализация – у 94,4% больных. Уже через месяц после лечения уровень гормонов в 1-б и 2-б подгруппах восстанавливался практически до уровня показателей контрольной группы пациенток.

Динамика изменения гормонального статуса в течение 6 месяцев после проводимой терапии Достинексом и препаратом Кριοцелл-криокорд представлена в таблице 2.

Согласно представленным данным, у подавляющего большинства больных применение Достинекса приводило к достоверному увеличению уровней ЛГ, Е2 и П, что может косвенно свидетельствовать о снятии блокирующего влияния ПРЛ на секрецию гонадотропина и восстановление функции яичников. Так, через 6 месяцев лечения средний уровень ЛГ составил $7,7 \pm 0,9$ МЕ/л ($p < 0,01$). Однако оптимальные значения уровней ЛГ, Е2 и П были отмечены у пациенток 1-б и 2-б подгрупп, принимавших сочетанную терапию Достинексом и препаратом Кριοцелл-криокорд.

Таблица 1

Средние показатели гормонального статуса у пациенток с эндокринным бесплодием и ГП через 1 месяц после проводимой терапии ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=25)	1 группа (n=32)		2-я группа (n=40)	
		Подгруппы			
		1-а (n=16)	1-б (n=16)	2-а (n=15)	2-б (n=25)
ПРЛ (мМЕ/л)	511,0±34,8	945,4±23,6***	678,6±18,5*	839,1±11,4**	538,2±24,8*
ЛГ (МЕ/л)	2,2±0,2	3,7±0,6*	2,7±0,9	6,4±0,8**	2,3±0,4
ФСГ (МЕ/л)	6,0±0,4	5,9±0,5	5,9±1,5	2,0±0,4*	6,2±0,5
ТТГ (мМЕ/л)	2,20±0,09	2,00±0,20	2,20±0,30	1,60±0,08	2,10±0,10
Т3 (нмоль/л)	1,50±0,05	1,50±0,50	1,80±0,20	1,05±0,60	1,50±0,10
Т4 (нмоль/л)	116,0±4,8	104,8±3,0	112,0±10,7	137,9±45,8*	118,0±6,6
Е2 (пмоль/л)	122,00±10,60	103,60±16,90	104,70±19,84	99,70±0,20*	116,00±11,40
Т (нмоль/л)	2,1±0,2	1,3±0,1	1,4±0,1	5,6±0,6*	2,4±0,5
П (нмоль/л)	17,90±0,03	1,90±0,30	1,50±0,20	2,60±0,50*	1,70±0,10

Примечание: – статистически значимая разница от исходных показателей контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Таблица 2

Средние показатели гормонального статуса у пациенток с эндокринным бесплодием и ГП через 6 месяцев проводимой терапии ($M \pm m$)

Показатели	1 группа (n=32)		2-я группа (n=40)	
	Подгруппы			
	1-а (n=16)	1-б (n=16)	2-а (n=15)	2-б (n=25)
ПРЛ (мМЕ/л)	639,4±22,5	573,1±13,4	626,5±13,9	445,5±20,3
ЛГ (МЕ/л)	7,70±0,90**	6,90±0,04	7,40±0,01	7,30±0,08
ФСГ (МЕ/л)	5,7±0,4	5,5±0,4	4,8±0,1*	6,0±0,4
ТТГ (мМЕ/л)	2,30±0,05	2,60±0,02	1,90±0,05	2,50±0,06
Т3 (нмоль/л)	1,40±0,05	1,60±0,02	1,50±0,04	1,10±0,01
Т4 (нмоль/л)	107,8±11,0	118,0±12,1	127,4±15,9*	111,0±7,9
Е2 (пмоль/л)	105,70±12,80	229,00±20,40	95,70±13,20*	129,60±13,10**
Т (нмоль/л)	1,4±0,1	1,7±0,1	4,9±0,6*	3,8±0,5
П (нмоль/л)	2,90±0,10	17,30±6,30***	2,70±0,40*	17,90±0,20**

Примечание: – статистически значимая разница от исходных показателей 1 и 2 группы через 6 месяцев после лечения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Уровень Е2 через 6 месяцев лечения у пациенток 1-б подгруппы повысился с $104,70 \pm 19,80$ до $229,00 \pm 20,40$ пмоль/л ($p < 0,01$) и с $116,00 \pm 11,40$ до $129,6 \pm 13,1$ ($p < 0,01$) – во 2-б подгруппе (табл. 1 и 2). Через 6 месяцев лечения было определено повышение среднего уровня П в 1-б подгруппе – с $1,50 \pm 0,20$ до $17,30 \pm 6,30$ нмоль/л ($p < 0,01$) и с $1,70 \pm 0,10$ до $17,90 \pm 0,20$ – во 2-б подгруппе ($p < 0,01$). Если до лечения концентрация П у всех пациенток с пролактиномами гипофиза соответствовала базальному уровню, то к концу курса лечения значения концентрации П, характерные для овуляторного цикла, были определены у 76,0% пациенток ($p < 0,05$).

Достоверного изменения уровней тиреоидных гормонов на фоне лечения Достинексом и препаратом Кριοцелл-криокорд во всех подгруппах не обнаружено.

Оценка эффективности лечения ГП основывалась на нормализации лабораторных показателей уровня пролактина и клинических параметров – восстановление регулярности менструального цикла, овуляций, наступление беременности, прекращение галактореи. Применение препаратов Достинекс и Кριοцелл-криокорд отдельно и в сочетаниях выявили хороший клинический эффект как через месяц, так спустя 6 месяцев проводимой терапии, однако, при применении этих препаратов в сочетании (пациентки 1-б и 2-б подгрупп) эффективность проводимой терапии была достоверно более выражена ($p < 0,01$).

Терапия агонистами дофамина у пациенток с ГП считают обязательным этапом на пути к достижению беременности, однако, необходимо в таких слу-

чаях назначать препараты, стимулирующие индукцию овуляции с помощью вводимых гонадотропных препаратов, обеспечивающих фолликулогенез в яичниках и процессы овуляции. Для этих целей мы использовали в комплексной терапии с Достинексом препарат иммуно-биологического действия Кριοцелл-криокорд.

Данные гормонального обследования пациенток с ГП совпадают с результатами других авторов [3] и свидетельствуют как о снижении гонадотропной функции гипофиза, так и о гипофункции яичников, особенно у пациенток с опухолевым генезом ГП.

По результатам наших исследований, можно предположить, что эффект терапии Достинексом является не ингибированием синтеза гормонов яичника и гипофиза, а морфофункциональным подавлением гормонсинтезирующих структур. Использование препарата из кордовой крови Кριοцелл-криокорд изменило гормональную картину, в первую очередь, значительно активировав гормонопродукцию в яичниках, менее существенным образом – продукцию ФСГ и ЛГ в аденогипофизе. Потребность в гипофизарной регуляции через половые гормоны значительно уменьшилась, поэтому уровень гиперпролактинемии снизился.

Таким образом, данные гормонального обследования пациенток с ГП свидетельствуют о снижении гонадотропной функции гипофиза и о гипофункции яичников. Применение препарата Достинекс отдельно и в сочетании с Кριοцелл-криокорд выявили хороший клинический эффект как через месяц, так спустя 6 месяцев проводимой терапии, однако, при применении этих препаратов в

сочетании (пациентки 1-б и 2-б подгрупп) эффективность проводимой терапии была достоверно более выражена ($p < 0,01$) и эффект от проводимой терапии сохранялся в течение всего периода наблюдения (12 мес.).

ВЫВОДЫ

Исследование сравнительной эффективности и переносимости агониста дофамина препарата Кριοцелл-криокорд показало высокую эффективность при изолированном и совместном их применении, однако, более стойкий и пролонгированный клинический эффект наблюдался при сочетании этих препаратов. Учитывая высокую клиническую эффективность в восстановлении нарушенной репродуктивной системы, отсутствие противопоказаний к наступлению беременности в ходе терапии, а также накопленный опыт, препаратами выбора при лечении бесплодия у пациенток с ГП следует считать Достинекс и Кριοцелл-криокорд в совместном применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грищенко В. И. Нормализация овуляции и структуры эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием на фоне гиперпролактинемии под воздействием различных методов терапии / Грищенко В. И., Самар А. С., Кузьмина И. Ю. // Зб. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 496–500.
2. Дзеранова Л. К. Синдром гиперпролактинемии, успехи медикаментозной терапии / Дзеранова Л. К. // Нейроэндокринология. – Ярославль, 1999. – С. 201–240.
3. Иловайская И. А. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции / И. А. Иловайская, Е. И. Марова // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 42–45.
4. Овсянникова Т. В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин : дис. ... доктора мед. наук : 14.01.01 / Тамара Викторовна Овсянникова. – М., 1990. – 316 с.