

Яворская С.Д., Фадеева Н.И.

*Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул*

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С СИНДРОМОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ. ПРОГНОЗ НА БУДУЩЕЕ

Под наблюдением в течение 2-17 лет после родов находились 92 пациентки, в анамнезе у которых было бесплодие и гиперпролактинемия. Подгруппа 1 – 49 пациенток (53,3 %) с гиперпролактинемией (ГПРЛ) опухолевого генеза, подгруппа 2 – 43 пациентки (46,7 %) с ГПРЛ неопухолевого генеза. Рецидив ГПРЛ установлен в 63 % случаев, в 1,7 раз чаще у пациенток с опухолевым генезом ГПРЛ. Вне зависимости от генеза гиперпролактинемии, у всех пациенток после родов отмечено усугубление эндокринной дисфункции, рост частоты гипофункции щитовидной железы и метаболи-

ческого синдрома. Вторичное бесплодие имело место в 69 % случаев, в 2 раза чаще у пациенток с опухолевым генезом ГПРЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бесплодие; гиперпролактинемия; роды; рецидив; аденома гипофиза.

Yavorskaya S.D., Fadeeva N.I.

The Altay state medical university, Barnaul, Russia.

LATE RESULTS OF INFERTILITY TREATMENT ASSOCIATED WITH HYPERPROLACTINAEMIA SYNDROME. OUTLOOK FOR THE FUTURE

Under supervision during 2-17 years after the labor there were 92 patients, who had infertility and hyperprolactinaemia (HPRL) in the anamnesis. Subgroup No 1 – 49 patients (53,3 %) with a HPRL of tumoral genesis, subgroup No 2 – 43 patients (46,7 %) with a HPRL of non-tumoral genesis. Recurrence of HPRL is defined in 63 % of cases, 1,7 times more often at patients with a tumoral genesis of hyperprolactinaemia. Regardless of a hyperprolactinaemia genesis, aggravation of endocrine dysfunction, frequency increasing of a thyroid gland hypofunction and a metabolic syndrome are noted at all patients after the labor. Secondary infertility takes place in 69 % of cases, twice more often at patients with a tumoral genesis of HPRL.

KEY WORDS: infertility; hyperprolactinaemia; labor; recurrence; hypophys adenoma.

Синдром гиперпролактинемии (ГПРЛ) – это сочетание гиперпролактинемии и нарушений менструального цикла, бесплодия, галактореи у женщин, снижение либидо и потенции у мужчин [1]. Современная медикаментозная терапия агонистами дофамина, направленная на восстановление нормальной концентрации биологически активного пролактина, при наличии пролактиномы – уменьшение массы опухоли, восстановление овуляторных менструальных циклов и фертильности пациентов высокоэффективна. Состояния нормопролактинемии удается достигнуть в 95-98 % случаев, восстановить фертильность – в 63-80 % [1, 2].

Имеются данные, что у части больных беременность и роды можно рассматривать в качестве фактора, способствующего наступлению клинической ремиссии заболевания [3, 4]. В то же время, другие исследователи считают, что после окончания лечения, беременности и родов рецидив заболевания наблюдается в 40-60 % случаев у пациентов с опухолевым генезом гиперпролактинемии и в 10-12 % случаев при гиперпролактинемии неопухолевого генеза [5]. По данным Ребекевщи В.Г (2011), рецидив ГПРЛ даже после хирургического лечения пролактином возможен в 15,4 % [6]. Таким образом, на сегодняшний день вопросы, касающиеся рецидива синдрома гиперпролактинемии, прогнозирования течения заболевания, в том числе и после благополучного лечения бесплодия, беременности и родов, у пациенток с ГПРЛ остаются спорными и малоизученными. Все вышеизложенное и послужило основанием для проведения данного научного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением в течение от 2 до 17 лет (в среднем $5,6 \pm 0,5$ лет) после благополучного завершения беременности, наступившей вследствие лечения бесплодия, ассоциированного с гиперпролактинемией, находились 92 пациентки в возрасте от 22

до 52 лет (средний возраст $32,5 \pm 0,8$ лет). В зависимости от генеза ГПРЛ, все пациентки были разделены на 2 подгруппы. Подгруппу 1 составили 49 пациенток (53,3 %) с опухолевым генезом ГПРЛ, подгруппу 2 – 43 пациентки (46,7 %) с неопухолевым генезом ГПРЛ.

Генез ГПРЛ определен до беременности и родов методом МРТ головного мозга. После родов все пациентки состояли на мониторинговом контроле. После окончания лактации и/или при появлении жалоб им повторно проведена МРТ головного мозга с напряженностью магнитного поля 0,5 Тесла, по показанию с контрастным усилением препаратом «Магневист» 10,0 внутривенно.

Определение уровней общего пролактина, ФСГ, ЛГ, ТТГ, T_4 св., ДГЭАС, тестостерона проведено методом ELISA с помощью лабораторной системы Мультискан Мэйджик. В качестве материала для гормональных исследований использовалась сыворотка крови. Забор крови осуществлялся из локтевой вены, натощак, с 8 до 10 утра на 5-8-й день спонтанного менструального цикла, при аменореи – в любой день. УЗИ гениталий, молочных желез, щитовидной железы проводилось с использованием стандартных ультразвуковых датчиков 3,5 МГц и 3,5-7-10 МГц.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена на персональном компьютере в программе Statistica 6,0. Нормальность распределения признаков оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Для представления данных, распределенных по нормальному закону, были использованы следующие показатели: среднее значение, стандартная ошибка среднего значения. Также рассчитывались 95% доверительные интервалы анализируемых показателей ($M \pm m$). Сравнительный анализ независимых групп больных проводился с использованием t-критерия Стьюдента для количественных признаков с нормальным распределением. В случае, когда распределение признака не соответствовало закону нормального распределения, сравнительный анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики. Для оценки количественных признаков в 2-х независимых группах использовали U-критерий Манна-Уитни. Значения качественных признаков определены с помощью критерия χ^2 либо χ^2 с поправкой Йетса для таблиц сопряженности признаков 2×2 . Ста-

Корреспонденцию адресовать:

ЯВОРСКАЯ Светлана Дмитриевна,
656015, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 81, кв. 3.
Тел.: 8 (3852) 61-89-81; +7-962-792-79-42.
E-mail: L2001@bk.ru

статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До беременности и родов большинство пациенток двух подгрупп страдали первичным бесплодием (67,3-58,1 %; $p = 0,4$). Нарушения менструальной функции в виде гипоменструального синдрома имели 46 пациенток (93,8 %) с гиперпролактинемией опухолевого генеза и 26 женщин (60,5 %) с гиперпролактинемией неопухолевого генеза ($p = 0,0001$): вторичная аменорея в сравниваемых подгруппах составила 32,6 % и 2,33 % ($p = 0,0005$), опсоменорея – 61,2 % и 58,1 % ($p = 0,7$), соответственно. У каждой третьей пациентки из первой (15 чел. – 32,6 %) и второй (10 чел. – 38,4 %) подгрупп нарушения менструальной функции были с возраста менархе ($p = 0,4$).

У пациенток двух подгрупп уже до беременности и родов была высокая частота экстрагенитальных заболеваний, особенно со стороны эндокринной системы. Дополнительные, кроме ГПРЛ, гормональные нарушения, которые могли быть причиной ановуляции и инфертильности, были выявлены у каждой второй пациентки 1-й подгруппы (42,8 %) и у каждой четвертой пациентки 2-й подгруппы (27,9 %; $p = 0,2$). Гипофункция щитовидной железы выявлена в 35,8 % случаев, в 2 раза чаще у пациенток с опухолевым генезом ГПРЛ (20,4 % против 9,3 %; $p = 0,2$); гиперандрогения – в 10,8 % (10,2 % против 11,6 %; $p = 0,9$); ожирение – в 15,2 % (16,3 % против 13,9 %; $p = 0,9$). Гинекологические заболевания, которые тоже явились одной из причин инфертильности этих пациенток, были в анамнезе каждой второй женщины с ГПРЛ – 48 женщин (52,1 %); значимо чаще у пациенток с гиперпролактинемией неопухолевого генеза (42,8 % против 69,8 %; $p = 0,01$). Среди пациенток с ГПРЛ, пациенток с воспалительными заболеваниями матки и ее придатков было в 4 раза больше во второй подгруппе, с неопухолевым генезом ГПРЛ (12,2 % против 48,8 %; $p = 0,0001$). У пациенток с опухолевым генезом ГПРЛ наиболее значимой патологией, но не влияющей непосредственно на репродукцию, была высокая частота доброкачественных заболеваний молочной железы (ФКБ) (20,4 % против 4,7 %; $p = 0,02$). Другие гормонозависимые заболевания у пациенток в подгруппах встречались практически с одинаковой частотой: эндометриоз был толь-

ко у 1 пациентки (2,3 %) 2-й подгруппы, миома матки – у 2 пациенток, по одной (2 % против 2,3 %) в каждой подгруппе. Еще у 4 пациенток (9,3 %) с ГПРЛ периферического генеза был поставлен диагноз СПКЯ.

Для коррекции ГПРЛ все пациентки получали агонисты дофамина, проводились медикаментозная и хирургическая коррекции дополнительных причин ановуляции и инфертильности. Наступившая на фоне лечения беременность у всех 92 пациенток закончилась родами. Срочные роды имели место в 93,4 % случаев, несколько чаще у пациенток 2-й подгруппы (87,8 % против 95,3 %; $p = 0,1$). Каждая третья пациентка, вне зависимости от генеза ГПРЛ, была родоразрешена оперативным путем (34,7 % против 39,5 %; $p = 0,6$).

У большинства пациенток лактация была не нарушена, и кормление грудью продолжалось от 6 месяцев до 2-х лет. Гипогалактия имела место в 15,2 % случаев, в 2,7 раза чаще у пациенток с ГПРЛ неопухолевого генеза (6,1 % против 16,3 %; $p = 0,2$). Средняя длительность грудного вскармливания составила $9,1 \pm 0,5$ месяцев у пациенток с опухолевым генезом ГПРЛ и $9,3 \pm 0,6$ месяцев у пациенток с неопухолевым ($p = 0,8$).

После родов и периода лактации (3 пациентки с аденомами гипофиза на фоне лактации) жалоб не было только у 14 пациенток (15,2 %). Уже в первые 6 месяцев после родов, на фоне лактации, жалобы на головные боли появились у 3-х пациенток с опухолевым генезом ГПРЛ (6,1 % против 0 %; $p = 0,01$). В последующем жалобы общего характера появились у 46 пациенток (48,9 %), значимо чаще при опухолевом генезе ГПРЛ. Так, головные боли (77,6 % против 16,3 %; $p = 0,00001$) и/или депрессивный синдром (42,8 % против 9,3 %; $p = 0,0007$) у них присутствовали в 4,6 раза чаще, чем у пациенток с неопухолевым генезом ГПРЛ. Менструальная функция не восстановилась у 64 пациенток (69,7 %). Гипоменструальный синдром значимо чаще присутствовал у пациенток с опухолевым генезом ГПРЛ (83,6 % против 53,5 %; $p = 0,003$). Причем, у 5 пациенток после родов выраженность гипоменструального синдрома прогрессировала. В обеих подгруппах после родов увеличилось количество пациенток с аменорей: 1-я подгруппа – 18 (43,9 %), 2-я подгруппа – 3 (13 %). Сохраняющаяся галакторея была установлена у 42 пациенток (85,7 %) с опухолевым генезом ГПРЛ и у 22 (51,1 %) с неопухолевым ($p = 0,0008$).

Сведения об авторах:

ЯВОРСКАЯ Светлана Дмитриевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России, г. Барнаул, Россия. E-mail: L2001@bk.ru

ФАДЕЕВА Наталья Ильинична, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России, г. Барнаул, Россия. E-mail: nat2fad@hotmail.com

Information about authors:

YAVORSKAYA Svetlana Dmitrievna, candidate of medical sciences, assistante, the chair of obstetrics and gynecology N 1, Altay State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: L2001@bk.ru

FADEEVA Natalia Iljichna, doctor of medical sciences, professor, head of the chair of obstetrics and gynecology N 1, Altay State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: nat2fad@hotmail.com

Жалоб не предъявляли только 14 пациенток (15,2 %), здоровыми и счастливыми чувствовали себя в 4,2 раза чаще пациентки с неопухолевым генезом ГПРЛ (6,1 % против 25,6 %; $p = 0,02$).

При оценке гормонального фона установлен рецидив гиперпролактинемии у 58 пациенток (63 %), значимо чаще при опухолевом генезе ГПРЛ (77,6 % против 46,5 %; $p = 0,004$) (табл.). Увеличилось количество пациенток, имеющих сочетанную эндокринную патологию. Так, в подгруппе с опухолевым генезом ГПРЛ пациенток, имеющих субклинический гипотиреоз, стало в 1,5 раза больше, гиперандрогению (ГА) — в 1,4 раза больше, а метаболический синдром — в 2,8 раза чаще, чем до беременности и родов. В подгруппе пациенток с неопухолевым генезом и ГПРЛ также выявлено увеличение частоты эндокринных расстройств: гипотиреоза — в 2,2 раза, гиперандрогении — в 1,6 раза, ожирения — в 1,8 раза.

Иметь новую беременность желали 58 пациенток, но самостоятельно она наступила только у 18 (31 %), в 2 раза чаще у пациенток с неопухолевым генезом ГПРЛ: 1-я подгруппа — у 6 из 29 желавших (20,7 %), 2-я подгруппа — у 12 из 29 (41,4 %); $p = 0,0001$.

Таким образом, благополучное завершение индуцированной беременности у пациенток с гиперпро-

Таблица
Частота и структура эндокринных расстройств у пациенток с ГПРЛ до и после родов, абс. (%)

Нозология	Общая группа (n = 92)		Опухолевый генез (n = 49)		Неопухолевый генез (n = 43)	
	До	После	До	После	До	После
ГПРЛ	92 (100)	58 (63,0)***	49 (100)	38 (77,6)***	43 (100)	20 (46,5)***
Гипотиреоз	14 (15,2)	24 (26,1)*	10 (20,4)	15 (30,6)	4 (9,3)	9 (20,9)
ГА	10 (10,9)	15 (16,3)	5 (10,2)	7 (14,3)	5 (11,6)	8 (18,6)
ИМТ > 25,5	14 (15,2)	33 (35,9)***	8 (16,3)	22 (44,9)**	6 (13,9)	11 (25,6)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

лактинемией далеко не всегда способствует нормализации эндокринного статуса и репродуктивного здоровья в целом. Рецидив ГПРЛ наблюдается в 63 % случаев, в 1,7 раза чаще у пациенток с опухолевым генезом ГПРЛ (77,6 % против 46,5 %; $p = 0,002$). Вне зависимости от генеза ГПРЛ, отмечается увеличение частоты сочетанной эндокринной патологии в виде гипофункции щитовидной железы и метаболического синдрома. Возврат клинической картины ГПРЛ достаточно высок при любом генезе ГПРЛ, но пациентки с опухолевым генезом патологии чаще имеют жалобы общего характера (в 4 раза), нарушения менструальной функции (в 1,5 раза), галакторею (в 1,6 раза). Вторичное бесплодие имеет место в 69 % случаев, частота которого достаточно высока при любом генезе ГПРЛ (79,3 % против 58,6 %).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дедов, И.И. Синдром гиперпролактинемии /И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова. — М., 2004. — 304 с.
2. Калининченко, С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии: избранные лекции /С.Ю. Калининченко. — М.: Практ. медицина, 2010. — 96 с.
3. Беременность, роды и перинатальные исходы у больных с синдромом гиперпролактинемии /Жукова Э.В., Кирющенкова А.П., Мельниченко Г.А. и др. //Акуш. и гинекол. — 2002. — № 3. — С. 11-16.
4. Касимова А.Р. Беременность у женщин с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза: автореф. дис. ... канд. мед. наук /Касимова А.Р. — СПб., 2006. — 22 с.
5. Давлетшина, Л.Т. Сравнительная оценка методов диагностики и лечения гиперпролактинемического гипогонадизма органического и функционального генеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук /Давлетшина Л.Т. — М., 2005. — 24 с.
6. Ребекевша, В.Г. Функция яичников у женщин после оперативного лечения аденом гипофиза: автореф. дис. ... канд. мед. наук /Ребекевша В.Г. — СПб., 2011. — 24 с.

REFERENCES:

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Romantsova T.I. Giperprolaktinemiya syndrome. Moscow, 2004 (In Russian).
2. Kalinichenko S.Yu., Step forward in giperprolaktinemiya treatment: the chosen lectures. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2010 (In Russian).
3. Zhukova E.V., Kiryuschenkova A.P., Melnichenko G.A., Milovanov A.P., Romantsova T.I., Dzeranova J.I.K. Pregnancy, childbirth and perinatal outcomes at patients with a giperprolaktinemiya syndrome. Akusherstvo i ginekologiya. 2002; 3: 11-16 (In Russian).
4. Kasimova A.R. Pregnancy at women with prolaktinsekretiruyushchy adenoma of a hypophysis. Avtoreferat dis. kand. med. nauk. S-Peterburg, 2006 (In Russian).
5. Davletshina L.T. Comparative assessment of methods of diagnostics and treatment of a giperprolaktinemichesky gipogonadizm of organic and functional genesis. Avtoreferat dis. kand. med. nauk. Moscow, 2005 (In Russian).
6. Rebekevsha V.G. Function of ovaries at women after expeditious treatment of adenomas of a hypophysis. Avtoreferat dis. kand. med. nauk. S-Peterburg, 2011 (In Russian).

* * *