

РОЛЬ ГОРМОНОТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

*Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС
Кубанского государственного медицинского университета*

В настоящее время, когда приоритетным направлением в здравоохранении является охрана здоровья матери и ребенка, одно из первых мест среди важнейших проблем практического акушерства занимает проблема невынашивания беременности. По данным литературы, 10–15% всех первых беременностей терпит неудачу. Риск самопроизвольного выкидыша обратно пропорционален сроку беременности и составляет в 5–6 недель около 25%, после 14 недель беременности – до 2% [10, 11]. Существует понятие привычного невынашивания – это полиэтиологическое осложнение беременности, в основе которого лежат нарушения репродуктивной системы, его доля составляет 5–20% от общей частоты потери беременности.

Причины невынашивания беременности многообразны и подразделяются на эндокринные, анатомические, генетические, инфекционные, иммунные и прочие [10, 11, 12]. Эндокринные причины занимают второе место (10–15%) среди причин раннего невынашивания беременности после генетических аномалий. Одним из ведущих факторов бесплодия и привычной потери беременности эндокринного генеза является функциональная гиперпролактинемия [6, 7, 8], которая встречается в основном у женщин 25–40-летнего возраста (у 0,5–0,07% женского населения). Гиперпролактинемия способствует недостаточной подготовке эндометрия к беременности и неполноценной имплантации плодного яйца, оказывает патологическое воздействие на выработку гонадотропных гормонов (СПКЯ, гиперсекреция ЛГ), на состояние эндометрия, на функцию желтого тела [15, 16]. У 85% женщин с привычным невынашиванием беременности обнаруживается неполноценная лютеиновая фаза (НЛФ). НЛФ выявляется у 3–20% пациентов с бесплодием и у 5–60% пациентов с привычной потерей беременности [1, 2, 7].

Гиперпролактинемия выявлена у 18,9% женщин при обращении по поводу бесплодия и у 40% пациенток – в случае эндокринных нарушений менструального цикла и эндокринном бесплодии [3, 4, 5].

Распространенность гиперпролактинемических состояний требует детального изучения не только клинического течения беременности у женщин с привычным невынашиванием на фоне функциональной гиперпролактинемии, но и вариантов гормональной коррекции в комплексе сохраняющей терапии.

Целью проводимого нами исследования явилось научное обоснование применения гормонотерапии для профилактики и лечения угрожающего невынашивания у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе при функциональной гиперпролактинемии на фоне эутиреоза (неизменной функции щитовидной

железы), что позволит снизить частоту невынашивания и перинатальной патологии у беременных данной группы.

Материалы и методы

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование течения беременности в течение трех триместров у 180 женщин репродуктивного возраста с привычным невынашиванием и функциональной гиперпролактинемией на фоне эутиреоза. Средний возраст женщин составил $24 \pm 4,2$ года.

Сформированы 4 группы: 3 клинические и 1 сравнения. В **I группу** были отобраны 60 беременных с впервые выявленной во время беременности функциональной гиперпролактинемией в сроках 5–8 недель. Предгравидарная подготовка, гормонотерапия этим пациентам не осуществлялись. Во **II группу** включены 60 беременных, которым до наступления беременности был установлен диагноз функциональной гиперпролактинемии. Этой группе женщин проводилась предгравидарная подготовка (медикаментозная компенсация повышенного уровня пролактина, гормональная коррекция менструальной функции, витаминотерапия). В **III группу** отобраны 60 беременных, которым не проводилась медикаментозная компенсация гиперпролактинемии, беременность наступила самостоятельно, без предгравидарной подготовки. В **IV, контрольную, группу** включены 60 беременных, у которых отсутствовала функциональная гиперпролактинемия.

Общий объем проведенных исследований приведен в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Для выявления особенностей течения беременности, отражении вариантов гормональной регуляции на гестационный процесс были исследованы исходные уровни гормонов в крови (пролактина, хорионического гонадотропина, прогестерона, эстрадиола и эстриола) и уровни гормонов после проведения сохраняющей терапии (симптоматической, гормональной). Результаты полученных исследований соответствовали исследованиям других авторов [6, 7, 8, 13, 14].

Исходный уровень (I триместр) пролактина в крови у женщин был различный (табл. 1). В III группе пациенток отмечалось значительное превышение данного показателя в сравнении с другими группами ($p < 0,001$), но в соответствии с принятыми нормами для данного срока беременности (190–4050 МЕ/л). Уровень пролактина в этой группе составил $3285,2 \pm 340,1$ МЕ/л. Феномен наступления беременности у женщин с гиперпролактинемией без предгравидарной подготовки свидетельствует об адаптации организма к подобной эндокринопатии: лишь у 45 (75%) женщин

Таблица 1

| Вид исследования | I группа N = 60 | II группа N = 60 | III группа N = 60 | IV группа N = 60 | Всего |
|--|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------|
| Опрос | 300 | 300 | 300 | 300 | 1200 |
| Общий осмотр/ пальпация/ перкуссия/ аускультация | 300 | 300 | 300 | 300 | 1200 |
| Гинекологический осмотр | 600 | 600 | 600 | 600 | 2400 |
| Общий анализ крови, мочи | 600 | 600 | 600 | 600 | 2400 |
| Анализ мазка на флору | 600 | 600 | 600 | 600 | 2400 |
| Бак. исследование флоры ц/канала | 180 | 180 | 180 | 180 | 720 |
| Бак. исследование флоры мочи | 180 | 180 | 180 | 180 | 720 |
| Измерение массы тела | 980 | 660 | 1500 | 400 | 3540 |
| Измерение АД | 5060 | 2820 | 8500 | 2400 | 18 780 |
| Биохимический анализ крови | 295 | 240 | 600 | 200 | 1335 |
| Биохимич. ан. коагулограмма | 295 | 240 | 600 | 200 | 1335 |
| Исследование гормонов крови | 360 | 360 | 360 | 360 | 1440 |
| Определение волчаночного антикоагулянта; антикардиолипидных антител (aCL; антифосфатидилсериновых антител aPS) | 300 | 300 | 300 | 300 | 1200 |
| Кариотипирование плода | 300 | 300 | 300 | 300 | 1200 |
| УЗИ | 300 | 300 | 300 | 300 | 1200 |
| Допплерометрия маточно-плацентарного кровотока | 150 | 118 | 150 | 90 | 508 |
| КТГ плода | 590 | 610 | 1200 | 180 | 2580 |
| Гистологическое исследование соскоба из полости матки | 3 | 1 | 11 | 0 | 15 |
| Осмотр эндокринологом | 180 | 180 | 180 | 180 | 720 |
| Осмотр окулистом (с определением полей зрения) | 60 | 60 | 60 | 60 | 240 |
| Итого | 11 633 | 8949 | 16 821 | 7730 | 45 133 |

Таблица 2

Уровень пролактина в зависимости от срока беременности

| Триместр беременности | Группа | | | | P |
|-----------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------------------------|
| | I (n=60) | II (n=60) | III (n=60) | IV (n=60) | |
| I (M ± m) | 1550,4 ± 640,3 | 820,2 ± 115,7 | 3285,2 ± 340,1 | 804,5 ± 338,3 | p4-p1 * p4-p2 ns p4-p3*** |
| II (M ± m) | 2351,1 ± 927,8 | 1580,0 ± 820,5 | 4000,8 ± 1367,1 | 1003,8 ± 622,5 | p4-p1 * p4-p2 ns p4-p3 *** |
| III (M ± m) | 2870,4 ± 690,3 | 1664,5 ± 357,0 | 4810,3 ± 1200,5 | 1307,3 ± 300,4 | p4-p1 *** p4-p2 * p4-p3 *** |

повышенный уровень пролактина сопрягался с выраженной картиной угрожающего самоаборта. В 15% случаев гиперпролактинемия клинически не давала картину угрожающего самоаборта. У женщин II и IV групп показатели уровня пролактина в крови исходно были тоже в пределах нормы: $820,2 \pm 115,7$ и $804,5 \pm 338,3$ соответственно. Средние значения показателей у беременных III группы были выше нормы ($p < 0,05$), на таком фоне развивалась картина угрожающего самоаборта. Исходные показатели пролактина крови в I группе ($1550,4 \pm 640,3$ МЕ/л) также находились в пределах допустимых значений ($p > 0,05$). У женщин I, III, IV групп в связи с отсутствием должного предгравидарного обследования не представилось возможным установить уровень пролактина, на котором наступила беременность, и оценить степень увеличения данного показателя, имеющего в норме тенденцию к увеличению во время беременности. У женщин же II группы, которым проводилась медикаментозная компенсация гиперпролактинемии перед наступлением беременности, отмечался незначительный подъем пролактина крови в I триместре беременности.

Среднее значение уровня хорионического гонадотропина (ХГЧ) в крови у женщин I группы в I триместре беременности составило $45\,555 \pm 30\,956,72$ МЕ/л, что вполне соответствовало норме ($p > 0,05$). Средние показатели ХГЧ в II группе пациенток в I триместре беременности составили $150334,83 \pm 50327,25$, что отражает полноценные регуляторные механизмы по пролонгированию беременности ($p > 0,05$). У женщин III группы в сроках 8–10 недель беременности при отсутствии медикаментозной компенсации гиперпролактинемии и недостаточности желтого тела уровень ХГЧ составил в среднем $45\,000 \pm 625,1$ МЕ/л, что значительно ниже допустимых норм ($p < 0,01$). У женщин IV группы отсутствовала функциональная гиперпролактинемия, эндокринная регуляция беременности не страдала ($p > 0,05$). На протяжении всей беременности уровень

ХГЧ соответствовал норме: I триместр – $100925,66 \pm 55022,86$ МЕ/л; II триместр – $24375,33 \pm 7378,25$ МЕ/л; III триместр – $42440,26 \pm 16,376,00$ МЕ/л, была отмечена характерная динамика.

Исходные показатели уровня прогестерона в крови у женщин в I триместре составили $127,5 \pm 55,0$ нмоль/л ($p > 0,05$), во II триместре – $398,0 \pm 77,4$ нмоль/л ($p > 0,05$); в III триместре – $665,1 \pm 325,4$ нмоль/л ($p < 0,01$). Отмечалась точная связь между клинической картиной угрожающего самоаборта и снижением уровня прогестерона крови.

В связи с тем, что у женщин II группы беременность наступила при медикаментозной компенсации гиперпролактинемии и недостаточности лютеиновой функции яичников, на протяжении всей беременности отмечалась динамика прогестерона, необходимая для поддержания беременности ($p > 0,05$). У женщин III группы исходный уровень прогестерона в крови был на нижних границах допустимых норм – $66,1 \pm 15,8$ нмоль/л ($p < 0,01$). У женщин IV группы показатели уровня прогестерона на протяжении всей беременности соответствовали норме: в I триместре – $145,9 \pm 18,5$ нмоль/л, во II триместре – $190,3 \pm 90,5$ нмоль/л; в III триместре – $580,3 \pm 222,4$ нмоль/л.

Определение уровня эстрогенов отражало состояние систем хорион/эмбрион, плацента/плод. Так, у женщин I, II, IV групп показатели эстриола/эстрадиола находились в пределах допустимых групп ($p > 0,05$), у женщин же III группы в I триместре беременности отмечались гемодинамические нарушения в системе мать-хорион/эмбрион.

При появлении клинической картины угрожающего самоаборта всем обследованным женщинам в зависимости от триместра беременности проводилась сохраняющая терапия, подразделяемая на три уровня (рис. 1).

Первый уровень сохраняющей терапии подразумевал негормональное лечение (физический

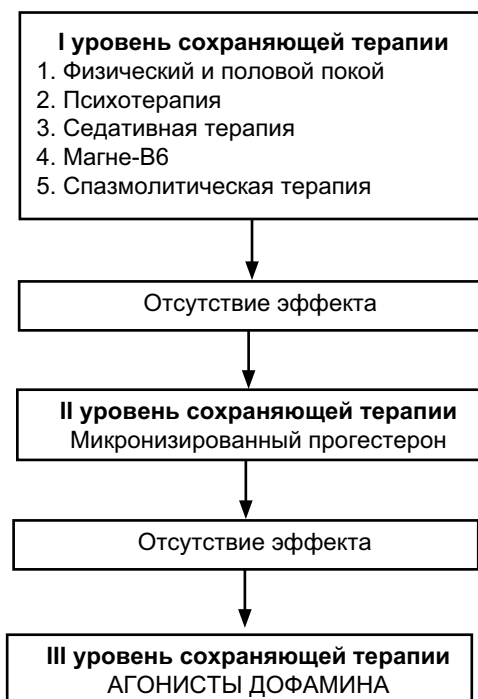


Рис. 1. Схема сохраняющей терапии, проводимой пациенткам исследуемых групп, при клинической картине угрожающего самоаборта

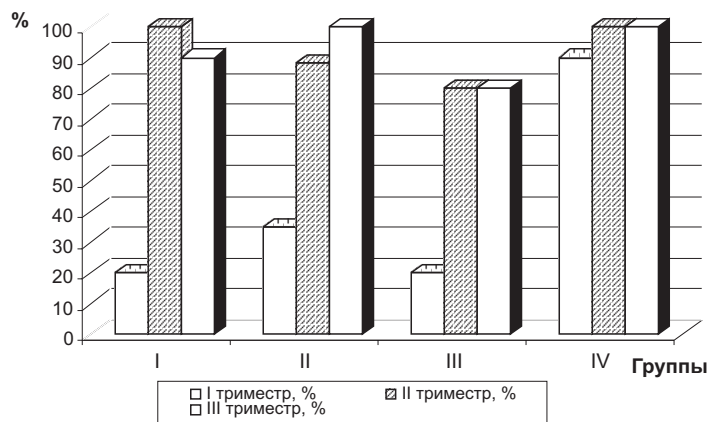


Рис. 2. Применяемость I уровня терапии по триместрам беременности

и половой покой; психотерапия; седативная, терапия токолитиками, магниальная терапия и спазмолитическая).

Второй уровень сохраняющей терапии предназначался для компенсации недостаточности функции желтого тела. Препаратом выбора явился натуральный микронизированный прогестерон, обладающий свойствами и преимуществами природного прогестерона, обладающий седативным эффектом. Оптимальными дозами считались от 100–200 мг препарата 3 раза в день per vaginam, максимальная дозировка – 800 мг в сутки. Препарат назначался до 18–20 недель беременности.

При отсутствии эффекта от терапии II уровня и сохраняющейся гиперпролактинемии осуществлялся **III уровень** сохраняющей терапии – проводилась медикаментозная компенсация гиперпролактинемии (агонисты дофаминовых рецепторов – бромкриптин, парлодел).

При отсутствии эффекта от терапии II уровня и сохраняющейся гиперпролактинемии осуществлялся III уровень сохраняющей терапии – проводилась медикаментозная компенсация гиперпролактинемии (агонисты дофаминовых рецепторов).

Лечение агонистами дофаминовых рецепторов проводилось под строгим индивидуальным подбором доз

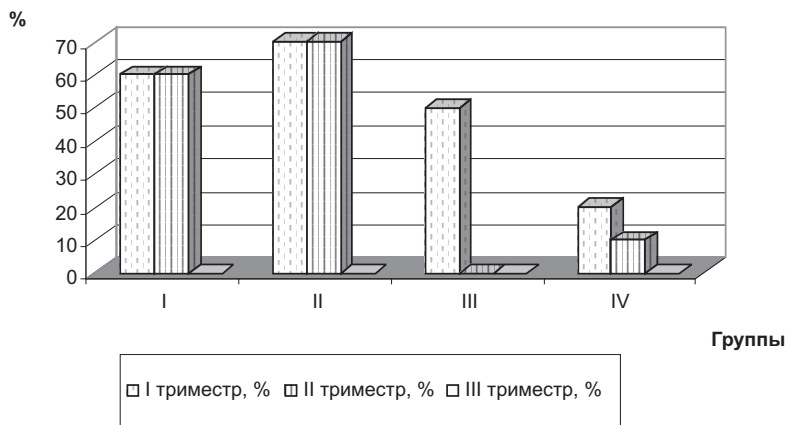


Рис. 3. Применяемость II уровня терапии по триместрам беременности

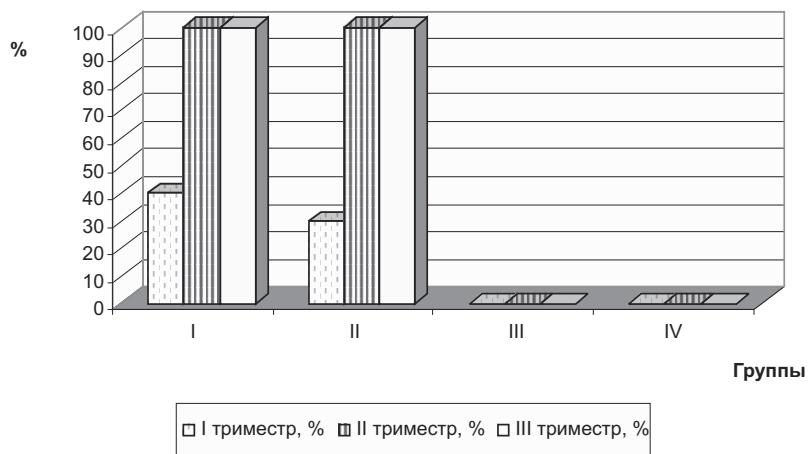


Рис. 4. Применяемость III уровня терапии по триместрам беременности

и завершалось в раннем послеродовом периоде после становления лактации.

У женщин I и III групп в I триместре беременности исходные проявления угрожающего самоаборта были одинаковы. И если в первом триместре беременности эффективность терапии I уровня (рис. 2) была незначительна (20%; $p < 0,01$; в одном случае произошло прерывание беременности), то при соединении терапии II уровня и в дальнейшем III уровня привело к значительному купированию симптомов угрожающего самоаборта. Проведение медикаментозной компенсации гиперпролактинемии в 100% и во II, и в III триместрах беременности полностью купировало признаки угрожающего самоаборта (рис. 3, 4). Проявление нарушения гемодинамики плода во всех случаях было IA ст., гипоксия плода поддавалась коррекции применением антигипоксантов и антиоксидантов, но не было ни одного случая ЗВУР плода.

У женщин II группы лечебные мероприятия носили в большей степени профилактический характер, начинались с малых сроков беременности. Симптоматическая терапия в 20% случаев ($p < 0,01$) дала стойкий эффект, тем не менее при снижении показателей прогестерона, ХГЧ и базальной температуры выбирался II уровень терапии, который в I триместре дал 70% эффекта. На протяжении всего периода гестации под контролем уровня пролактина в крови индивидуально подбирались доза агониста дофамина. Ни у одной пациентки группы беременность не закончилась самоабортом и только у 1 (2%) прервалась по типу замершей беременности ($p > 0,05$). Обращало внимание, что у женщин данной группы нарушения гемодинамики в системе мать/плацента/плод были незначительными (IA ст.), нарушения КТГ носили преходящий характер.

Такое осложнение беременности, как замершая беременность, выявлено только у 15% всех обследованных женщин I, II, III групп: в 3% случаев у беременных I группы ($p < 0,05$), в 2% – II группы ($p > 0,05$) и в 10% случаев – у пациенток III группы ($p < 0,01$). Ни у одной женщины IV группы данная патология не выявлена. Согласно литературным данным, замершая беременность во всех группах была установлена на доплацентарном этапе [7, 11, 12, 30]: в сроке 9–10 недель беременности – у 3 женщин, в сроке 10–11 недель – у 4 беременных, в сроке 11–12 недель беременности – у 2 пациенток. Развитие эмбриона во всех случаях соответствовало сроку 5–7 недель беременности.

У женщин III группы проведение симптоматической терапии (I уровень) только в 20% дало положительный эффект и купировало признаки угрожающего самоаборта. Однако эффект во всех случаях оказался кратковременным, и такие признаки, как ноющие, периодические умеренные боли внизу живота, локальный гипертонус миометрия, сохранялись или возобновлялись через 1–2 недели после проведенного лечения. У 4 (7%) женщин, которым проводилась симптоматическая терапия, беременность закончилась самоабортом, у 4 (7%) пациенток диагностирована замершая беременность. Медикаментозная компенсация гестагенной недостаточности, которая проводилась в I триместре беременности, была эффективна в плане сохраняющей терапии только у 30 (50%) женщин. Тем не менее и при таком подходе у 5 (8%)

женщин беременность закончилась самоабортом. Ни у одной из пациенток этой группы медикаментозная компенсация гиперпролактинемии не проводилась. При динамичном ультразвуковом сканировании в течение беременности и во II и в III триместрах отмечалось увеличение локального тонуса миометрия. При доплерометрии именно у беременных с некомпенсированной гиперпролактинемией отмечалось нарушение гемодинамики в системе мать/плацента/плод, ЗВУР плода. Данные кардиотокографии плода у всех женщин этой группы показали признаки хронической гипоксии плода разной степени выраженности, требующие неоднократного лечебного воздействия.

У женщин IV группы терапия I уровня дала стойкий эффект уже в I триместре беременности (90%) и только в 10% случаев требовала II уровня терапии. Во II и III триместрах в этой группе пациенток симптоматическая терапия полностью купировала признаки угрожающего самоаборта. У 10% беременных во II триместре назначалась терапия II уровня, это обосновывалось не клинической симптоматикой, а изменениями уровня ХГЧ и прогестерона в крови.

Выводы

1. Течение беременности у женщин с функциональной гиперпролактинемией на фоне эутиреоза с привычным невынашиванием в анамнезе имеет наиболее благоприятное течение при проведении предгравидарной подготовки, которая должна быть направлена на медикаментозную компенсацию повышенного уровня пролактина и нормализацию функции желтого тела.

2. Своевременная диагностика гиперпролактинемии при наступившей беременности благоприятна для купирования угрозы невынашивания беременности, профилактики таких осложнений беременности, как плацентарная недостаточность, гестоз, анемия. Феномен наступления беременности у женщин с гиперпролактинемией без предгравидарной подготовки свидетельствует об адаптации организма к подобной эндокринопатии.

3. Проведение трехуровневого комплекса сохраняющей терапии является наиболее благоприятным при функциональной гиперпролактинемии и привычном невынашивании беременности.

4. Компенсация гиперпролактинемии в I триместре беременности является не только профилактикой невынашивания беременности, но и профилактикой хронической плацентарной недостаточности, гестоза во II и III триместрах беременности.

5. Наиболее неблагоприятное течение беременности принимает при некомпенсированной гиперпролактинемии, что сопряжено с наибольшими осложнениями течения беременности, родов, перинатальными потерями.

Поступила 07.12.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодяжина В. И., Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. М.: Медицина, 1990.
2. Вихляева Е. М. Руководство по гинекологической эндокринологии. М., Минформагентство. 1997. С. 227, 241, 360.
3. Вакс В. В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение // Consilium medicum: Гинекология. 2004. Т. 3. № 11.

4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Персистирующая галакторея-аменорея. М.: Медицина, 1985.
5. Дзеранова Л. К. Пролактинсекретирующие микроаденомы гипофиза. Нейроэндокринология / Под ред. Е. И. Маровой. Ярославль, 1999. С. 201–240.
6. Жукова Э. В., Романцова Т. И., Дзеранова Л. К., Мельниченко Г. А., Кириющенков А. П. Особенности течения беременности и родов у больных с синдромом гиперпролактинемии. Доклад (III Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы нейроэндокринологии», Москва, 6–7 октября 2003 г.
7. Овсянникова Т. В., Корнеева И. Е., Камилова Д. П. и др. Практическое руководство по диагностике и лечению бесплодного брака. М., 1999.
8. Овсянникова Т. В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии // Consilium medicum: Гинекология. 2004. Т. 6. № 3.
9. Овсянникова Т. В. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин: Автореф. докт. мед. наук, 1990.
10. Сидельникова В. М. Актуальные вопросы невынашивания беременности. М.: Медицина, 1999.
11. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005.
12. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. СПб: «Сотис». 1995. С. 138–161.
13. Griffith R. W., Turkalj I., Braun P. Outcome of pregnancy in mothers given bromocriptine. Br J Clin Pharmacol. 1978. Vol. 5. P. 227–231.
14. Zawadski J. K., Dunaif A. 1992 Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; toward a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, eds. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scienti. P. 377–384.
15. Adams J. M., Taylor A. E., Crowley Jr. W F. Hall JE 2004 Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 89. P. 4343–4350.
16. Йен С. С. К. Пролактин и репродуктивная функция человека. Репродуктивная эндокринология / Под ред.

С. С. К. Йена и Р. Б. Джаффе. М.: Медицина. 1998, № 1. С. 318–350.

I. N. LUKOSHKINA, O. K. FEDOROVICH

ROLE OF HORMONAL THERAPY IN THE PROPHYLAXIS OF THE USUAL LOST OF PREGNANCY AT WOMEN WITH FUNCTIONAL HYPERPROLACTINEMIA

Hyperprolactinemia is a common endocrine disorder, occurring in 15% to 20% of women with menstrual disturbances, 43% to 87% of women with both amenorrhea and galactorrhea, and 30% to 40% of infertile women. The progress of pregnancy at women with functional hyperprolactinemia has the most optimal in cases with pregravid treatment directed on the pharmacological compensation of the increase level of prolaktin and normalization of function of yellow body. Diagnostics of hyperprolactinemia at the coming pregnancy allow to prevent different complication such as: pregnancy lost, disorders of placental insufficiency, anemia etc. The phenomenon of pregnancy at women with hyperprolactinemia without pregravid treatment testifies to adaptation of organism to this endokrinopatia. We describe a comparison of 3-level treatment according to decrease the risk of spontaneous abortion in woman with functional hyperprolactinemia. The 1-st level, nonhormonal, – physical and sexual rest; psychotherapy; sedative, tokolytical, spasmolytikal therapy; 2-nd level, compensation of insufficiency of yellow body; 3-d level, compensation of hyperprolactinemia, – selective dopamine agonists (bromkriptin, parlodel). The uncompensated hyperprolactinemia adopts the most complicated condition of pregnancy, births, perinatal losses

A. З. МАТУА, З. В. ШЕВЦОВА

ПОКАЗАТЕЛИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА У МАКАК-РЕЗУСОВ В СРАВНИТЕЛЬНО-ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии и терапии АН Абхазии

Обезьяны вследствие уникального биологического сходства с человеком являются адекватным экспериментальным объектом при изучении биологии и патологии человека [9, 17]. Довольно обстоятельно изучены биологические нормативы ряда важнейших физиологических систем обезьян, таких как кроветворная, нервная, эндокринная и другие [8, 9, 17, 18], чего нельзя сказать о показателях иммунной системы. В литературе имеются единичные работы, в которых изучены показатели врожденного и приобретенного иммунитета у этих животных [2, 3, 4, 10, 17]. В связи с изложенным **целью исследования** явилось комплексное изучение основных показателей специфического (лимфоцитар-

ного) и неспецифического (врожденного) иммунитета у макак резусов Сухумского питомника. Учитывая литературные данные об изменениях в иммунной системе при старении [1, 7, 14, 15, 16], в задачи исследования ввели анализ полученных результатов в сравнительно-возрастном аспекте.

Согласно литературным источникам, лимфоциты обезьян, аналогично клеткам человека, экспрессируют различные поверхностные антигены, являющиеся кластерами дифференцировки (CD) этих клеток [6, 10], а моноклональные антитела (МкАТ) к лейкоцитарным дифференцировочным антигенам человека перекрестно реагируют с аналогичными CD лейкоци-