

9. *Jacobsen A. F.* Management of venous thromboembolism in pregnancy / *Jacobsen A. F., Sandset P. M.* // *Thromb Res.* - 2007. - № 119, Suppl 1. - P. 12-13.

Поступила 1.07.2016

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО СТАТУСА У БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВРТ

*ВЫГОВСКАЯ Л.Н., НИКОНЮК Т.Р.,
КОВАЛЮК Т.В., ЛАСТОВЕЦКАЯ Л.Д.*

Использование вспомогательных репродуктивных технологий на современном этапе открыло новые перспективы в лечении различных форм бесплодия.

Материал и методы исследования. Проведено исследование состояния системы гемостаза и эндотелиального статуса у 120 беременных после использования ВРТ и в первом триместре беременности.

Результаты исследования и их обсуждение. Доказано, что в патогенезе развития осложнений беременности у женщин после ВРТ существенную роль играют изменения плазменно-коагуляционного звена гемостаза и эндотелиальной системы организма беременной.

Выводы. При оценке показателей плазменно-коагуляционного звена гемостаза выявлен достоверный рост показателей фосфолипид-зависимых тестов коагуляции, уровня фибриногена и молекулярных маркеров тромбофилии. Представленные результаты исследования эндотелиального статуса указывают на наличие признаков нарушения ангиогенеза и эндотелиальной

дисфункции у беременных после использования ДРТ.

Ключевые слова: беременность, гемостаз, вспомогательные репродуктивные технологии, ангиогенез, эндотелиальная дисфункция.

SUMMARY

THE STATE OF HEMOSTASIS SYSTEM AND ENDOTHELIAL STATUS OF PREGNANT AFTER THE USE OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

*L.M. VYGVIVSKA, T.R. NYKONIUK,
T.V. KOVALYUK, L.D. LASTOVETSKA*

Nowadays the use of assisted reproductive technologies has opened new perspectives of different infertility forms treatment.

Material and methods. The state of hemostasis system and endothelial status investigation was conducted among 120 pregnant after the use of assisted reproductive technologies (ART) and within the first trimester of pregnancy.

Results. It has been proved that changes in plasma coagulating element of hemostasis and endothelial system of pregnant play significant role in pathogenesis of pregnancy complications development after the use of ART.

Conclusions. Data evaluation of the plasma coagulating element of hemostasis has shown the growth of number of phospholipid dependent coagulation tests, the level of fibrinogen and molecular markers of thrombophilia. The analysis of research work results has detected valid symptoms of angiogenesis disorder and endothelial dysfunction after the use of ART at pregnant.

Key words: pregnancy, hemostasis, assisted reproductive technologies, angiogenesis, endothelial dysfunction.

УДК 616.154:577.175.328

ВОДОДЮК О.В., ВОДОДЮК В.Ю.

Одеський національний медичний університет,
Кафедра реконструктивної та відновної медицини з курсом репродукції,
Кафедра онкології з курсом променевої діагностики і терапії
Центр реконструктивної та відновної медицини, м. Одеса

ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЯ У ЖІНОК – ЧИ ЗАВЖДИ НЕОБХІДНЕ ЛІКУВАННЯ? (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

У статті представлено сучасний погляд на обстеження та лікування пацієнок з гіперпролактинемією в залежності від етіологічного чинника. Виділено контингент жінок з гіперпролактинемією, що мають підлягати тільки спостереженню. Надані рекомендації щодо диференційованого підходу до лікування пацієнок з гіперпролактинемією залежно від її причини, репродуктивних намірів, віку пацієнтки та клінічних проявів.

Ключові слова: пролактин, макропролактин, гіперпролактинемія, макропролактинемія, аменорея.

Пролактин – гормон передньої долі гіпофізу, відіграє важливу роль у формуванні лактації під час вагітності, і виконує багато інших біологічних функцій, таких як осмо-регуляція, ангиогенез, імунорегуляція [3,9,14].

Підвищення рівня пролактину поза вагітністю та лактацією приводить до розвитку аменореї, галактореї, ановуляції та інших віддалених наслідків [7,15,16].

Гіперпролактинемія в нормі розвивається під час вагітності та лактації, а при патології – внаслідок аденоми гіпофіза, захворювань гіпоталамуса та гіпофіза, прийому антидофамінергічних препаратів, гіпотиреозу, гепаторенальних розладів. Але в третині випадків гіперпролактинемія визначається як ідіопатична в зв'язку з неможливістю встановити причину [9]. Гіперпролактинемія при мікроаденомі гіпофіза надзвичайно малих розмірів (що не визначається на магніторезонансній томографії) також отримує назву ідіопатичної.

Макропролактинемія характеризується наявністю в крові пацієнтки пролактину з високою молекулярною масою, підвищеним вмістом в крові загального пролактину та відсутністю симптомів. Макропролактин – комплекс мономерного пролактину з імуноглобуліном G [4].

Частота макропролактинемії в популяції складає 3,7% , серед пацієнтів з гіперпролактинемією – 10-25%. Макропролактинемія розвивається частіше в середньому віці і часто набуває хронічного перебігу. Скринінг на макропролактинемію є важливим для диференційної діагностики для уникнення в подальшому непотрібних досліджень та лікування [9].

Антипролактинові антитіла вважаються найбільш частою причиною ідіопатичної гіперпролактинемії. Вони зв'язуються з пролактином, формуючи великі імунні комплекси та призводять до підвищення концентрації пролактину в крові (пролактин-Ig G комплекс). Патогенез виникнення цих аутоантитіл на даний час остаточно не встановлено, але вважається, що змінена молекула пролактину у певної людини викликає продукцію аутоантитіл, що надалі призводить до макропролактинемії [13].

У жінок з аутоімунним тиреоїдитом концентрація в крові аутоантитіл до пролактину (а тому і макропролактину) збільшена.

Діагноз макропролактинемія встановлюється, коли більше за 60% пролактину знаходиться в крові у вигляді макропролактину. Макропролактинемія це клінічно доброякісний стан, що характеризується наявністю нормального рівня мономерного біологічно активного пролактину, відсутністю або мінімальними клінічними проявами та відсутністю об'ємних утворів гіпофізу [13].

Макропролактин має низьку біологічну активність, це одна з причин відсутності або маловираженості симптомів гіперпролактинемії [4]. Крім цього велика молекулярна маса затруднює пасаж макропролактину з капілярів до саме тканинних мішеней, що пояснює дефіцит симптомів [17].

Кожна жінка з гіперпролактинемією повинна проходити тест на макропролактинемію для запобігання непотрібних діагностичних заходів та лікування. Жінки з макропролактинемією можуть вагітніти та народжувати здорових дітей без жодного лікування гіперпролактинемії [3,13].

Агоністи дофаміна знижують концентрацію в сироватці лише вільного пролактину і не так інтенсивно впливають на кількість пролактину при макропролактинемії. Цьому сприяє більш повільне виведення макропролактину з організму у порівнянні з вільним пролактином. Крім того для макропролактину не працює механізм зворотного зв'язку внаслідок великого розміру молекул, які не проходять через гематоенцефалічний бар'єр до гіпоталамуса. Тому, чим більша концентрація аутоантитіл до пролактину, тим більше макропролактину і загального пролактину, тому що організм намагається підтримати нормальну концентрацію вільного пролактину крові. І, коли велика частина виробленого пролактину зв'язана аутоантитілами, стимулюється продукція пролактину взагалі, що забезпечує достатню концентрацію вільного пролактину в крові. Так у більшості пацієток з макропролактинемією концентрація вільного пролактину в крові нормальна [13].

Адже пацієнтки з гіперпролактинемією та клінічними проявами цього стану (такими, як порушення менструального циклу, аменорея, ановуляторне безпліддя, невиношування вагітності, галакторея, дисгормональні захворювання молочних залоз) повинні підлягати лікуванню. Важливо ви-

вчити можливі причини гіперпролактинемії для патогенетично спрямованого лікування [9,17].

Пацієнтки з гіпотиреозом первинно повинні досягнути еутиреоїдного стану, і тільки після контрольного визначення рівня пролактину отримувати за необхідності специфічне лікування [3,9].

Пацієнтки з ятрогенною гіперпролактинемією повинні або змінити препарати на ті, що менше впливають на рівень пролактину, або при неможливості здійснити це – регулювати рівень пролактину додатковим призначенням агоністів дофаміну, але лише за наявності симптомів. При безсимптомній ятрогенній гіперпролактинемії лікування не призначається. Альтернативним підходом при наявності таких проявів ятрогенної гіперпролактинемії як гіпогонадізм або остеопенія може бути призначення естрогенів без корекції гіперпролактинемії. Є повідомлення, що призначення агоністів дофаміну пацієнткам, що отримують антипсихотичні засоби, у більшості випадків не знижує рівень пролактину до нормального і може посилювати психоз [3].

Пацієнтки з аденомами гіпофіза повинні отримувати лікування агоністами дофаміну безперервно протягом тривалого часу у дозах, необхідних для нормалізації рівня пролактину, відновлення менструального циклу, попередження росту аденоми та за можливості – зменшення її розмірів. При цьому запобігання гіпогонадізму більш бажане, ніж досягнення цифр пролактину в границях нормальних значень [3,5,9,10].

Досліджено, що мікроаденоми мають низьку потенцію росту на відміну від макроаденом в яких проліферативна активність висока первинно. Тому після досягнення нормальних рівнів пролактину при мікроаденомі рекомендується спостереження з більшим інтервалом (визначення пролактину 1 раз на рік, та магніторезонансне дослідження гіпофіза лише при збільшенні рівня пролактину). При макроаденомі гіпофізу рівень пролактину має бути досліджений частіше, а магніторезонансне дослідження повинно проводитись планово раз на 2-3 роки. При появі клінічних ознак росту макроаденоми також виконується магніторезонансна томографія [5,12].

У перименопаузальних пацієнток або пацієнток без репродуктивних намірів у випадку наявності мікроаденоми гіпофіза

можливе призначення не агоністів дофаміну, а комбінованих оральних контрацептивів для нормалізації циклу та попередження остеопорозу. Це доцільно з економічної точки зору і не сприятиме росту мікроаденоми гіпофізу [1,3].

У кожної пацієнтки з безсимптомною гіперпролактинемією (а бажано у всіх пацієнток з гіперпролактинемією) скринінг на макропролактинемію повинен виконуватись. Пацієнти з гіперпролактинемією та нормальним рівнем вільного пролактину мають підлягати спостереженню, а не лікуванню за відсутності клінічних проявів.

У випадку комбінації підвищеного рівня макропролактину та мономерного пролактину у симптомних пацієнток, особливо за наявності аденоми гіпофіза, лікування проводити потрібно.

Безплідні жінки з гіперпролактинемією мають отримувати агоністи дофаміну до підтвердження настання вагітності. Частота ускладнень при вагітності та аномалій розвитку плоду не відрізняється у випадку настання вагітності після прийому різних агоністів дофаміну (але повідомлень стосовно бромокриптину більше, а каберголіну менше внаслідок меншого „стажу” останнього [3].

У випадку наявності аденоми гіпофіза під час вагітності не інформативне визначення пролактину для моніторингу прогресії аденоми, доцільно визначати поля зору та при появі змін вирішувати подальшу тактику. Поля зору при вагітності у пацієнток з мікроаденомою визначаються при появі клінічних ознак прогресування (порушення зору, головний біль). У пацієнток з макроаденомою поля зору досліджуються обов'язково кожний триместр. Спостереження за вагітними з макроаденомами гіпофіза обов'язкове, тому що ріст аденоми визначається в середньому у 30% пацієнток (при мікроаденомі – у 3%). Відомо, що частота росту аденоми у пацієнток з макроаденомою, що раніше перенесли хірургічне лікування з приводу аденоми набагато нижче – сягає менше 5%. Грудне вигодовування достовірно не впливає на частоту прогресії аденоми [5,8,9].

Також відомо, що є достатньо велика кількість випадків спонтанної регресії пролактином після вагітності, частота цього явища значно більша за частоту прогресування пролактином при вагітності [8].

Пацієнткам з пролактиномами дозволяється застосовувати фізіологічні дози естрогенів у складі оральних контрацептивів та препаратів замісної гормонотерапії. Але при макроаденомах потрібно бути обережними, бо естрогени можуть потенціювати і без того існуючу проліферацію лактоτροφів [11].

Допускається призначати оральні контрацептиви жінкам без репродуктивних намірів для лікування гіпогонадізму та профілактики остеопорозу як монотерапію (без агоністів дофаміну). Вважається, що цей варіант набагато дешевший, не менш ефективний у зазначених напрямках і не сприяє росту аденоми гіпофіза [1].

Знижувати дозу каберголіну, а далі і спробувати відмінити препарат можливо у пацієнок, які отримували його не менше 2 років безперервно та які мають нормальний рівень пролактину при відсутності ознак аденоми гіпофізу або значному зменшенні її розміру при магніторезонансній томографії [5].

Рецидив гіперпролактинемії частіше відбувається в перший рік після відміни агоністів дофаміну, частота рецидиву корелює з вихідним рівнем пролактину та діаметром аденоми. Розміри аденоми зазвичай не збільшуються, але відмічається підвищений рівень пролактину та гіпогонадізм. У випадку рецидиву призначаються агоністи дофаміну на тривалий термін [2,6,12].

У випадку стабільності рівня пролактину після відміни препаратів спостереження включає дослідження рівня пролактину кожні 3 місяці перший рік, далі щорічно. Магніторезонансна томографія рекомендується у випадку рецидиву гіперпролактинемії.

У постменопаузі лікування гіперпролактинемії ідіопатичної або при мікропролактиномі можна припинити.

Адже, ведення пацієнтів з гіперпролактинемією вимагає ретельного аналізу причин та проявів даного стану для призначення адекватного послідовного та ефективного лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The influence of other than prolactin hormones on bone mineral density in women with hyperprolactinaemia of various origins [Текст] / Bolanowski M., Zadrozna-Sliwka B., Jawiarczyk A. [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2010. – Vol. 26, N 8. – P. 623-627.
2. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis / Dekkers O.M., Lagro J., Burman P. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, N 1. – P. 43-51.
3. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia [Електронний ресурс] / Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. [et al.] // An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. - Published Online: July 02, 2013. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1692>. Заголовок з екрану.
4. Importance of macroprolactinemia in hyperprolactinemia [Електронний ресурс] / Kasum M., Pavičić-Baldani D., Stanić P. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol. – 2014. – Vol. 183. – P. 28-32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.10.013.
5. *Schlecht J. A.* Long-Term Management of Prolactinomas [Текст] / J. A. Schlecht // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2007. – Vol. 92, N 8. – P. 2861-2865.
6. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy [Текст] / Kharlip J., Salvatori R., Yenokyan G. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94, N 7. – P.2428-2436.
7. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems [Текст] / Lee D.-Y., Oh Y.-K., Yoon B.-K. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 206. – P.213. e1-5.
8. *Molitch M. E.* Endocrinology in pregnancy: Management of the pregnant patient with a prolactinoma [Текст] / M. E. Molitch // Eur. J. Endocrinol. – 2015. – Vol. 172. – P. 205-213. doi: 10.1530/EJE-14-0848.
9. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline [Текст] / Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 273-288.
10. Medical versus surgical management of prolactinomas [Текст] / Oh M.C., Kunwar S., Blevins L. [et al.] // Neurosurg. Clin. N. Am. – 2012. – Vol. 23, N 4. – P. 669-678.
11. *Sathyapalan T.* Effect of long-term, high-dose estrogen treatment on prolactin levels: a retrospective analysis [Текст] / Sathyapalan T., Gonzalez S., Atkin S.L. // Climacteric. – 2009. – Vol. 12, N 5. – P. 427-430.
12. *Schlechte J.A.* Long-term management of prolactinomas [Текст] / J.A. Schlechte // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, N 8. – P. 2861-285.

13. *Shimatsu A.* Macroprolactinemia: Diagnostic, Clinical, and Pathogenic Significance [Електронний ресурс] / A. Shimatsu, N. Hattori // Clin Dev Immunol. – 2012. – Режим доступу до журн.: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/167132>. Заголовок з екрану.
14. *Гилязутдинов И.А.* Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: руководство для врачей [Текст] / Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 415 с.
15. *Татарчук Т.Ф.* Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога [Електронний ресурс] / Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцковская, О.А. Ефименко // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 6(30). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1944>. Заголовок з екрану.
16. *Литвак Е.О.* Особенности клинических проявлений синдрома гиперпролактинемии и пути коррекции [Текст] / Е.О. Литвак // Международный эндокринологический журнал: специализированный научно-практический журнал. – 2010. – № 6. – С. 81-89.
17. *Серов В.Н.* Гинекологическая эндокринология: монография [Текст] / Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 520 с.

Поступила 8.07.16

УДК 618.177-07/618.14-007.61

ГАРБУЗЕНКО Н.Д., СТАМОВА Н.О.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

ОСОБЛИВОСТІ МАТКОВОЇ ПЕРИСТАЛЬТИКИ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ, МІОМОЮ МАТКИ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РОЗМІРІВ ДОМІНАНТНОГО ФОЛІКУЛА

У статті представлено вивчення особливостей маткової перистальтики в залежності від розмірів домінантного фолікула у жінок з гіперпроліферативними процесами матки, за допомогою методів гістосальпінгосцинтиграфії (ГССГ), ультрасонографії за методикою E.Luons.

Матеріал та методи дослідження. Проведено дослідження маткової перистальтики в залежності від розмірів домінантного фолікула у 218 пацієнток віком від 20 до 42 років з вторинним безпліддям на фоні аденоміозу, міоми матки та їх поєднанні методами ГССГ та ультрасонографії.

Результати дослідження та їх обговорення. Виявлено вірогідне збільшення ($p < 0,01$) числа випадків з іпсилатеральним внутрішньоматковим транспортом при розмірах домінантного фолікула більше 16 мм, з подальшим підвищенням його частоти при розмірах фолікула більше 18 мм. Білатеральний транспорт має місце у групі жінок з розмірами фолікула від 13 до 16 мм. При нормальних розмірах домінантного фолікула (більше 18 мм) має місце вірогідне ($p < 0,05$) зниження частоти білатерального транспорту.

РЕЗЮМЕ

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ У ЖЕНЩИН – ВСЕГДА ЛИ НЕОБХОДИМО ЛЕЧЕНИЕ?

ВОДОДИУК О.В., ВОДОДИУК В.Ю.

В статье представлен современный взгляд на обследование и лечение пациенток с гиперпролактинемией в зависимости от этиологического фактора. Выделен контингент женщин с гиперпролактинемией, которые должны подлежать только наблюдению. Даны рекомендации по дифференцированному подходу к лечению пациенток с гиперпролактинемией в зависимости от ее причины, репродуктивных намерений, возраста пациентки и клинических проявлений.

Ключевые слова: пролактин, макропролактин, гиперпролактинемия, макропролактинемия, аменорея.

SUMMARY

HYPERPROLACTINEMIA IN WOMEN – IS THE TREATMENT ALWAYS NECESSARY?

VODODIUK O.V., VODODIUK V.Y.

The article presents the current view of the examination and treatment of patients with hyperprolactinemia depending on the etiological factor. Highlight contingent of women with hyperprolactinemia that should be subject to observation only. Recommendations on differential approach to treating patients with hyperprolactinemia depending on its cause, reproductive intentions, patient age and clinical manifestations.

Keywords: prolactin, macroprolactin, hyperprolactinemia, macroprolactynemia, amenorrhea.