

«ГОРМОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГИПОПРОЛАКТИНЕМИИ»

Надь Ю.Г.

ЗАО «Поликлинический комплекс», С-Петербург

190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22;

Тел./факс + 7 (812) 316-59-39

Резюме: Нами было исследовано влияние гипопролактинемии и оценка гормонального статуса у женщин в перименопаузу, предложено лечение гормонозаместительными препаратами для нормализации гормональных показателей

Ключевые слова: гипопролактинемия, перименопауза, гормонзаместительная терапия

«HORMONOTHERAPY AT HYPOPROLACTINEMIA»

NAD J.G.

«Policlinic complex», St-Petersburg

The resume: We had been investigated {researched} influence hypoprolactiemia and an estimation of the hormonal status at women in preclimax, treatment hormonal preparations for normalization of hormonal parameters is offered

Keywords: hypoprolactiemia, preclimax, hormonal treatment

Актуальность проблемы. Менопауза - генетически запрограммированное угасание функции яичников. Не являясь заболеванием, она приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме женщины, в значительной степени ухудшают качество жизни женщины[1,2].. Многие женщины к периоду менопаузы имеют заболевания эндокринной системы. В период менопаузального перехода нарушается цикличность образования

эндогенных эстрогенов. Основным методом их коррекции и профилактики служит заместительная гормональная терапия (ЗГТ) аналогами половых гормонов[3-5]. В препаратах для циклического режима ЗГТ, используемых в этот период, как правило, доминируют прогестагены, что обеспечивает регулярное менструальноподобное кровотечение. Позднее используется непрерывный комбинированный режим эстроген/прогестагенной терапии, на фоне которого менструальноподобное кровотечение отсутствует. Одним из современных препаратов для ЗГТ является «Фемостон», содержащий эстрогенный компонент - микронизированный 17(3-этинилэстрадиол, 2 мг) растительного происхождения, и гестагенный - дидрогестерон. «Фемостон 2/10» - содержит дидрогестерон (10 мг) - аналог натурального женского прогестерона, полностью лишенный андрогенных эффектов. Дидрогестерон защищает эндометрий от развития гиперпластических процессов, не ограничивает защитное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и костную ткань, не влияет на метаболизм глюкозы и функции печени, не вызывает увеличения массы тела[7-9]. Большинство последних данных, основываясь на современные методы гормонального анализа и визуализации головного мозга, предполагают большую распространенность опухолей гипофиза. Нарушения, связанные с аденомами гипофиза, являются серьезной проблемой как для больных, так и для системы здравоохранения. Актуальность проблемы обусловлена распространенностью гиперпролактинемии и не достаточно изученной частотой гипопролактинемии у женщин в перименопаузу.

Цель исследования. Оценить влияние гипопролактинемии у женщин в перименопаузу, предложить ЗГТ для нормализации гормональных показателей.

Материалы и методы. Всего было обследовано 254 женщины в возрасте старше 40 лет (перименопауза), которые были распределены на 3 группы: гипопролактинемия, нормопролактинемия и гиперпролактинемия. В 1 группу вошли 51(31,6%) женщин, средний возраст(СВ) - $48,94 \pm 0,56$ лет, индекс массы тела (ИМТ) - $31,35 \pm 0,68$. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) был выявлен у 14(27,45%) женщин. Во 2 группу вошли 163(14,5%) женщин, СВ - $46,92 \pm 0,29$ лет, ИМТ - $28,17 \pm 0,32$. АИТ был выявлен у 29(17,7%) женщин. 3 группу составили 40(22,4%) женщин, СВ - $45,9 \pm 0,66$ лет, ИМТ - $34,05 \pm 0,45$. АИТ был выявлен у 17(42,5%) женщин. В план обследования входила оценка клинического анализа крови, биохимических параметров (глюкоза, холестерин,

липидограмма), проведение пробы на толерантность к глюкозе. Определение гормонов - ПРЛ, фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеотропного (ЛГ), прогестерона(ПРОГ), тестостерона(Т), кортизола(К), дегидроэпиандростендинона (ДЭТА) - производилось электрохемилюминисцентным иммуноанализом на приборе Elecsys 2010 (Япония), реактивы фирмы Ф.Хоффман Ла Рош Лтд (Германия). Все обследованные были осмотрены гинекологом. Были проведены компьютерная/магнитно-резонансная томография(КТ/МРТ) гипофиза. Полученные в процессе исследования данные обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11).

Результаты исследования и обсуждение. Всем пациентам был исследован уровень ПРЛ (Табл.№1). В представленной таблице уровень ПРЛ имел достоверные различия между всеми группами (по многофакторному сравнению). Гипопрولاктинемия отмечалась при снижении уровня ПРЛ менее 136 mIU/ml. Гиперпрولاктинемия отмечалась при увеличении уровня ПРЛ более 835 mIU/ml. Уровни ПРЛ соответствовали изменениям гипофиза («пустое» турецкое седло, аденома), выявленным у обследованных пациентов. Синдром «пустого» турецкого седла был выявлен при гипопрولاктинемии у 23,53% женщин; при гиперпрولاктинемии - у 2,5% женщин.

Всем женщинам определяли содержание гонадотропных гормонов (Табл.№2). У женщин в возрасте старше 40 лет при гипопрولاктинемии, нормопрولاктинемии, гиперпрولاктинемии значительно увеличивались уровни ФСГ, ЛГ. Это свидетельствовало о гормональных изменениях в перименопаузе. Достоверных различий между группами не выявлено. Между уровнем пролактина и гормонами гипофиза (ЛГ, ТТГ) у всех обследованных женщин была выявлена статистически значимая ($P<0,05$) положительная корреляция. Таким образом, увеличение гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) в перименопаузу при гипопрولاктинемии происходило на фоне выявленных структурных изменений гипофиза.

Снижение уровня ПРОГ у женщин в возрасте старше 40 лет при гипопрولاктинемии характеризовало процессы угасания гормонального фона в перименопаузу. Таким образом, нарушение секреции пролактина оказывало влияние на функцию яичников - снижение выработки ПРОГ, что приводило к ановуляторным менструальным циклам.

Достоверные различия в уровнях E2 отмечались у обследованных женщин в перименопаузе (в возрасте старше 40 лет): при гипопрولاктинемии уровень E2 значительно увеличивался, а при нормо / гиперпрولاктинемии уровень E2 значительно

снижался. Увеличение уровня E2 в перименопаузе свидетельствовало о влиянии пролактина на функцию яичников. Снижение уровня E2 у женщин в возрасте старше 40 лет в группах с нормо / гиперпролактинемией отражало процессы угасания функции гонад в перименопаузу. Таким образом, колебания E2 зависели от возраста женщин – снижение E2 в возрасте старше 40 лет (в перименопаузу) и от уровня пролактина – увеличение при гипопролактинемии. Гиперэстрогения, возникающая при гипопролактинемии, приводила к развитию гиперполименореи, увеличению веса и нарушению структуры молочных желез (формирование мастопатии, фиброаденоматоза), что подтверждалось при УЗИ обследовании молочных желез.

Между уровнем ПРЛ и E2 у всех обследованных женщин в перименопаузе была выявлена статистически значимая ($P < 0,05$) отрицательная корреляция. При гипопролактинемии происходило увеличение выработки E2, нарушение функции гонад у женщин (нарушение менструальной функции), гиперплазия молочных желез, развитие фиброзно-кистозной мастопатии.

При гипопролактинемии в перименопаузе отмечалось значительное увеличение уровня Т, что достоверно различалось от групп с нормо / гиперпролактинемией. Гиперандрогения у женщин в возрасте старше 40 лет сопровождалась гирсутизмом, выявленным при обследовании в данных группах. Гирсутизм выявлялся у 62,50% женщин в перименопаузе при гипопролактинемии и 51,28% женщин - при гиперпролактинемии.

Всем пациентам определяли уровни ИНС в сыворотке крови натощак. У всех обследованных женщин при гипопролактинемии уровень инсулина достоверно ($p < 0,05$) был ниже. При гипопролактинемии происходило прямо пропорциональное снижение секреции ИНС, что может способствовало нарушению функции поджелудочной железы и развитию сахарного диабета.

При гипопролактинемии уровень гликемии через 2 час (при проведении глюкозотолерантного теста) был снижен у женщин старше 40 лет. ИМТ у всех обследованных имел достоверные различия. При гипопролактинемии ИМТ у женщин был достоверно ($p < 0,05$) увеличен - более 31,35%. Увеличение ИМТ при гипопролактинемии свидетельствовали о влиянии ПРЛ на метаболические процессы. У всех обследованных женщин была выявлена статистически значимая ($P < 0,05$) положительная корреляция между уровнем ПРЛ и: уровнями глюкозы натощак, уровнями глюкозы через 2 часа после глюкозотолерантного теста. При гипопролактинемии происходило снижение гликемии.

Пациентам с гипопролактинемией было предложено ЗГТ (препаратом «Фемостон 2/10»). Через 6 месяцев по сравнению с исходными данными отмечалось достоверное ($P < 0,001$) увеличение уровня ПРЛ, ПРОГ и снижение уровня Т (Табл. №3). Показатели печеночных проб оставались стабильными, в пределах нормы.

Прогестерон, введенный после эстрогенов, вызывает повышение ПРЛ и ЛГ. Этот эффект, по-видимому, опосредуется через быстрое выделение ГТ-РГ, который, в свою очередь, индуцирует паракринное взаимодействие гонадотрофов с лактотрофами, приводящее к выбросу обоих гормонов.

С точки зрения использования в составе комбинированных режимов ЗГТ среди препаратов гестагенов привлекает внимание дидрогестерон. Он не проявляет андрогенной или эстрогенной активности. Обладает защитным действием в отношении эндометрия и не снижает при этом благоприятный эффект эстрогенов на уровень липидов крови и плотность костей.

Влияние эстрогенов на симпатическую нервную систему подтверждается подавлением активности тирозингидроксилазы - фермента, участвующего в синтезе катехоламинов (эстрогены увеличивают плотность и функцию альфа₂-адренорецепторов). Показано, что у женщин в период менопаузы, по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, выявляются повышенные уровни норадреналина в крови и более выражено стресс-индуцированное увеличение концентраций норадреналина, нивелируемое на фоне лечения эстрадиолом.

Таким образом, нормализация уровней пролактина, прогестерона, тестостерона доказала эффективность лечения в данной группе больных. Применение ЗГТ (препарат «Фемостон 2/10») позволила нормализовать содержание ПРЛ, ПРОГ, Т в крови и поддерживать стабильный его уровень на протяжении всего периода терапии.

Выводы:

1. При гипопролактинемии (снижение уровня пролактина менее 136 mIU/ml) на КТ / МРТ гипофиза был выявлен синдром «пустого» турецкого седла у 23,53% женщин.
2. При гипопролактинемии было выявлено снижение уровня прогестерона менее $0,43 \pm 0,7$ ng/ml у женщин в возрасте старше 40 лет, что свидетельствовало об угасании гормонального фона в перименопаузу и являлось основанием для назначения прогестагенов в качестве патогенетического лечения.
3. При гипопролактинемии было выявлено увеличение уровней эстрадиола более $813,41 \pm 6,2$ pg/ml, Т более $14,93 \pm 0,1$ ng/ml, что приводило к развитию

гиперполименорреи, увеличению веса и нарушению структуры молочных желез (формирование мастопатии, фиброаденоматоза) более 50% случаев, сопровождалось гирсутизмом, выявленным у 62,50% женщин в перименопаузе, развитием абдоминального ожирения.

4. При гипопролактинемии происходило снижение секреции инсулина, что способствовало развитию сахарного диабета и метаболического синдрома.

5. Увеличение индекса массы тела более 31% при гипопролактинемии свидетельствовало о влиянии и роли пролактина в развитии метаболического синдрома.

6. «Фемостон 2/10» - препарат, содержащий дидрогестерон - аналог натурального женского прогестерона, полностью лишенный андрогенных эффектов. Дидрогестерон защищает эндометрий от развития гиперпластических процессов, не ограничивает защитное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и костную ткань, не влияет на метаболизм глюкозы и функции печени, не вызывает увеличения массы тела.

7. Применение гормонотерапии (препарат «Фемостон 2/10») позволило нормализовать содержание пролактина, прогестерона, тестостерона в крови и поддерживать стабильный его уровень на протяжении всего периода терапии.

Таблица №1

Содержание пролактина в сыворотке крови у пациентов (M±m)

Группы	Женщины старше 40 лет	ПРОЛАКТИН, mIU/ml
Гипопролактинемия	N=51	127,83±0,6*
Нормопролактинемия	N=163	326,79±0,69
Гиперпролактинемия	N=40	1647,28±225,4**

Примечание: * P <0,05, **P<0,001 – достоверность различий по сравнению с нормой

Таблица №2

Содержание гонадотропных гормонов в сыворотке крови у пациентов (M±m)

группы	Женщины старше 40 лет	ФСГ, mIU/ml	ЛГ, mIU/ml
Гипопролактинемия	N=51	51,19±0,2	16,16±0,3

Нормопролактинемия	N=163	61,59±0,3	21,51±0,2
Гиперпролактинемия	N=40	70,25±0,2	26,97±0,9

Таблица №3

Результаты лечения гипопролактинемии (M±m)

	Пролактин, mIU/ml		Прогестерон, ng/ml		Тестостерон, ng/ml	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Женщины старше 40 лет (N=51)	127,83±10,3	320,74±15,8*	0,43±0,7	24,3±0,1*	14,93±0,1	1,2±0,05*

Примечание: * P<0,001 – достоверность различий по сравнению с исходными данными

Литература:

1. Asa SL, Ezzat S. 1998 The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. Endocrim Rev. 19:798-827. III Всероссийская научно-практическая конференция "Актуальные проблемы нейроэндокринологии" Москва, 6-7 октября 2003 г.
2. Monson JP. The epidemiology of endocrine tumours. Endocrine-Related Cancer, 7,2000,29-36 selective pressure expressed at the uterine level. Am. J. Reprod. Immunol., 1999, V. 41, R 5-22.
3. Fournier A., Berrino R, Riboli E. et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int. J. Cancer, 2005, V. 114, P. 448-454.
4. Franke H. R., Kole S., Ciftci Z., Haanen C, Vermes I. In vitro effects of estradiol,

dydrogesterone, tamoxifen and cyclophosphamide on proliferation vs. death in human breast cancer cells. *Cancer Lett*, 2003, V. 190, P. 113-118.

5. Joachim R., Zenclussen A. C, Polgar B. et al. Steroids. The progesterone derivative dydrogesterone abrogates murine stress-triggered abortion by inducing a Th2 biased local immune response, 2003, V. 68, P. 931-940.
6. Nielsen M., Thomsen J. L., Primdahl S. et al. *Br. J. Cancer*. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies, 1987, V. 56, P. 814-819.
7. Raghupathy R., Al Mutawa E., Makhseed M. et al. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. *BJOG*, 2005, V. 112, P. 1096-1101.
8. Szekeres-Bartho J., Polgar B., Kozma N. et al. Progesterone-dependent immunomodulation. *Chem. Immunol. Allergy*, 2005, V. 89, R 118-125.
9. Weiderpass E., Adami H. O., Baron J. A. et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J. Natl. Cancer Inst*, 1999, V. 91, P. 1131-1137.