**ВИБІР МЕТОДУ ТЕРАПІЇ ЖІНОК З ЕНДОКРИННИМ БЕЗПЛІДДЯМ ТА ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ**

**Кузьміна О.О., Сафаргаліна-Корнілова Н.А., Кузьміна І.Ю.**

**Харківський національний медичний університет, м Харків, Україна**

Провідною ознакою ендокринного безпліддя служить хронічна ановуляція і порушення структури ендометрія на тлі гормональних відхилень [1]. Ановуляція може бути обумовлена ​​багатьма причинами - як ураженням на різних рівнях репродуктивної системи, так і розладом функцій інших ендокринних залоз, однак у всіх випадках її патогенез пов'язаний з порушенням зв'язків в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчнііки. Тому основу лікування ендокринного жіночого безпліддя складає забезпечення процесу овуляції [2].

Гіперпролактинемия (ГПРЛ) - стан, що характеризується підвищеним вмістом пролактину (ПРЛ) в організмі, що є ознакою неблагополуччя репродуктивної системи людини [3]. Механізм порушення репродуктивної функції на тлі ГПРЛ виникає як в гіпоталамусі, так і в яєчниках. У гіпоталамусі під впливом пролактину зменшується синтез і виділення гонадотропін-рилізинг-гормонів (Гн-РГ) та, відповідно, ЛГ і ФСГ. В яєчниках пролактин гальмує гонадотропін-залежний синтез стероїдів, знижує чутливість яєчників до екзогенних гонадотропінів і прогестерону [4]. Актуальним питанням при лікуванні ендокринного безпліддя на фоні ГПРЛ є нормалізація концентрації в крові ПРЛ, шляхом збереження основних функцій гіпофізу, а також відновлення роботи яєчників і концентрації гонадотропних гормонів з подальшим настанням вагітності [5].

Крім досить ефективних медикаментозних засобів терапії ГП, що становлять групу агоністів дофаміну (бромокріптин, квінаголід і каберголін), останнім часом, для поліпшення результатів лікування ендокринних порушень, використовують препарати імуно-біологічної дії [6]. Одним з таких препаратів є заморожена при температурі мінус 196оС сироватка кордової крові людини (Сертифікат про державну реєстрацію МОЗ України № 604/06 300 200 000 від 04.07. 2006). Перевагою кріоконсервованої сироватки кордової крові людини (КСККЧ) є те, що вона нормалізує ендокринний і неврологічний статус, стимулює імунні процеси і гемопоез у організмі. Містить інтерлейкіни, інтерферони, біологічно активні аміни, гормони, мікроелементи, які присутні в фізіологічних концентраціях, необхідних для відновлення гормональної, імунної, кровотворної, нервової і ендокринної систем. Препарат не токсичний, не має побічних ефектів і добре переноситься пацієнтами [7].

**Матеріали та методи.**

Обстежено 46 пацієнток з ГПРЛ і первинним безпліддям, які були розділені на 2 клінічні групи. 1 група складалася з 25 жінок з безпліддям ендокринного генезу на тлі недостатності лютеінової фази і ГПРЛ, які отримували медикаментозну терапію антагоністами дофаміну. У 2 групу увійшли 21 пацієнтка з безпліддям і ГПРЛ, які отримували в комплексному лікуванні крім антагоністів дофаміну - КСККЧ. Контрольну групу склали 20 здорових і потенційно фертильних жінок. У якості антагоніста дофаміна, пацієнткам 1 і 2-ї групи призначали каберголін в дозі від 0,125 до 2,0 мг / тиждень (в залежності від рівня ПРЛ) 2 прийоми на тиждень. КСККЧ застосовувалася на тлі терапії каберголіном (хворим 2 групи) за такою методикою: внутрішньом'язове або підшкірне введення препарату дозою 1,8 мл з інтервалом в 2-3 доби. Курс лікування становив 5 ін'єкцій. Повторні курси проводили з місячною перервою. Всім пацієнткам було проведене повне клінічне обстеження, при якому вивчені гінекологічний, соматичний, алергологічний та інфекційний анамнези. Скарги пацієнток в основному зводилися до безпліддя протягом 3-5 років, порушенню оваріально-менструального циклу за типом оліго- і аменореї, хворобливості молочних залоз за 10-15 днів до початку менструації, галактореї. За тестами функціональної діагностики, гормональним дослідженням і УЗД моніторингу визначені час, якість дозрівання фолікулів і утворення жовтих тіл у кожної обстеженої нами пацієнтки. Діагноз функціональної ГПРЛ встановлювався на підставі визначення підвищеного базального рівня пролактину в сироватці крові (в інтервалі від 650 мМО / л до 2500 мМО / л), а також після виключення органічної патології гіпоталамуса і гіпофіза за даними рентгенографії, комп'ютерної томографії або магнітно - резонансної томографії головного мозоку. Контроль за показниками концентрації ПРЛ проводили в динаміці терапії щомісячно: на 5-7-й день циклу при відновленні менструального циклу або 1 раз у 30 днів при аменореї.

**Результати та їх обговорення.**

Після проведеного лікування у хворих 1 і 2 груп спостерігалося зниження концентрації пролактину в плазмі крові. Однак, терміни нормалізації концентрації ПРЛ, були значно вище у пацієнток 2-ї групи, які отримували в комплексній терапії КСККЧ. Крім скарг на порушення менструальної функції та безпліддя, жінки до проведення терапії відзначали періодичний головний біль, порушення зору, набухання молочних залоз і їх болючість. Після проведеної терапії практично у всіх хворих зникали скарги вже після місячного курсу лікування, однак, у пацієнток 2 групи нормалізація загального стану відбувалася значно швидше, практично через 10-14 днів після початку курсу терапії. При рентгенологічному дослідженні турецького сідла ні у жодної з пацієнток патології не було виявлено. На тлі зниження ПРЛ і відновлення нормальних взаємин в гіпоталамо-гіпофіз-яєчниковаї системі, наступало відновлення менструального циклу. Через 6 місяців після лікування ГПРЛ жінкам обох груп проводився ультразвуковий моніторинг динаміки дозрівання фолікула і наявності овуляції. На підставі даних ультразвукового моніторингу на 8-й день циклу середній діаметр зрілих фолікулів пацієнток 1-ї групи з недостатністю лютеїнової фази і ГПРЛ склав 8,7 ± 0,2 мм, на 14-17 день циклу середній розмір домінантного фолікула склав 21,0 ± 0,4 мм. що було достовірно (р <0,05) більше показників цієї групи пацієнток до лікування (13,9 ± 0,2 мм) і істотно не відрізнялося від показників контрольної групи (21,2 ± 0,6 мм). На 14-17 день циклу у 14 (56%) пацієнток 1-ї групи у дугласовому просторі візуалізувалася рідина, що є ознакою овуляції, що відбулася. У 11 (44%) пацієнток домінантний фолікул зазнавав зворотний розвиток, у 4 (16%) пацієнток не овульований фолікул перетворився в фолікулярну кісту. Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) не спостерігався в групі обстежених, однак, 2 (8%) пацієнтки вказували на відчуття дискомфорту в черевній порожнині, 10 (40%) жінок скаржились на головний біль, 6 (24%) пацієнток - на порушення сну, які вони пов'язували з прийомом медикаментів.

При ультразвуковому дослідженні проводилося вимірювання товщини ендометрію для оцінки його реакції на стимуляцію овуляції. У пацієнток 1-ї групи після 6-місячного прийому антагоністів дофаміну в періовуляторному періоді ендометрій досягав 6,4 ± 0,54 мм, що було достовірно (р <0,05) меньш за показники контрольної групи (10,5 ± 0,85 мм ) і достовірно не відрізнялося від показників цієї групи до стимуляції овуляції (5,5 ± 0,42 мм). УЗ-картина ендометрію пацієнток 1-ї групи в середній стадії секреції мала тришарову структуру у 18 (72%) жінок - товщиною 7,2 ± 0,62 мм, що було достовірно (Р <0,05) меншим за товщину ендометрію в контрольній групі (12,0 ± 0,23 мм). Таким чином, структура і товщина ендометрію жінок 1-ї групи в фазі середньої секреції нагадувала періовуляторний його стан.

З метою оцінки ефективності 6-місячного лікування жінок з гіперпролактинемією антагоністами дофаміну нами проводилося дослідження гормонального фону жінок. У пацієнток 1-ї та 2-ї груп було виявлено достовірне (р <0,05) підвищення рівнів ФСГ (5,5 ± 0,5 і 8,7 ± 0,9 Мод / мл відповідно) та естрадіолу (49,0 ± 14 і 108,7 ± 9,1 нмоль / л) в порівнянні з контрольною (6,3 ± 1,1 Мод / мл і 116 ± 7,2 нмоль / л відповідно) групою. Концентрація ЛГ (6,9 ± 0,3 і 10,8 ± 0,5 Мод / мл) і прогестерону (8,3 ± 0,6 і 17,1 ± 1,4 нг / мл) була достовірно (р <0 , 05) нижчою у пацієнток 1-ї групи в порівнянні з пацієнтками контрольної (11,6 ± 0,5 Мод / мл 17,3 ± 1,2 нг / мл) групи і практично не відрізнялася від контролю у пацієнток 2-ї групи.

Для з'ясування функціонального стану яєчників виробляли вимір базальної температури тіла, яка під впливом терапії нормалізувалася у 16 ​​(64%) пацієнток. У 4 жінок 1-ї групи наступила маткової вагітність, з яких у 1 (4%) жінки стався викидень в терміні до 12 тижнів вагітності, у 3 (12%) пацієнток вагітність прогресувала.

У пацієнток 2-ї групи, на тлі комплексного лікування антагоністами дофаміну і КСККЧ, через 6 місяців відбулася нормалізація меноциклограм, що сталося у 13 (61,9%) пацієнток. Діаметр преовуляторного домінантного фолікула у пацієнток 2-ї групи склав 19,4 ± 0,3 мм, що було достовірно (р <0,05) меншим у порівнянні з контрольною (21,2 ± 0,6 мм) групою, проте достовірно ( р <0,05) більше в порівнянні із 1-ю (13,9 ± 0,2 мм) групою. У 3 (14,3%) пацієнток 2-ї групи на 14-17 день циклу констатовані УЗ-ознаки овуляції, що відбулася. До середини стадії секреції товщина ендометрію (10,5 ± 0,32 мм) у 2-й групі була достовірно (р <0,05) меншою в порівнянні із контрольною (12,0 ± 0,23 мм) групою, але достовірно ( р <0,05) більшою у порівнянні з 1-ю (7,2 ± 0,62 мм) групою. Терапія антагоністами дофаміну і КСККЧ сприяла трансформації 3-х лінійного ендометрію М-ехо в стадії середньої секреції. Таким чином, запропонований комплексний метод лікування гіперпролактинемії із застосуванням КСККЧ у більшому відсотку випадків (р <0,05) сприяє секреторним перетворенням ендометрію (26,7 ± 1,7%), за даними УЗД, ніж ізольоване застосування антагоністів дофаміну протягом 6 місяців (13,4 ± 3,2%).

**Висновки.**

Застосування антагоністів дофаміну з КСККЧ сприяло корекції гормонального статусу, нормалізації овуляції і менструального циклу у пацієнток з ендокринною безплідністю на тлі гіперпролактинемії через 6 місяців після лікування, що проявилося достовірною нормалізацією рівня ФСГ, підвищенням вмісту ЛГ, прогестерону, естрадіолу до показників контрольної групи жінок.

**Використана література.**

1. Грищенко В.И.Нормализация овуляции и структуры эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием на фоне гиперпролактинэмии под воздействием различных методов терапии / В.И. Грищенко, Абузайд С. Самар, И. Ю. Кузьмина // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. - Київ : «Інтермед», 2010. - С. 496-500.

2. Овсянникова Т.В. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин. Автореф. ... докт. мед. наук, 1990.- 26 с.

3. Harroti N. The frequency of macroprolactinaemia in pregnant women and the geterogenesis of its etiology/ N.Harroti //J Clin Endocrinol Metabol. - 2016.- №6.- Р. 586–690.

4. Йен С.С.К. Пролактин и репродуктивная функция человека. Репродуктивная эндокринология. Под ред. С.С.К.Йена и Р.Б.Джаффе. М.: Медицина. 2008; - 318 с.

5. Fluckiger E, Del Pozo E, von Werden K. Prolactin: physiology, clinical findings. Berlin: Springer-Verlay. 2012; P. 224–249.

6.Haga H., The prevalence of hyperprolactinemia in patients  
with primary Sjogren's syndrome / H. Haga, T. Rygh // J. Rheumatol. — 2009. — Vol. 26, №6. -P. 1291-1295.

7. Roeschlau P. Enzymatische bestimmung des gesamtcholestrines in serum / P. Roeschlau, E. Berndt, W. Gruber //Z. Scand. Klin» Chem. – 2014. – №. 12. – P.226-231.