

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Гиперпластические процессы в эндометрии (ГПЭ) занимают особое место в клинической гинекологии, представляя собой одну из наиболее частых причин аномальных маточных кровотечений у женщин в репродуктивный и перименопаузальный период, а также являясь важным фактором риска развития рака эндометрия, частота которого значительно увеличилась за последние двадцать лет (рис. 1) [1–3]. Учитывая тенденцию современных женщин к более поздней реализации репродуктивной функции, вопрос эффективной органосберегающей терапии ГПЭ на сегодня особенно актуален. Не менее важным вопросом является предупреждение рецидивов гиперплазии эндометрия, так как возникновение инвазивного рака тела матки у больных с рецидивирующей формой гиперплазии эндометрия отмечено в 20–30% случаев [3, 4]. В этой связи следует отметить результаты исследований D.E. Marsden (2001), согласно которым в большинстве случаев рецидивы имели место у пациенток с простыми формами гиперплазии эндометрия, что указывает на ошибочность недооценки роли этой патологии в контексте риска развития рака эндометрия [3, 5].

Доказано, что ведущим патогенетическим механизмом развития ГПЭ является абсолютное или относительное преобладание эстрогенов над гестагенами, что приводит к нарушению баланса между процессами пролиферации и апоптоза клеток, находящихся на молекулярном уровне под контролем сложного взаимодействия клеточных и внеклеточных регуляторных компонентов [1, 4, 6]. Большим количеством исследований продемонстрирована немаловажная роль локальной (тканевой) гиперэстрогемии на фоне нормальной концентрации эстрадиола в периферической крови [1, 3, 4, 7].

Однако, несмотря на множество работ, посвященных всестороннему исследованию эстроген-гестагенного дисбаланса, данные о факторах, приводящих к его формированию, крайне противоречивы и неполны. Указанный факт объясняется, в первую очередь, существованием множества разнообразных причин, приводящих к преобладанию пролиферативных процессов в эндометрии, а также неоднородностью механизмов их реализации. В ряде исследований, изучающих сочетание рака и железистой гиперплазии на фоне гиперэстрогемии, зарегистрирована различная способность гиперплазированных

участков к злокачественному перерождению, что свидетельствует о том, что длительная эстрогенная стимуляция является не единственным и, возможно, не решающим фактором в патогенезе малигнизации [1, 3, 4, 8, 9]. Таким образом, гиперэстрогения, являясь, несомненно, важным элементом патогенеза ГПЭ, представляет собой лишь часть сложного комплекса взаимодействия различных системных и локальных гормональных дисфункций, молекулярно-генетических вариаций, иммунных и рецепторных изменений.

На сегодняшний день к хорошо изученным этиопатогенетическим факторам развития абсолютной или относительной гиперэстрогемии относят состояния, сопровождающиеся: гиперинсулинемией, повышением внегонадного синтеза эстрогенов и хронической ановуляцией (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, синдром поликистозных яичников, прием экзогенных эстрогенов или тамоксифена). Однако следует признать, что у более половины больных, особенно с простыми формами ГПЭ, не диагностированы вышеуказанные патологии [3, 9, 10, 11, 12].

Достижения в области нейроиммунной эндокринологии и молекулярной генетики последних десятилетий способствовали расширению понимания биологической роли пролактина в различных физиологических и патологических процессах и в частности в патогенезе доброкачественных и злокачественных опухолевых заболеваний.

Известно, что пролактин участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадотропной оси: влияет на секрецию гонадотропных рилинг-гормонов и частоту импульсов секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), а, соответственно, на рост и созревание фолликулов, овуляцию и функцию желтого тела [13–15]. Изучение патогенеза стресс-индуцированной патологии показало, что наряду с надпочечниковыми гормонами пролактин является одним из наиболее активных участников энергетического и пластического обеспечения стресс-реакции: он способен повышать содержание ДНК и РНК, ускорять синтез белка в клетке, повышать активность фосфатаз, увеличивать количество гликогена в клетках, уменьшать потребление глюкозы и кислорода, в целом активируя анаболические процессы в организме [13–15]. Вышеперечисленные механизмы имеют большое значение в адаптации организма к экстремальным условиям.



Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-корр.
НАМН Украины, заместитель
директора по научной работе,
заведующая отделением
эндокринной гинекологии
Института педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины

Т.Н. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., научный сотрудник
отделения эндокринной
гинекологии Института
педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины

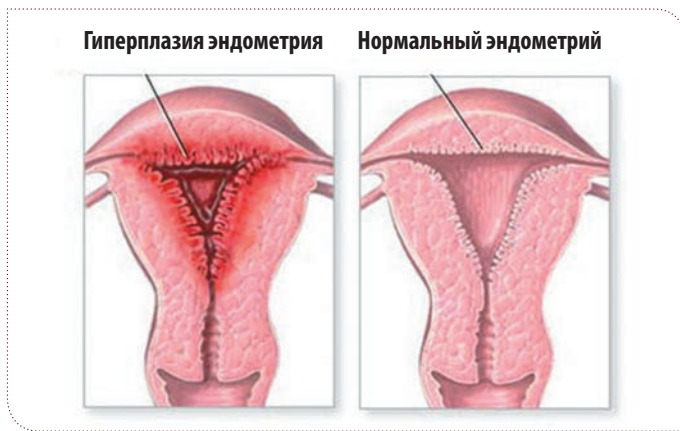


РИС. 1. ЭНДОМЕТРИЙ В НОРМЕ И ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ

Описанное разнообразие функций пролактина обуславливается, во-первых, значительной вариабельностью его концентраций в системном кровотоке в зависимости от условий существования индивида, во-вторых – наличием его рецепторов в большинстве органов и тканей. Эти же факторы подтолкнули ученых к рассмотрению пролактина в роли фактора туморогенеза [13, 16, 17]. В ряде когортных исследований было продемонстрировано наличие связи повышенных в пределах нормы уровней циркулирующего в крови пролактина с риском развития рака молочной железы и простаты, однако патогенез этого явления долгое время не мог быть полностью объяснен теоретически и воспроизведен в лабораторных моделях [16, 17]. В ходе современных исследований в этом направлении была установлена дуальная природа пролактина: с одной стороны, он является гипофизарным гормоном, регуляция секреции которого осуществляется преимущественно с участием дофамина, а с другой – проявляет свойства цитокина, реализуя свои эффекты в пределах тканей за счет пара- и аутокринных механизмов регуляции, большинство из которых до конца не изучены. Существуют предположения о разностороннем активирующем/супрессирующем (up-regulation / down-regulation) взаимодействии гипофизарного пролактина и его тканевого аналога посредством различных промежуточных субстанций [18, 19].

Пролактинрецепторные системы были выявлены во многих органах и тканях, в том числе в ткани мио-, эндометрия и лейомиомы матки [18–20]. В исследованиях R.A. Nowak et al. было показано, что пролактин выступает в роли митогенного фактора роста для ткани лейомиомы и клеток миометрия [21, 22]. Учитывая множественные формы и функции пролактина, можно предположить реализацию его эффектов с участием различных механизмов. Экспериментальным путем было установлено, что пролактин: стимулирует продукцию факторов роста, в частности инсулиноподобного фактора роста-1, снижает синтез в печени глобулина, связывающего половые гормоны, что способствует увеличению концентрации свободных половых стероидов; угнетает апоптоз, а также обладает способностью непосредственно стимулировать митотическую активность гладкомышечных клеток матки [18, 19, 23, 24]. В этой связи следует отметить, что доля ГПЭ в структуре всей гинекологической патологии при сочетании с миомой матки возрастает с 15–40 до 76% [4].

По всей видимости, участие пролактина в патогенезе ГПЭ долгое время не рассматривалось в связи с угнетением на фоне гиперпролактинемии секреции гонадотропных гормонов и, следовательно, снижением функции яичников. Однако такая ситуация имеет место при значительно повышенных уровнях пролактина (как правило, на фоне опухолей гипофиза). При функциональной (в большинстве случаев стресс-индуцированной) гиперпролактинемии наблюдается лишь снижение пиковых амплитуд ЛГ, что приводит к нарушению процесса созревания ооцита, неполноценной овуляции и гипофункции желтого тела [14, 15, 25]. Описанный сценарий является классическим примером развития относительной гиперэстрогении. Помимо этого гипо-надотропные состояния на фоне функциональной гиперпролактинемии сопровождаются активацией внегонадных источников синтеза эстрогенов, в частности адипоцитами. Согласно исследованиям O. Serri et al. (2006), гиперпролактинемия ассоциирована с инсулинорезистентностью и хронически повышенными уровнями С-реактивного белка [26, 27]. Учитывая обнаружение рецепторов и экспрессии пролактина в жировой ткани, следует рассматривать этот гормон в роли цитокина, регулирующего функцию жировой ткани и таким образом участвующего в регуляции ее ароматазной активности в формировании инсулинорезистентности [26–28]. Кроме того, хронический стресс, следствием которого является функциональная гиперпролактинемия, сопровождается повышением концентраций надпочечниковых андрогенов, служащих субстратом для преобразования в эстрогены в жировой и других тканях [19, 20].

Таким образом, анализ современных данных литературы об этиологии и патогенезе гиперплазии эндометрия демонстрирует широкое разнообразие факторов, приводящих к развитию эстроген-гестагенного дисбаланса как на системном, так и на локальном уровне. Из сказанного следует, что в контексте лечения саплиментация гестагенов устраняет лишь последствия гиперэстрогении, но не оказывает должного влияния на причины ее развития. Это объясняет высокую частоту рецидивов ГПЭ после окончания терапии гестагенами.

Можно предположить, что выделение этиологического фактора развития эстроген-гестагенного дисбаланса, в частности связанного с функциональной гиперпролактинемией, и включение воздействующих на него компонентов в комплексную терапию позволит повысить эффективность лечения и уменьшить частоту рецидивов.

Опыт применения препарата специального экстракта прутняка BNO 1095 с мягким дофаминергическим действием (Циклодинон) в комплексном лечении недостаточности лютеиновой фазы у женщин с повышенными уровнями индивидуальной перцепции стресса продемонстрировал высокую эффективность такого подхода за счет быстрой нормализации уровней гонадотропных гормонов и функции желтого тела на фоне устранения функциональной гиперпролактинемии [29].

Цель исследования: оценить эффективность комплексной терапии простой неатипической гиперплазии эндометрия с использованием препарата мягкого дофаминергического действия на растительной основе (Циклодинона).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На предварительном этапе было обследовано 180 женщин репродуктивного возраста (от 25 до 45 лет) с ано-

мальными маточными кровотечениями, обусловленными неатипической гиперплазией эндометрия (диагноз верифицирован гистологически). Исследование уровней сывороточного пролактина у данного контингента позволило выявить погранично и умеренно повышенные уровни этого гормона – от 26,6 до 34,3 нг/мл (средний показатель $27,4 \pm 2,8$ нг/мл) у 29,4% пациенток (53 случая). Диагностика причин гиперпролактинемии показала наличие микроаденомы гипофиза лишь у одной пациентки. В остальных же случаях гиперпролактинемия носила функциональный характер и была обусловлена повышенными уровнями индивидуальной перцепции стресса, что согласуется с проведенными нами ранее исследованиями и данными литературы. Результаты этого этапа исследования послужили обоснованием для дальнейшего изучения вопроса о роли пролактина в развитии гиперплазии эндометрия, в частности о возможности медикаментозного воздействия на этот фактор в процессе лечения и профилактики рецидивов.

Для достижения поставленной цели в исследование было включено 50 пациенток в возрасте от 25 до 45 лет с аномальными маточными кровотечениями и гистологически подтвержденным диагнозом простой железисто-кистозной гиперплазии без атипии на фоне умеренно повышенных уровней пролактина (функциональная гиперпролактинемия). После подписания информированного согласия и проверки критериев исключения (наличие ожирения, синдрома поликистозных яичников, сахарного диабета 2-го типа, онкологических заболеваний, острых воспалительных процессов малого таза, миомы матки крупных размеров, беременности, состояний, сопровождающихся почечной и печеночной недостаточностью, данных о непереносимости препаратов, запланированных для применения в исследовании) пациентки были рандомизированы (методом таблицы случайных чисел) на 2 группы. Пациентки основной группы (25 женщин, средний возраст $38,5 \pm 3,2$ года) с целью лечения гиперплазии эндометрия получали Дуфастон (дидрогестерон) по 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла, а также препарат Циклодинон по 40 капель раствора 1 раз в день на протяжении 6 мес. Пациентки группы сравнения (25 женщин, средний возраст $37,6 \pm 2,8$ года) получали монотерапию Дуфастоном в течение 6 мес.

На этапе первичного обследования после установления диагноза гиперплазии эндометрия на основании клинических и ультразвуковых критериев в фолликулярную фазу менструального цикла проводилось исследование уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ЛГ, эстрадиола и пролактина, во второй фазе этого же цикла – исследова-

ние прогестерона и повторно пролактина. Для оценки результатов использовали показатели группы здоровых женщин (контрольную группу составили 45 женщин, средний возраст 36,5 лет). В следующем цикле проводили биопсию эндометрия под контролем гистероскопии, при этом исключали другие возможные причины аномальных маточных кровотечений. В конце 3-го и 6-го месяцев от начала лечения осуществляли ультразвуковую оценку и биопсию эндометрия, исследование уровней пролактина. Через 3 мес. после окончания терапии выполняли ультразвуковую оценку состояния эндометрия с последующей биопсией по показаниям, исследование уровней ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола и прогестерона. Кроме того, в дневниках наблюдения пациентки фиксировали явления мастодинии / масталгии, появление ациклических кровотечений, кровомазаний и побочных явлений на фоне получаемой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К обнаруженным на долечевом этапе особенностям гормонального гомеостаза пациенток с гиперплазией эндометрия относились более низкие по сравнению с группой контроля уровни ФСГ ($5,2 \pm 1,2$ и $11,6 \pm 1,6$ мМЕ/мл, соответственно, $p < 0,05$), ЛГ ($7,1 \pm 1,6$ и $15,4 \pm 3,2$ мМЕ/мл, соответственно, $p < 0,05$) и эстрадиола ($0,14 \pm 0,025$ против $0,35 \pm 0,05$ нмоль/л, $p < 0,05$) в фолликулярной фазе цикла (рис. 2, 3). Интересно, что во второй фазе менструального цикла уровни эстрадиола у пациенток с гиперплазией были в два раза выше ($0,28 \pm 0,05$ против $0,26 \pm 0,1$ нмоль/л), чем в первой, в то время как в группе контроля средний уровень эстрадиола во второй фазе цикла был ниже, чем в первой (рис. 3). Показатели пролактина как в первой, так и во второй фазах цикла у пациенток группы исследования достоверно превышали таковые в группе контроля (рис. 4). Уровни прогестерона в середине второй фазы у женщин с гиперплазией эндометрия были значительно ниже, чем в группе контроля ($12,2 \pm 2,5$ против $30,1 \pm 3,6$ нмоль/л, $p < 0,05$; рис. 5).

Таким образом, состояние гормонального гомеостаза у женщин с ГПЭ на фоне функциональной гиперпролактинемии характеризовалось снижением уровней гонадотропных гормонов на этапе селекции и роста доминантного фолликула, относительной гиперэстрогенией и абсолютной гипопрогестеронемией во вторую фазу менструального цикла.

Среднее значение толщины эндометрия при первичном исследовании у женщин с гистологически подтвержденной гиперплазией составило $16,8 \pm 2,5$ мм по сравнению с



Ведущим патогенетическим механизмом развития ГПЭ является абсолютное или относительное преобладание эстрогенов над гестагенами, что приводит к нарушению баланса между процессами пролиферации и апоптоза клеток



Результаты проведенных исследований указывают на высокую вероятность существенной роли функциональной гиперпролактинемии в патогенезе ГПЭ

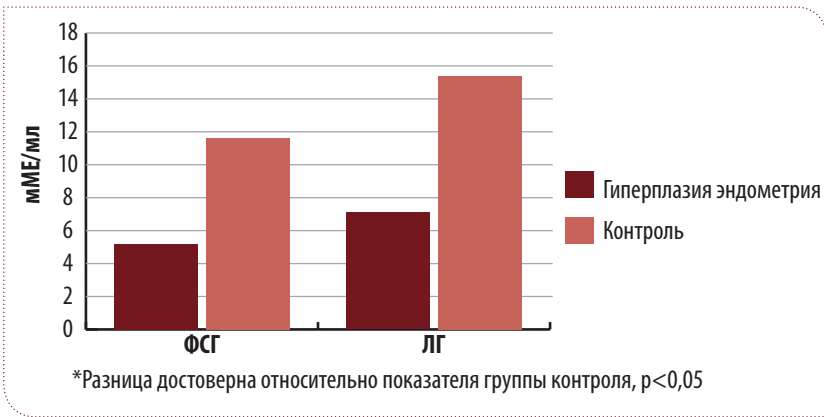


РИС. 2. СРЕДНИЕ УРОВНИ ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ В Фолликулярную фазу цикла у пациенток с гиперплазией эндометрия и группы контроля, $M \pm m$

показателем у здоровых женщин в аналогичный день цикла – $10,6 \pm 1,8$ мм, $p < 0,05$. К качественным признакам диффузного ГПЭ относились: неоднородная за счет множественных мелких анэхогенных включений структура,

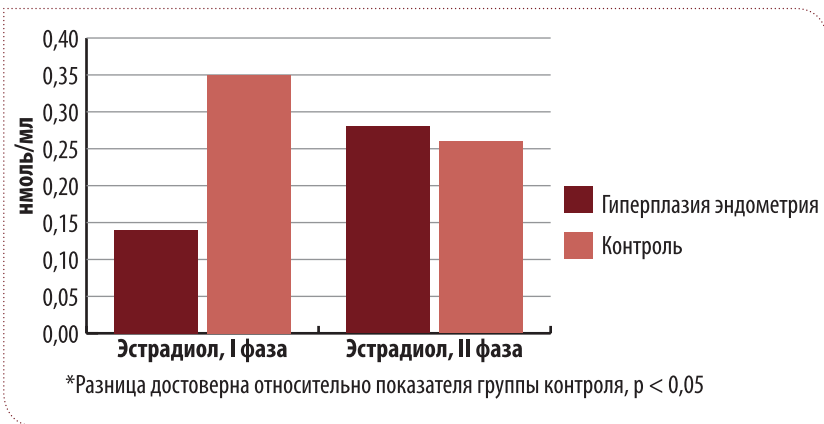


РИС. 3. СРЕДНИЕ УРОВНИ ЭСТРАДИОЛА И ПРОЛАКТИНА В I и II фазу у пациенток с гиперплазией эндометрия и группы контроля, $M \pm m$

волнистость эхоизображения линии смыкания переднего и заднего листков эндометрия, наличие множественных цветковых локусов в эндометрии при цветном доплеровском картировании с правильным распределением

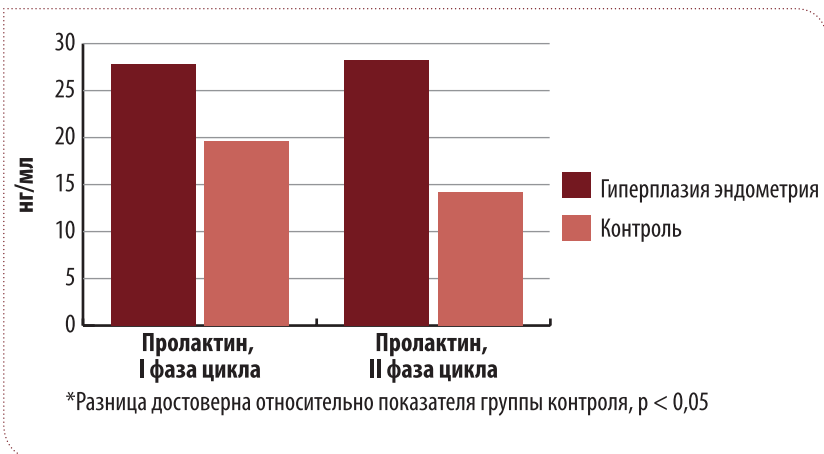


РИС. 4. СРЕДНИЕ УРОВНИ ПРОЛАКТИНА В I и II фазу у пациенток с гиперплазией эндометрия и группы контроля, $M \pm m$

сосудов в виде параллельных цветковых полос. Очаговые формы ГПЭ характеризовались локальным утолщением эндометрия, неоднородной эхоструктурой и аналогичным описанному выше характером распределения сосудов.

Гистологические изменения эндометрия были представлены активными формами железистой гиперплазии (24%, 12 случаев), вероятнее всего обусловленными эпизодами персистенции фолликула накануне, и так называемыми покоящимися формами железистой гиперплазии (36%, 38 случаев), что соответствует длительному воздействию низких уровней эстрогенов при отсутствии прогестерон-ассоциированных изменений.

Динамика регрессии толщины эндометрия на фоне лечения, представленная на рис. 6, демонстрирует более быстрые темпы изменения этого показателя у пациенток, получавших комплексную терапию (основная группа), по сравнению с пациентками, получавшими монотерапию (группа сравнения). Эти данные согласуются с результатами гистологического исследования образцов эндометрия на фоне и по окончании лечения.

Оценка состояния эндометрия на фоне лечения показала, что в основной группе уже после 3 мес. в 68% случаев (17 пациенток) имел место регресс гиперплазии эндометрия в форме сочетания неактивного состояния желез с выраженной картиной децидуализации стромы. В 24% случаев (6 пациенток) зарегистрировано преобладание секреторных изменений в железах над неактивным их состоянием на фоне децидуальной реакции стромы. И лишь у 8% случаев (2 пациентки) в эндометрии сохранялась остаточная пролиферативная активность в форме гипопластического смешанного типа эндометрия (на фоне децидуализации стромы – небольшое количество хаотично расположенных кистозно-расширенных желез правильной и неправильной формы).

В группе сравнения на 3-м месяце терапии преобладала гистологическая картина неполной регрессии пролиферативных явлений в форме гиперпластического смешанного эндометрия в 44% случаев (увеличенное количество кистозно-расширенных, хаотично расположенных желез, часто содержащих в просвете секрет), в 36% случаев (9 пациенток) – гипопластического смешанного эндометрия. Явления неактивного состояния и секреторных изменений железистого аппарата и выраженной децидуальной реакции стромы описаны в 20% случаев (5 пациенток).

Таким образом, в основной группе процент гистологических заключений, констатирующих лишение эндометрием пролиферативной активности, был значительно выше, нежели в группе сравнения: 92 против 20% ($p < 0,05$).

По окончании курса лечения гистологическая картина в основной группе была представлена преимущественно сочетанием децидуализации стромы в комбинации с неактивным состоянием желез (84%, 21 случай). В 16% случаев имело место атрофическое со-

стояние эндометрия. Явлений персистенции пролиферативных изменений эндометрия в основной группе зарегистрировано не было.

В группе сравнения после 6 мес. в 24% случаев (6 пациенток) сохранялись остаточные пролиферативные изменения в форме гипопластического смешанного типа эндометрия, в 76% имела место типичная децидуальная реакция стромы в сочетании с секреторными или атрофическими изменениями желез.

Прогрессирование простой гиперплазии в комплексную или атипическую форму не было отмечено ни в одном случае.

Интересно, что уровни пролактина в соответствующие периоды (через 3 и 6 мес. от начала лечения) отличались в основной группе ($18,1 \pm 2,6$ и $14,2 \pm 2,2$ нг/мл, соответственно) и группе сравнения ($24,4 \pm 1,8$ и $22,3$ нг/мл, соответственно) при $p < 0,05$ (рис. 7). Это подтверждает предположение об участии хронически повышенных уровней циркулирующего пролактина в развитии и персистенции гиперпролиферативных процессов в эндометрии.

Описанные результаты патоморфологической картины и гормонального статуса на фоне лечения свидетельствуют о более быстрых темпах регрессии гиперпластических изменений эндометрия в случае применения комплексной терапии с использованием компонента, нормализующего уровень пролактина.

Переносимость лечения была хорошей в обеих группах, однако в группе сравнения достоверно чаще регистрировали мастодию / масталгию: 44% (11 пациенток) против 16% (4 пациентки), $p < 0,05$.

Результаты оценки уровней гонадотропных гормонов и половых стероидов через 3 мес. после окончания лечения свидетельствовали о персистенции первоначальных нарушений у пациенток группы сравнения по сравнению с пациентками основной группы. Так, средний уровень прогестерона в период максимальной активности желтого тела у пациенток группы сравнения был достоверно ниже, чем у пациенток основной группы: $9,1 \pm 2,4$ нмоль/л против $19,4 \pm 3,5$ нмоль/л (таблица). Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении уровней гонадотропных гормонов в фолликулярной фазе.

Статистически значимого отличия средних показателей эстрадиола в основной группе и группе сравнения в первой и второй фазах цикла зарегистрировано не было, что не исключает возможности относительной гиперэстрогении ввиду упомянутого выше существенного снижения уровня прогестерона.

Очевидно, причиной описанных нарушений были повышенные по сравнению с показателями основной группы уровни пролактина. Так, средний уровень пролактина у пациенток группы сравнения был достоверно выше,

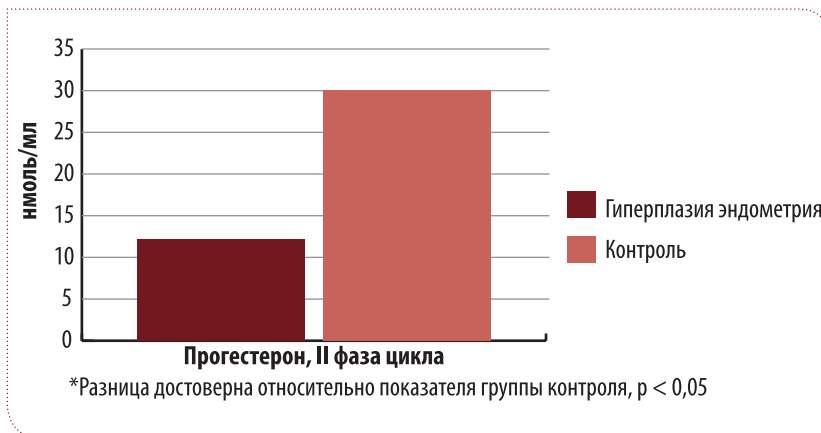


РИС. 5. СРЕДНИЕ УРОВНИ ПРОГЕСТЕРОНА ВО II ФАЗУ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ, $M \pm m$

чем в основной группе: $27,4 \pm 2,8$ нг/мл против $18,1 \pm 2,5$ нг/мл.

Кроме того, через 3 мес. после окончания терапии 56% женщин (14 пациенток) группы сравнения отмечали увеличение объема

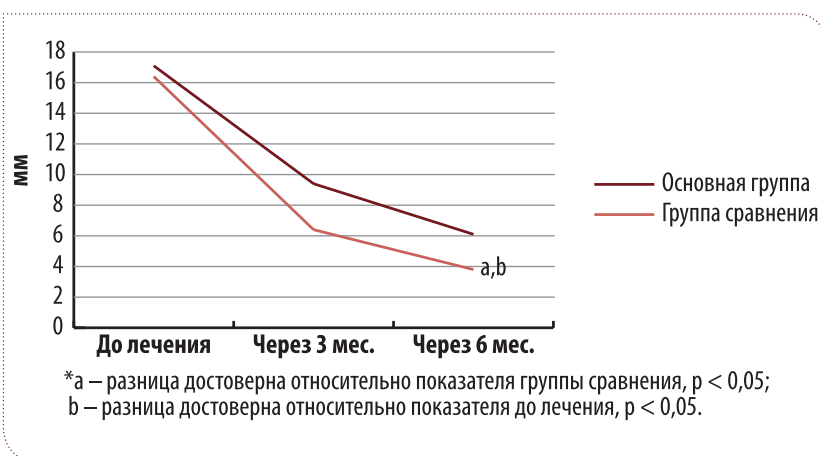


РИС. 6. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ТОЛЩИНЫ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ, $M \pm m$

менструальных кровотечений. Сравнение толщины эндометрия по данным трансвагинального УЗИ на 3-й день после окончания менструации показало достоверно большее значение этого показателя у пациенток груп-

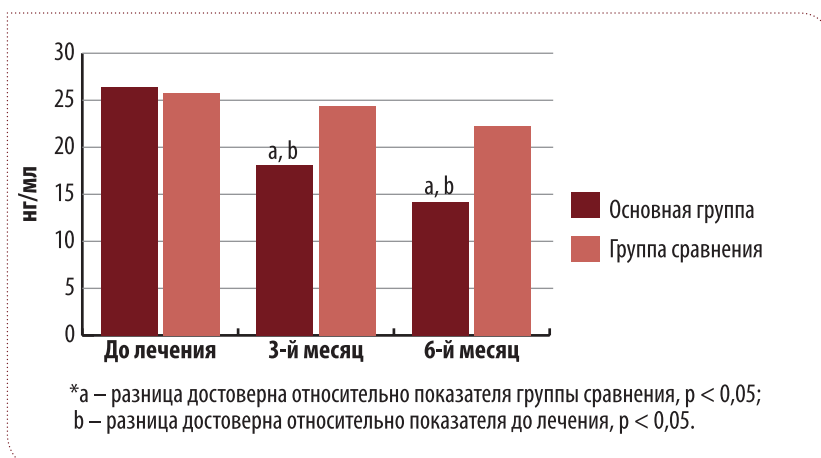


РИС. 7. ДИНАМИКА СРЕДНИХ УРОВНЕЙ ПРОЛАКТИНА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ, $M \pm m$

пы сравнения: $14,1 \pm 1,8$ мм против $8,2 \pm 1,2$ мм в основной группе ($p < 0,05$), что в сочетании с выявленными гормональными нарушениями позволяет предположить развитие рецидива гиперплазии эндометрия.

ТАБЛИЦА

| Гормон (фаза менструального цикла) | Единицы измерения | Основная группа | Группа сравнения |
|------------------------------------|-------------------|-----------------|------------------|
| ФСГ (I) | мМЕ/мл | 11,2 ± 2,2* | 5,2 ± 2,2 |
| ЛГ (I) | мМЕ/мл | 16,8 ± 2,6* | 9,2 ± 2,8 |
| Пролактин (I) | нг/мл | 16,8 ± 3,2* | 25,8 ± 2,6 |
| Пролактин (II) | нг/мл | 18,1 ± 2,5* | 27,4 ± 2,8 |
| Эстрадиол (I) | нмоль/л | 0,27 ± 0,02 | 0,24 ± 0,04 |
| Эстрадиол (II) | нмоль/л | 0,21 ± 0,02 | 0,34 ± 0,05 |
| Прогестерон (II) | нмоль/л | 19,4 ± 3,5* | 9,1 ± 2,4 |

*Разница достоверна относительно показателя группы сравнения, $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА.
ПОКАЗАТЕЛИ
ГОРМОНАЛЬНОГО
ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК
ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ
СРАВНЕНИЯ ЧЕРЕЗ 3 МЕС.
ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ,
M ± m

ВЫВОДЫ

- Результаты проведенных исследований указывают на высокую вероятность существенной роли функциональной гиперпролактинемии в патогенезе ГПЭ.
- Основной механизм развития ГПЭ на фоне функциональной гиперпролактинемии – нарушение нормального процесса созревания фолликула и овуляции, результатом

чего является последовательность событий: недостаточность лютеиновой фазы цикла / персистенция фолликула – относительная / абсолютная гиперэстрогения – хроническая эстрогенная стимуляция эндометрия – гиперплазия эндометрия.

- Описанные в литературе плейотропные эффекты пролактина и наличие тканевых форм этого гормона предполагают существование дополнительных механизмов его участия в развитии ГПЭ, в частности путем воздействия на тканевые факторы роста и внегонадный синтез эстрогенов.
- Опыт сочетания гестагенной терапии простой неатипической гиперплазии эндометрия с препаратом мягкого дофаминергического действия (Циклодинон) показал целесообразность применения такого подхода не только для повышения эффективности и переносимости терапии, но и, что не менее важно, с целью профилактики рецидивов гиперпластических процессов.

P

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Запорожан В.Н.
Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – №1 (3). – С. 5–12.
Zaporozhan VN
Timely diagnostics and treatment of endometrial hyperplastic processes / VN Zaporozhan, TF Tatarchuk, VG Dubinina, NV Cossey // Reproductive Endocrinology. – 2012. – № 1 (3). – P. 5–12.

2. Кузьмина И.Ю.
Дифференцированные подходы к выбору лечебной тактики у больных с гиперпластическими процессами эндометрия / И.Ю. Кузьмина, Н.М. Пасиешвили, О.Н. Пашченко и др. // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 61–64.
Kuzmina IY
Differentiated approach to the choice of treatment strategy in patients with endometrial hyperplasia / IY Kuzmina, NM Pasiashvili, ON Pascenco et al. // International Journal of Medicine. – 2011. – № 4. – P. 61–64.

3. Lacey J
Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma / J. Lacey, V. Chia Maturitas / Expert Review of Anticancer Therapy – May 2009. – V. 63, Is. 1. – P. – 39–44.

4. Сидорова И.С.
Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии / И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова, А.С. Федотова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 19–22.
Sidorova IS
Modern approach to the problem of hyperplastic processes in the endometrium / IS Sidorova, NA Sheshukova, AS Fedotova // Russian Journal of the Obstetrician-Gynecologist. – 2008. – № 5. – P. 19–22.

5. Marsden DE, Hacker NF
Optimal management of endometrial hyperplasia. Best Practice and Research / D.E. Marsden, N.F. Hacker // Clin Obstet and Gynec. – 2001. – № 15 (3). – С. 393–405.

6. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н., Горенкова О.С. и др.
Оптимизация гормональной противорецидивной терапии гиперпластических процессов в эндометрии у женщин позднего репродуктивного возраста // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 5. – С. 31–35.
Gasparyan ND, Kareva EN, Gorenkova OS et al.
Optimization of anti-recurrent hormonal therapy of hyperplastic processes in

the endometrium in women of late reproductive age // Russian Journal of the Obstetrician-Gynecologist. – 2007. – № 5. – P. 31–35.

7. Кузнецова И.В., Могиревская О.А., Якокутова М.В. и др.
Дисфункциональные маточные кровотечения и простая гиперплазия эндометрия в перименопаузе: возможности гормональной коррекции // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 70–74.
Kuznetsova IV, Mogirevskaya OA, Yakokutova MV et al.
Dysfunctional uterine bleeding and simple endometrial hyperplasia in premenopausal women: the possibility of hormonal correction // Russian Journal of the Obstetrician-Gynecologist. – 2008. – № 5. – P. 70–74.

8. Ткаченко Л.В.
Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Вестник ВОЛГГМУ. – 2007. – С. 3–7.
Tkachenko LV
Current views on the pathogenesis of endometrial hyperplastic processes in menopausal women / LV Tkachenko, NI Sviridova // Herald of VOLGGMU. – 2007. – P. 3–7.

9. Адамян Л.В., Глякин Д.С., Самойлова А.В. и др.
Воспалительный процесс в этиологии и патогенезе рака эндометрия // Проблемы репродукции. – 2007. – № 1. – С. 21–25.
Adamyan LV, Glyakin DS, Samoilova AV et al.
Inflammatory process in the etiology and pathogenesis of endometrial cancer // Reproduction Problems. – 2007. – № 1. – P. 21–25.

10. Бурлев В.А., Саркисов С.Э., Ильясова Н.А. и др.
Гиперплазия эутопического эндометрия: атипия и ангиогенез // Проблемы репродукции. – 2007. – № 5. – С. 21–27.
Burlev VA, Sarkisov SE, Ilyasova NA et al.
Eutopic endometrial hyperplasia: atypia and angiogenesis // Reproduction Problems. – 2007. – № 5. – P. 21–27.

11. Татарчук Т.Ф.
К вопросу о лечении гиперплазии эндометрия / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2 (4). – С. 88–92.
Tatarchuk TF
Issue of the treatment of endometrial hyperplasia / TF Tatarchuk, LV Kalugina // Reproductive Endocrinology. – 2012. – № 2 (4). – P. 88–92.

12. Кузнецова И.В.

Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия / И.В. Кузнецова // Журнал «Трудный пациент». – 2010. – № 1–2.

Kuznetsova IV

Treatment options for endometrial hyperplastic processes / IV Kuznetsova // Journal «DifficultPatient.» – 2010. – № 1–2.

13. Косей Н.В.

Новые аспекты биологической роли системной и локальной гиперпролактинемии / Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко, Л.А. Васильченко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 4 (6). – С. 8–13.

Cossey NV

New aspects of the biological role of systemic and local hyperprolactinemia / NV Cossey, TN Tutchenko, LA Vasilchenko // Reproductive Endocrinology. – 2012. – № 4 (6). – P. 8–13.

14. Татарчук Т.Ф.

Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии / Т.Ф. Татарчук, С.В. Гуньков, О.А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 44.

Tatarchuk TF

Modern approaches to the diagnostics and treatment of hyperprolactinemia / TF Tatarchuk, SV Gunkov, OA Efyemenko // Reproductive Endocrinology. – 2012. – № 1 (3). – P. 44.

15. Egli M

Prolactin secretion patterns: basic mechanisms and clinical implications for reproduction / M Egli, B Leeners, THC Kruger // Reproduction. – 2010. – Vol. 140. – P. 643–654.

16. Levina V

Biological significance of prolactin in gynecologic cancers / V Levina, B Nolen, Yunyun Su et al. // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69 (12).

17. Berinder K

Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study / K Berinder, O Akre, F Granath et al. // Endocrinol. – 2011. – Vol. 1. – P. 209–215.

18. Bernichtein S

New concepts in prolactin biology / S Bernichtein, Ph Touraine, V Goffin // Journal of Endocrinology. – 2010. – Vol. 206. – P. 1–11.

19. Ignacak M, Kasztelnik T, Sliwa RA, Korbut K, Rajda TJ

Guzik prolactin – not only lactotrophin a «new» view of the «old» hormone / M Ignacak, T Kasztelnik, R Sliwa et al. / Journal of physiology and pharmacology. – 2012. – Vol. (63). – P. 435–443.

20. Grattan DR

Prolactin: A pleiotropic neuroendocrine hormone / DR Grattan, IC Kokay // Journal of Neuroendocrinology. – 2008. – Vol. 20. – P. 752–763.

21. Nowak RA

Prolactin is an autocrine or paracrine growth factor for human myometrial and leiomyoma cells / Nowak RA, Mora S, Diehl T et al. // Gynecolobstetinvest. – 1999. – Vol. 48. – P. 127–132.

22. Baban RS

Prolactin receptors in uterine leiomyomas / RS Baban, ST Al-Zuheiri, YY Farid // Saudi Med J. – 2008. – Vol. 29, № 11. – P. 1593–1596.

23. Sabry M

Innovative oral treatments of uterine leiomyoma / M Sabry, A Al-Hendy // Obstetrics and gynecology international. – Vol. 2012. – P. 1–10.

24. Selmanoff IR

Hyperprolactinemia alters the frequency and amplitude of pulsatile luteinizing hormone secretion in the ovariectomized rat cohen-becker / IR Selmanoff, PM Wise // Neuroendocrinology. – 1986. – Vol. 42. – P. 328–333.

25. Serri O

The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy / O Serri, L Li, J Mamputu // Clinical Endocrinology. – Vol. 64 (4). – 2006. – P. 366–370.

26. Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N

Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions / T Brandebourg, E Hugo, N Ben-Jonathan // Diabetes obesmetab. – 2007. – Jul; 9 (4). – P. 464–76.

27. Архипкина Т.Л.

Роль пролактина в формировании нарушений углеводного обмена у больных с синдромом поликистозных яичников / Т.Л. Архипкина, Л.П. Любимова, Е.И. Каленик // Проблеми ендокринної патології. – 2010. – № 1. – С. 38–44.

Arkhipkina TL

Prolactin role in the formation of carbohydrate metabolism in patients with polycystic ovary syndrome / TL Arkhipkina, LP Lyubimova, EI Kalenik // Problems of the endocrine pathology. – 2010. – № 1. – P. 38–44.

28. Татарчук Т.Ф.

Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 2. – С. 34–39.

Tatarchuk TF

Treatment of the stress-induced luteal phase deficiency / TF Tatarchuk, NV Cossey, TN Tutchenko // Reproductive Endocrinology. – 2011. – № 2. – P. 34–39.

29. Marsden DE

Optimal management of endometrial hyperplasia. Best Practice and Research / DE Marsden, NF Hacker // Clin. Obstet. and Gynec. – 2001. – Vol. 15. – P. 393–405.

КОРЕКЦІЯ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Т.Н. Тутченко, к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

У статті представлено результати вивчення особливостей дисгормональних порушень у жінок пізнього репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією ендометрія на фоні функціональної гіперпролактинемії. Обґрунтовано доцільність комплексного підходу до лікування гіперплазії ендометрія у цього контингенту хворих із використанням препарату рослинного походження з м'якою дофамінергічною дією (Циклодинон).

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, пролактин, функціональна гіперпролактинемія, недостатність лютеїнової фази, гіперестрогенія.

HYPERPROLACTINEMIA CORRECTION IN THE COMPLEX TREATMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of NAMS of Ukraine, Deputy Director for Research Work, Chief of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

T.N. Tutchenko, PhD, researcher of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

The paper describes the results of the research of hormonal changes in women of late reproductive age with nonatypical endometrial hyperplasia combined with functional hyperprolactinemia. The rationale of complex approach to the treatment of such patients with the use of herbal dopaminergic medication CycloDYNON is substantiated.

Keywords: endometrial hyperplasia, prolactin, functional hyperprolactinemia, luteal phase defect, hyperestrogenemia.