

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ <sup>1</sup> ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М. І. ПИРОГОВА

*ЗАБОЛОТНА МАРИНА ЛЕОНТІЇВНА*

УДК: 618.396:612.43.018

**КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА УДОСКОНА-  
ЛЕННЯ ТЕРАПІЇ НЕВИНОШУВАННЯ ПРИ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕ-  
МІЇ**

**14.01.01 – акушерство та гінекологія**

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
**кандидата медичних наук**

Вінниця – 2004

**Дисертацією є рукопис**

Роботу виконано в Інституті педіатрії, акушерства та гінекології Академії медичних наук України, м. Київ

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Писарєва С.П.**, завідувач відділення невиношування вагітності Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Франчук Анатолій Юхимович**, професор кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

доктор медичних наук, професор **Коханевич Євгенія Вікторівна**, Заслужений лікар України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології КМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

**Провідна установа:** Національний медичний університет ім. О.О. Бого-мольця МОЗ України

Захист відбудеться “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2004 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К5.600.01 у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2003 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
доктор медичних наук, доцент

Покидько М.І.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Невиношування – серйозне ускладнення вагітності, частота якого складає 10-25% до загального числа вагітностей.

Проблема невиношування має велике соціальне значення: це вплив на рівень народжуваності, перинатальної та ранньої дитячої смертності, повноцінності потомства (А.Т. Терешин, 1998). Недоношені діти складають 50% випадків мертвонароджень, 60-70% випадків ранньої неонатальної та 65-75% випадків дитячої смертності (А.Т. Терешин, 1998).

Перинатальний аспект проблеми невиношування є провідним в соціальному відношенні через шкідливий вплив на плід при перериванні вагітності, особливо в ранні терміни, що спричиняє збільшення частоти затримки внутрішньоутробного розвитку плода, різних вад розвитку, нервово-психічних порушень та гіпоксичного стану.

Вивченню питань етіології та патогенезу, удосконаленню методів профілактики та лікування невиношування вагітності приділяється велика увага (Т.Д. Травянюк, Я.П. Сольский, 1989, А. Frantz, 1988), і все ж таки частота цієї патології залишається високою.

В період вагітності виникає принципово нова функціональна система мати-плацента-плід зі своїми оптимальними параметрами, складними взаємопов'язаними та взаємообумовленими характеристиками.

Пролактин – представник родини поліпептидних гормонів, є унікальним за кількістю описаних біологічних ефектів, яких відомо більше сотні, та широтою спектру чутливих до нього клітин та функцій організму.

У вагітної жінки вміст пролактину починає збільшуватися у першому триместрі вагітності і продовжує прогресивно підвищуватися до кінця вагітності, досягаючи рівня, що в десятки разів перевищує такий у невагітних жінок; підвищення секреції пролактину, імовірно, індуковано естрогенами і є відображенням гіпертрофії і гіперплазії лактотрофів гіпофіза (N. Suganuma, et.al., 1986).

Все вищенаведене обумовлює доцільність вивчення ролі пролактину при невиношуванні вагітності як фактора, котрий контролює ендокринно-метаболічний гомеостаз вагітної, знаходячись у безпосередньому зв'язку з нейроендокринними чинниками, які відповідають за функціональний стан міометрія.

Не дивлячись на чисельні роботи, спрямовані на вивчення ролі пролактину при вагітності, в літературі немає відомостей про взаємовідносини пролактину зі статевими гормонами, а також про особливості перебігу вагітності при підвищеному рівні пролактину у жінок з невиношуванням.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** Дисертація виконана згідно плану НДР Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України ВК 20.00.01.99., № державної реєстрації

01.99.U000320: “Патогенез та терапія передчасного переривання вагітності при пізньому гестозі (пreeклампсії)”.

**Мета дослідження:** зменшення перинатальних втрат у жінок з невиношуванням на тлі підвищеного вмісту пролактину у крові шляхом удосконалення існуючої терапії на підставі вивчення гормонального статусу та його впливу на наслідки вагітності.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити вміст пролактину у сироватці крові вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та невиношуванням.

2. Вивчити клінічний перебіг вагітності, пологів, стан плода та новонародженого у жінок зі звичним невиношуванням при гіперпролактинемії.

3. Встановити кореляційний зв'язок вмісту пролактину, стероїдних статевих гормонів, (естрадіол, прогестерон) та простагландину  $E_2$  при фізіологічній вагітності та невиношуванні.

4. Внести корекцію до існуючих методів лікування невиношування вагітності з урахуванням вмісту пролактину та його взаємовідносин зі стероїдними гормонами та простагландином  $E_2$ .

5. Вивчити ефективність вдосконаленої терапії та впровадити її в практичну діяльність рододопомічних закладів.

*Об'єкт дослідження:* невиношування вагітності у жінок з гіперпролактинемією.

*Предмет дослідження:* клінічні прояви, гормональний гомеостаз, стан плода та новонародженого.

*Методи дослідження:* клінічні, гормональні, інструментальні, математично-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів:**

вперше вивчені взаємовідносини пролактину, стероїдних статевих гормонів та простагландину  $E_2$ , особливості перебігу та наслідки вагітності у жінок з невиношуванням при підвищеному рівні пролактину при вагітності.

Вперше показано, що у вагітних з невиношуванням у II триместрі відбувається підвищення вмісту пролактину крові незалежно від наявності галактореї. Схема обстеження таких вагітних доповнена визначенням вмісту пролактину у крові, починаючи з II триместру.

Вперше проведено аналіз корелятивної залежності вмісту кожного досліджуваного гормону з іншими при гіперпролактинемії у жінок з загрозою переривання вагітності.

Теоретично та практично доведено доцільність застосування алкалоїдів ріжок у вагітних з невиношуванням на тлі гіперпролактинемії.

На основі вивчення гормонального балансу, перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених у жінок з невиношуванням вагітності та гіперпролактинемією, яка виникає у другому триместрі, розроблена оптима-

льна схема лікування загрози переривання вагітності з використанням алкалоїдів ріжок.

**Практичне значення одержаних результатів:** на основі проведеного комплексного обстеження вагітних, що страждали невиношуванням гормональної етіології на тлі гіперпролактинемії, встановлено взаємозв'язок між вмістом пролактину, стероїдних статевих гормонів та простагландину E<sub>2</sub>; запропоновано визначення вмісту пролактину у крові вагітних з невиношуванням, починаючи з II триместру; для впровадження у практику родопомічних закладів запропонована схема лікування загрози переривання вагітності при гіперпролактинемії, що дозволило зменшити частість передчасного переривання вагітності.

**Особистий внесок здобувача:**

- особисто проведено системний та докладний інформаційний пошук, сформульовано за допомогою наукового керівника мету та завдання дослідження, проведено організацію процесу обстеження вагітних, його систематизацію та аналіз;

- проведено клінічне обстеження 132 вагітних, що страждали невиношуванням вагітності гормональної етіології та 30 здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності, проведено забір і підготовку біологічного матеріалу; проведено кардіомоніторне обстеження стану внутрішньоутробного плода;

- розроблено і впроваджено комплекс лікувально-профілактичних заходів для вагітних, що страждали невиношуванням вагітності гормональної етіології на тлі гіперпролактинемії, проведено детальний аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка, розроблені практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації:** результати досліджень повідомлені на 10 Світовому Конгресі з ендокринної гінекології ( Wroclaw, Poland, 2002); сателітному симпозиумі компанії “Солвей Фарма” “Гестагени – зірки у затінку (Київ, 2001); II Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні проблеми гінекологічної ендокринології” (Донецьк, 2001); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання перинатології” (Чернівці, 2001); XI з'їзді акушерів-гінекологів України (Київ, 2001).

**Публікації:** за матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових робіт: 4 – статті у наукових журналах, 1 – у матеріалах і конгресу.

**Структура дисертації:** дисертація написана українською мовою, включає вступ, огляд літератури, 7 розділів власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, викладена на 143 сторінках, ілюстрована 35 таблицями, 8 рисунками. Список використаної літератури містить 236 джерел, з них 66 українською та російською мовами, 170 іншомовних.

**Матеріали та методи дослідження.** Для вирішення поставлених завдань було обстежено 132 жінки віком від 18 до 43 років, які страждали на невиношування вагітності гормональної етіології і перебували на лікуванні в акушерських клініках Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України: 33 жінки з загрозою переривання вагітності за нормального вмісту пролактину – 1-а група, 60 вагітних з підвищеним вмістом пролактину без галактореї – 2-а група, 39 жінок з галактореєю – 3-я група, 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності – контрольна група для порівняння отриманих результатів.

Із 132 жінок, що спостерігалися, пологи в минулому мали місце у 62 (46,9%), штучні аборти – у 25 (18,9%), мимовільні аборти – у 45 (34,1%), припинення розвитку плода (ембріону) – у 8 (6,1%) жінок.

У всіх обстежених вивчали клінічний перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду, наслідки вагітності, стан дітей при народженні. Враховуючи те, що пролактин може впливати на скоротливу активність міометрія, а також сприяти продукції простагландинів, ми припустили, що підвищення вмісту цього гормону в разі невиношування вагітності може призводити до посилення тонуусу матки і загрози викидня. Користуючись цими міркуваннями ми вперше у вагітних жінок з загрозою самовільного викидня визначали вміст пролактину в крові, а разом з тим і вміст хоріонічного гонадотропіну, кортизолу, естрадіолу, прогестерону, простагландину  $E_2$  у крові та взаємозв'язок всіх перелічених гормонів.

Вміст пролактину та хоріонічного гонадотропіну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи фірми UBI “Maguvel”, вміст простагландину  $E_2$  – за допомогою наборів фірми “Amersham Pharmacia biotech” (Великобританія). Крім того, у всіх обстежених визначали вміст кортизолу, прогестерону та естрадіолу в крові радіоімунологічним методом із використанням наборів фірми ХОП ИБОХ АН Беларусі (вимірювання радіоактивності на гама-лічильнику фірми “LKB”, Швеція).

Крім прямих методів визначення вмісту статевих гормонів у сироватці крові використовували дуже інформативний діагностичний метод кольпоцитологічного дослідження, який відображає гормональну насиченість організму вагітної жінки. За допомогою цього методу можна виявити гормональні розлади задовго до появи клінічних ознак порушення перебігу вагітності. Суть методу полягає у вивченні ступеня проліферації епітелію піхви під впливом стероїдних гормонів.

Для комплексної оцінки внутрішньоутробного плода та виявлення ранніх ознак його страждання використовували метод кардіотокографії. Моніторинг проводили на кардіотокографі фірми Biomedica (Італія) в динаміці (до та після) лікування, одноразово на протязі 30 хвилин, із швидкі-

стю 1 см за 1 хвилину в період часу від 10 до 13 годин. Оцінку кардіотокограми проводили за шкалою Е.С. Готьє та співавт. і W. Fisher та співавт.

Всі жінки з невиношуванням вагітності, що знаходились під наглядом, отримували в стаціонарі комплексну базисну терапію загрози переривання вагітності відповідно методичним рекомендаціям “Сучасна профілактика, діагностика та лікування невиношування вагітності” (Київ, 2001), яка включає охоронний режим, спазмолітичну терапію (но-шпа, папаверину гідрохлорид, спазмалгон, баралгін, триган, максиган, міналган), токолітичні засоби (сірчанокислий магній, “Магне В<sub>6</sub>”, бета-адреноміметики (партусистен, гініпрал, алуpent, рітодрин та їх аналоги), та антагоністи кальцію (ізоптин, верапаміл, фенігідін) (для усунення побічної дії бета-адреноблокаторів).

Поряд з переліченими засобами призначали гормональну коригуючу терапію під контролем вмісту гормонів в сироватці крові вагітної і гормональної кольпоцитограми. Принципи гормональної терапії: обґрунтованість застосування гормональних препаратів; індивідуальний підбір дози; призначення гормональних засобів здебільшого після 8 тижнів вагітності.

З естрогенів застосовували фолікулін, з гестагенів – прогестерон, дуфастон та туринал (переважно після 12 тижнів вагітності), утрожестан.

Для нормалізації функції трофобласту призначали хоріонічний гонадотропін у I триместрі вагітності.

Дозу гормональних препаратів збільшували при збільшенні терміну вагітності. Вказану гормональну терапію проводили до 12-16 тижнів вагітності – тобто до становлення функції плаценти, після чого потреба у введенні гормонів зменшувалась або відпадала. Виключенням були гестагенні препарати: туринал, дуфастон, які застосовували і в більш пізні терміни (дуфастон до 20 тижнів, туринал – до 30-35 тижнів вагітності). Відміняли гормональні препарати поступово, тому що різка відміна може спровокувати переривання вагітності.

Традиційним компонентом лікування було призначення токоферолу ацетату.

Призначення фолієвої кислоти до 12 тижнів позитивно впливало на формування нервової трубки в умовах загрози переривання вагітності.

З метою пригнічення надлишкової продукції простагландинів, які викликають скорочення матки, призначали інгібітори простагландинів (індометацин, діклофенак та інші).

З метою зниження продукції ендогенних простагландинів та для запобігання гормонального впливу на плід, призначали аспірин протягом 1 місяця в дозі 0,05 г один раз на день (з другого триместру вагітності).

Гормональну терапію проводили під контролем гормональних показників та клінічних даних. Дозу препаратів, що призначались, визначали ступенем гормональних порушень. Жінкам з високими показниками вмісту

пролактину в крові та з галактореєю додатково призначали бромокриптин, починаючи з другого триместру вагітності. Дозу препарату підвищували поступово, починаючи від 0,6 мг на добу, до припинення відтікання молока і утримували такою, на якій зникала галакторея або знижувався вміст пролактину, до 34 тижнів вагітності, після чого поступово зменшували; у 36 тижнів препарат відміняли. Максимальна доза препарату складала 7,5 мг на добу.

Отримані результати оброблені на персональному комп'ютері за програмою стандартного пакету програм статистичної обробки, методом кореляційного аналізу, а також методами варіаційної статистики за допомогою мікрокалькулятора "Citizen ND-200" із застосуванням математичного забезпечення.

**Результати досліджень та їх обговорення:** при обстеженні вагітних з загрозою переривання отримані нові дані про концентрацію пролактину у сироватці крові. За визначеними показниками всіх вагітних можна розподілили на 3 групи.

До 1-ої групи віднесені жінки з загрозою переривання вагітності з наявним гормональним дисбалансом при збереженні концентрації пролактину у межах фізіологічних показників.

У таких жінок знижений вміст прогестерону, дещо підвищений вміст естрадіолу, збільшена концентрація кортизолу та простагландинів порівняно з показниками у контролі.

До 2-ої групи віднесені жінки з загрозою переривання вагітності, у яких спостерігалось більш вагоме зниження вмісту прогестерону у крові, більш суттєве збільшення концентрації естрадіолу, кортизолу та простагландину  $E_2$  на тлі підвищеного вмісту пролактину у крові, але за відсутності галактореї. У цих жінок більш виражені симптоми загрози переривання вагітності.

І зрештою, 3-ю клінічну групу склали вагітні з галактореєю. У них загроза переривання вагітності відбувалася при значних порушеннях вмісту гормонів: різкому зменшенні концентрації прогестерону, більш суттєвому, ніж у попередніх двох групах підвищенні концентрації естрадіолу, кортизолу та простагландину  $E_2$ .

Як показали проведені лабораторні дослідження, у здорових жінок під час фізіологічного перебігу вагітності рівень прогестерону у крові поступово зростає зі збільшенням терміну вагітності з  $45,8 \pm 1,1$  нмоль/л у першому триместрі до  $285,8 \pm 7,9$  нмоль/л у третьому.

У жінок, що страждали невиношуванням вагітності, рівень прогестерону у крові був вірогідно нижчий, ніж у здорових вагітних, але динаміка його вмісту зберігалася, навіть за наявності загрози переривання вагітності.



Вміст прогестерону у крові жінок з гіперпролактинемією був значно нижчий, навіть у порівнянні з показниками у жінок 1-ої групи. Найзначніше зниження концентрації прогестерону спостерігалось у II триместрі, коли формується і починає функціонувати плацента. У цьому періоді у жінок з невиношуванням, у яких при вагітності з'явилась галакторея, вміст прогестерону у крові достовірно знижувався не тільки відносно показників у жінок з невиношуванням, а й у жінок з гіперпролактинемією за відсутності галактореї.

Вміст естрадіолу у I триместрі в крові жінок з невиношуванням вагітності достовірно підвищувався порівняно з таким у здорових вагітних на 50%. У II та III триместрах вміст естрадіолу хоча й підвищувався відносно показника I-го триместру, але був достовірно нижчим, ніж у здорових вагітних. У жінок з гіперпролактинемією та невиношуванням (2-а група) спостерігалось достовірне підвищення вмісту естрадіолу у ранніх термінах вагітності та у II триместрі на тлі суттєвого зниження вмісту прогестерону.

Як відомо, причиною самовільного переривання вагітності є не тільки недостатність прогестерону або поєднана недостатність естрогенів і прогестерону, але й можлива також первинна недостатність ендокринної функції хоріону внаслідок ураження функціонального шару ендометрія.

У жінок з невиношуванням вагітності гормональної етіології (1-а група), відмічені суттєві порушення ендокринної функції хоріону, що проявлялися зміною вмісту та ритму секреції ХГ. На протязі всієї вагітності концентрація гормону значно нижча, ніж у відповідні терміни фізіологічної вагітності, і пікових значень ХГ досягав тільки на 12-му тижні вагітності (при фізіологічному перебігу вагітності – між 8 та 10 тижнями).

У жінок з невиношуванням вагітності за наявності гіперпролактинемії секреція ХГ досягала максимальних значень в 10-12 тижнів вагітності – 2-а група або до 8 тижня – 3-я група. Тобто, в обох групах є зрушення піку секреції ХГ, що можна розцінити як порушення функції трофобласта. Особливо це помітно у жінок 3-ої групи. Пік секреції настав рано – до 8 тижнів вагітності, а у III триместрі відбувалися значні коливання концентрації, що не характерно для його динаміки у здорових вагітних. Вміст ХГ наближався до значень, що мали місце у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, тільки в 21-24 тижні. Після 21-24 тижнів концентрація гормону різко знижувалась і залишалась такою до кінця вагітності.

Як показали проведені лабораторні дослідження, у здорових жінок під час фізіологічного перебігу вагітності вміст пролактину коливався від  $23,7 \pm 6,7$  нг/мл у I триместрі до  $164,8 \pm 10,45$  нг/мл у III триместрі. У жінок 1-ої групи концентрація пролактину достовірно не відрізнялась від показників у контролі, у жінок 2-ої групи вона була підвищеною ( $p < 0,05$ ):  $48,7 \pm 6,4$  у першому триместрі до  $274,4 \pm 8,3$  нг/мл у третьому, у жінок 3-ої групи – вміст пролактину був достовірно вище, ніж у 1-ій та 2-ій групах

та в контролі і коливався від  $78,8 \pm 13,4$  нг/мл у I триместрі до  $344,6 \pm 17,7$  нг/мл у III. (табл. 1).

Таблиця 1.

Вміст пролактину в крові у обстежених жінок ( $M \pm m$ )  
у динаміці вагітності

(нг/мл)

Групи обстежених, кількість жінок, час обстеження	№ пп	Термін вагітності (тижнів)			
		до 12	13-24	25-36	
Здорові (30)		1	$23,7 \pm 6,7$	$51,4 \pm 13,4$	$164,8 \pm 10,45$
1 (33)	до лікування	2	$27,3 \pm 5,7$	$60,2 \pm 7,8$	$178,3 \pm 12,1$
	після лікування	3	$26,4 \pm 6,2$	$58,3 \pm 8,1$	$169,8 \pm 10,4$
2 (60)	до лікування	4	$48,7 \pm 6,4^*$	$128,8 \pm 11,3^*$	$274,4 \pm 8,3^*$
	після лікування	5	$44,8 \pm 4,2^*$	$93,4 \pm 10,6^*$	$226,4 \pm 10,7^*$
3 (39)	до лікування	6	$78,8 \pm 13,4^*$	$214,6 \pm 19,4^*$	$344,6 \pm 17,7^*$
	після лікування	7	$64,6 \pm 6,6^*$	$122,8 \pm 16,5^*$	$242,4 \pm 16,4^*$

Як видно з табл.1, в процесі лікування вміст пролактину вірогідно зменшувався, хоча й не досягав показників у здорових вагітних.

Вміст кортизолу у динаміці фізіологічної вагітності поступово збільшувався і досягав  $620,1 \pm 27,3$  нмоль/л у III триместрі. У жінок 2-ої і 3-ої груп ці показники значно більші, ніж у жінок контрольної групи і складали  $719,1 \pm 34,4$  нмоль/л та  $739,0 \pm 31,6$  нмоль/л відповідно ( $620,1 \pm 27,3$  нмоль/л у контролі). А як відомо, підвищення показника кортизолу при вагітності посилює симптоми загрози її переривання.

Підвищенню тону м'язів міометрія може сприяти також зростання концентрації простагландину  $E_2$  у крові (табл.2).

Таблиця 2.

Вміст простагландину  $E_2$  в крові обстежених жінок ( $M \pm m$ )  
в динаміці вагітності до і після проведення рекомендованої терапії

(pg/мл)

Групи обстежених, кількість жінок, час обстеження	№ пп	Термін вагітності (тижнів)			
		до 12	13-24	25-36	
Здорові (30)		1	$2527,3 \pm 176,1$	$2797,0 \pm 160,1$	$4120,1 \pm 202,1$
1 (33)	до лікування	2	$2997,2 \pm 131,4^*$	$3281,0 \pm 139,7^*$	$4880,1 \pm 232,3$

	після лікування	3	2689,0±173,2	2983,1±213,3	4310,3±201,7
2 (60)	до лікування	4	3386,6±287,0	5544,4±301,0*	6080,1±437,6*
	після лікування	5	2839,5±189,1	3301,3±276,2*	4487,0±387,4
3 (39)	до лікування	6	3381,0±243,7	6389,1±437,4*	7340,2±588,1*
	після лікування	7	3127,1±201,4*	3847,1±187,3*	5021,3±381,5*

І дійсно, вміст простагландину  $E_2$  у жінок 1 групи значно вищий ніж у контролі, а у вагітних з гіперпролактинемією його показники перевищували не тільки рівні у контролі, але й концентрацію у вагітних 1-ої групи.

У жінок з загрозою переривання вагітності з гіперпролактинемією мала місце зниження вмісту прогестерону у крові у всіх триместрах вагітності в середньому на 30%, підвищення вмісту естрадіолу на 70% - у I, на 25% - у II, на 13% - у III триместрах; зниження вмісту хоріонічного гонадотропіну в крові на 35% у I триместрі та на 18-19% у II та III триместрах; різке збільшення вмісту простагландину  $E_2$  у I триместрі на 34%, у II – на 90%, у III – на 47%, підвищення вмісту кортизолу у I – на 24%, у II та III – на 13%.

Лабораторні показники щодо зміни концентрації перелічених гормонів повністю узгоджуються з клінічними даними стосовно перебігу вагітності та розвитку загрози її переривання.

При обстеженні вагітних з загрозою переривання нами отримані нові дані про концентрацію пролактину у сироватці крові.

Спираючись на ці дані, проводилася диференційована терапія у таких вагітних, про що сказано вище.

Проведений багатofакторний кореляційний аналіз вмісту вивчених гормонів показав сильну кореляційну залежність кожного з гормонів по відношенню до всіх інших як до, так і після лікування.

Так, пролактин на протязі усієї вагітності мав сильний корелятивний зв'язок з естрадіолом (0,7-1,0), який дещо послаблювався лише в терміні 25-36 тижні у жінок, яким не проведена рекомендована терапія (0,63).

Відношення вмісту пролактину до прогестерону на протязі I та II триместру, а також у III триместрі до лікування мало сильний зворотній зв'язок (-1,0-(-0,86)). Цей показник змінювався у III триместрі після лікування на слабкий та середній прямиий зв'язок (0,25 – 0,6).

Сильна зворотна корелятивна залежність визначалася у співвідношенні пролактину з хоріонічним гонадотропіном на протязі усієї вагітності як до лікування, так і після нього (-0,75 -(-1,0)), як і сильна пря-

ма залежність пролактину за простагландином  $E_2$  (0,80–1,0) та кортизолом (0,75-1,0).

В результаті проведеної терапії у вагітних 1-ої групи (невиношування ендокринного генезу при нормальному вмісті пролактину) спостерігалося вірогідне підвищення вмісту прогестерону у крові до показників у здорових, нормалізація вмісту естрадіолу, зменшення концентрації кортизолу та простагландину  $E_2$ . Клінічно стан вагітних поліпшувався, зменшувалися симптоми загрози переривання вагітності, покращувався стан плода.

У вагітних 2-ої групи (невиношування ендокринної етіології при підвищенні концентрації пролактину в крові), яким крім традиційної терапії призначали бромокриптин, спостерігалося на тлі нормалізації концентрації пролактину підвищення концентрації прогестерону, зменшення концентрації естрадіолу, кортизолу та простагландину  $E_2$  до нормальних або майже нормальних показників. У цих жінок відбувалося суттєве покращання клінічного перебігу вагітності, що дозволило 82,5% з них доносити вагітність до терміну пологів і народити життєздатних дітей.

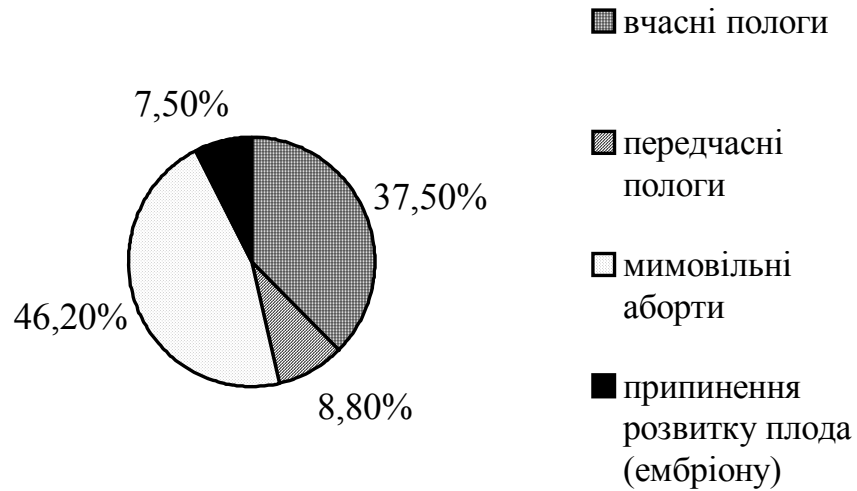
Помітний ефект від застосування рекомендованої терапії з включенням бромокриптину спостерігався особливо у жінок 3-ої групи (невиношування ендокринного генезу за наявності галактореї при підвищеному вмісті пролактину у крові). У них під впливом терапії зникла галакторея. При цьому нормалізувався вміст пролактину, суттєво підвищувалась концентрація прогестерону у крові, достовірно знижувались показники естрадіолу, кортизолу та простагландину  $E_2$ . Поряд зі зникненням галактореї різко зменшувалися симптоми загрози переривання вагітності, за даними кардіотокографії поліпшувався стан плода та зменшувалась збудливість матки. І не зважаючи на те, що у цій групі жінки з найбільш складною акушерською та ендокринною патологією, наслідки вагітності у них не гірші, ніж у жінок 1-ої та 2-ої груп і вчасні пологи склали 81,8%.

Про ефективність проведеної терапії свідчать наслідки вагітності. Після проведеного лікування у жінок 1-ої групи відбулося 84,4% пологів, у жінок 2-ої групи – 89,5% , у жінок 3-ої групи - 87,87%.

У 12,3% випадків (15,6%, 10,5%, 12,13% відповідно у 1-й, 2-й та 3-й групах) вагітність закінчилась мимовільними абортами та/або припиненням розвитку плода.

Якщо порівняти наслідки теперішньої вагітності у обстежених жінок з наслідками попередніх вагітностей, то видно, що у них кількість вчасних пологів достовірно зросла (у жінок 1-ої групи з 66,6% до 78,1%, 2-ої групи – з 42,85% до 82,5%, 3-ої групи - з 36,6% до 81,8%).

### Наслідки попередніх вагітностей



### Наслідки теперішньої вагітності

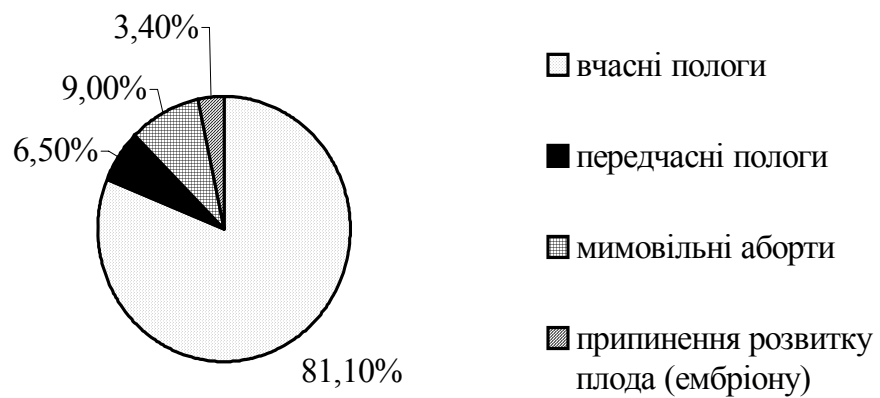


Рис.1 Наслідки попередніх та теперішньої вагітностей у обстежених повторновагітних жінок (%).

Як свідчать наведені дані, у жінок 1-ої групи показники кількості вчасних пологів (при попередніх та теперішній вагітності) відрізняються найменше через те, що лікування, проведене при теперішній та попередніх вагітностях подібне.

У жінок 2-ої та 3-ої груп ця різниця більш суттєва. Такі високі показники одержані завдяки застосуванню в комплексній терапії бромокриптину, чого не проводилось при попередніх вагітностях.

Таким чином, застосування бромокриптину сприяло поліпшенню гормонального балансу у вагітних з гіперпролактинемією, а також покращанню клінічних показників як під час вагітності, так і результатів її завершення.

Для того, щоб вирішити питання про необхідність застосування бромокриптину всім жінкам з загрозою переривання вагітності доцільно проводити дослідження концентрації пролактину у крові. Наведені ж результати дають підстави рекомендувати до широкого впровадження у практичну діяльність родопомічних закладів терапію з включенням бромокриптину для жінок з гіперпролактинемією та загрозою переривання вагітності, незалежно від наявності галактореї.

## ВИСНОВКИ

Робота стосується розробки комплексу лікувальних заходів для жінок з загрозою переривання вагітності при підвищенні вмісту пролактину у крові з наявністю галактореї або без неї.

1. У вагітних з невиношуванням вміст пролактину у крові коливається у широкому діапазоні від  $27,3 \pm 5,7$  нг/мл у I триместрі до  $344,6 \pm 17,7$  нг/мл у III триместрі. Відношення кількості вагітних з підвищеним вмістом пролактину до кількості вагітних з нормальними показниками складає за даними відділення невиношування вагітності 1:4.

2. При підвищеному вмісті пролактину у сироватці крові у 39,4% вагітних у II триместрі розвивається галакторея.

3. У жінок з загрозою переривання вагітності з гіперпролактинемією має місце зниження рівня прогестерону у крові у всіх триместрах вагітності у середньому на 30%, підвищення вмісту естрадіолу на 70% - у I, на 25% - у II, на 13% - у III триместрах; зниження вмісту хоріонічного гонадотропіну в крові на 35% у I триместрі та на 18-19% у II та III триместрах; різке збільшення вмісту простагландину  $E_2$  у I триместрі на 34%, у II – на 90%, у III – на 47%, підвищення концентрації кортизолу у I триместрі – на 24%, у II та III – на 13%. Вміст пролактину в крові при невиношуванні вагітності незалежно від наявності галактореї має тісний кореляційний зв'язок з вмістом усіх досліджених гормонів (естроген, хоріонічний гонадотропін, кортизол, простагландин  $E_2$ , прогестерон).

4. У жінок з галактореєю, що виникла у II триместрі вагітності, у 44,5% вагітність переривається (у I триместрі – 33%, у II – 11%), передчасні пологи відбуваються у 26% випадків.

5. При призначенні вагітним з гіперпролактинемією бромокриптину в комплексі лікувальних заходів відбувається нормалізація вмісту гормонів: знижується рівень пролактину у II триместрі з  $214,6 \pm 19,4$  нг/мл до  $122,8 \pm 16,5$  нг/мл, підвищується вміст прогестерону з  $76,6 \pm 5,9$  нмоль/л до  $128,4 \pm 11,4$  нмоль/л, вміст естрадіолу знижується з  $39,7 \pm 3,8$  нмоль/л до  $27,7 \pm 2,8$  нмоль/л, вміст хоріонічного гонадотропіну підвищується з  $12,4 \pm 1,2$  мМО/мл до  $20,4 \pm 2,3$  мМО/мл, вміст простагландину E<sub>2</sub> знижується також з  $6389,1 \pm 437,4$  рг/мл до  $3847,1 \pm 187,3$  рг/мл, вміст кортизолу зменшується з  $571,3 \pm 29,7$  нмоль/л до  $533,5 \pm 24,6$  нмоль/л ( $p < 0,05$  у всіх випадках).

6. Застосування бромокриптину у комплексі лікувальних заходів у жінок з гіперпролактинемією сприяє поліпшенню клінічного перебігу вагітності, припиненню галактореї, зменшенню частоти самовільного переривання вагітності до 17,8% та збільшенню кількості пологів до 82,2%, покращанню закінчення вагітності для матері та плода, зменшенню перинатальних втрат..

7. Позитивний вплив бромокриптину на перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у вагітних з гіперпролактинемією дозволяє рекомендувати його застосування для широкого впровадження в акушерсько-гінекологічну практику.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Писарева С.П., Хомінська З.Б., Воробйова І.І., Заболотна М.Л. Застосування препаратів прогестинової дії у вагітних з галактореєю при невиношуванні // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. - №5. – С. 68-70. Дисертантом вивчені наслідки вагітності, вміст прогестерону, естрадіолу і пролактину у крові вагітних з загрозою переривання, у яких в II триместрі з'явилась галакторея, аналіз власних спостережень, підготовка статті до друку.

2. Писарева С.П., Заболотна М.Л. Галакторея у разі невиношування вагітності та її лікування // Ліки України. – 2002. - №10. – С.20-21. Дисертантом вперше розроблена схема терапії, що включає крім препаратів прогестинової дії, бромокриптин, узагальнення, оформлення статті та підготовка до друку.

3. Писарева С.П., Воробьєва И.И., Заболотная М.Л. Клиническое течение беременности и последствия родов у женщин с невынашиванием при наличии галактореи // Здоровье женщины. – 2002. - №3 (11). – С.7-9. Дисертантом проведено клінічне обстеження та наслідків родів у вагітних з галактореєю, проведено систематизацію лабораторних даних.

4. Заболотна М.Л. Пролактин, хоріонічний гонадотропін, кортизол та простагландин  $E_2$  в крові вагітних з галактореєю при невиношуванні / Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. - №1. – С.89-91. Дисертантом проведено аналіз та узагальнення отриманих лабораторних даних.

5. Pisareva S.P., Vorobyova I.I., Rudakova N.V., Zabolotna M.L. Nervous-endocrine mutual relation for the women after spontaneous abortions. The official journal of the international society of gynecological endocrinology. – vol. 16. – The 10<sup>th</sup> World Congress of Gynecological Endocrinology. – Wrocław, Poland, September 21-24, 2002. – P.56. Дисертантом проведено клінічне обстеження вагітних, аналіз лабораторних даних, підготовка матеріалу до друку.

## АНОТАЦІЯ

**Заболотна М.Л. Клініко-гормональна характеристика та удосконалення терапії невиношування при гіперпролактинемії. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01. – акушерство та гінекологія - Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України. – Вінниця, 2004.

Робота присвячена вивченню клінічного перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у жінок зі звичним невиношуванням при гіперпролактинемії та вивченню ефективності вдосконаленої терапії. Дослідження базується на аналізі результатів лікування 132 жінок, які страждали на невиношування вагітності гормональної етіології (33 жінки із загрозою переривання вагітності за нормального вмісту пролактину – 1-а група, 60 вагітних із підвищеним вмістом пролактину без галактореї – 2-а група, 39 жінок із галактореєю – 3-а група). 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності склали контрольну групу.

Вивчено вміст пролактину у сироватці крові вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та невиношуванням, встановлено кореляційний зв'язок вмісту пролактину, стероїдних статевих гормонів та простагландину  $E_2$ . Показано їх корелятивну залежність.

Запропонована удосконалена методика лікувальних заходів для вагітних з гіперпролактинемією з використанням алкалоїдів ріжок. Застосування бромокриптину у комплексі лікувальних заходів у таких жінок сприяє поліпшенню клінічного перебігу вагітності, припиненню галактореї, зменшенню самовільного переривання вагітності до 17,8% та покращанню закінчення вагітності для матері та плода.

Ключові слова: невиношування, пролактин, гіперпролактинемія, бромокриптин.

## АННОТАЦІЯ



**Заболотная М.Л. Клинико-гормональная характеристика и усовершенствование терапии невынашивания при гиперпролактинемии. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова. – Винница, 2004.

Работа посвящена изучению клинического течения беременности, родов, состояния плода и новорожденного у женщин с привычным невынашиванием беременности при гиперпролактинемии, усовершенствованию и изучению эффективности усовершенствованной терапии. Исследования основываются на анализе результатов лечения 132 женщин, страдающих невынашиванием беременности гормональной этиологии (33 с угрозой прерывания беременности и нормальным содержанием пролактина в крови – 1-я группа, 60 беременных с повышенным содержанием пролактина без галактореи – 2-я группа, 39 женщин с галактореей – 3-я группа). Контрольную группу составили 30 женщин с физиологически протекающей беременностью.

Впервые изучены взаимоотношения пролактина, стероидных половых гормонов и простагландина  $E_2$ , коррелятивная связь содержания пролактина, стероидных гормонов и простагландина  $E_2$  при физиологической беременности и невынашивании, особенности течения и последствия беременности у женщин с невынашиванием на фоне повышенного содержания пролактина в крови во время беременности.

Предложена усовершенствованная методика лечебных мероприятий для беременных с гиперпролактинемией с использованием алкалоидов спорыньи. Бромокриптин назначали по такой схеме: дозу препарата постепенно повышали, начиная с 0,6 мг в сутки до прекращения оттекания молока и удерживали такой, на какой исчезала галакторея или снижалось содержание пролактина до 34 недель беременности, после чего постепенно уменьшали; в 36 недель препарат отменяли. Максимальная доза препарата составила 7,5 мг в сутки.

При назначении бромокриптина в комплексе лечебных мероприятий для беременных с гиперпролактинемией отмечена нормализация содержания гормонов: снизился уровень пролактина во II триместре с  $214,6 \pm 19,4$  нг/мл до  $122,8 \pm 16,5$  нг/мл, повысилось содержание прогестерона с  $76,6 \pm 5,9$  нмоль/л до  $128,4 \pm 11,4$  нмоль/л, содержание эстрадиола снизилось с  $39,7 \pm 3,8$  нмоль/л до  $27,7 \pm 2,8$  нмоль/л, содержание хорионического гонадотропина повысилось с  $12,4 \pm 1,2$  мМО/мл до  $20,4 \pm 2,3$  мМО/мл, содержание простагландина  $E_2$  снизилось с  $6389,1 \pm 437,4$  рг/мл до  $3847,1 \pm 187,3$  рг/мл, содержание кортизола снизилось с  $571,3 \pm 29,7$  нмоль/л до  $533,5 \pm 24,6$  нмоль/л. Использование бромокриптина в комплексе лечебных мероприятий у женщин с гиперпролактинемией способствует улучшению

клинического течения беременности, прекращению галактореи, снижению частоты самопроизвольных прерываний беременности до 17,8% и улучшению исходов беременности как для матери так и для плода.

Положительное влияние бромокриптина на течение беременности, родов и состояние новорожденного у больных с гиперпролактинемией позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в акушерско-гинекологическую практику.

Ключевые слова: невынашивание, пролактин, гиперпролактинемия, бромокриптин.

## SUMMURY

### **Zabolotna M.L. Clinical and Hormonal Characteristics and Improvement of Incomplete Pregnancy Therapy in Hyperprolactinemia. – Manuscript.**

Dissertation for the scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology – Vinnytsa National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine – Vinnitsa, 2004.

The thesis is devoted to study of pregnancy and labor clinical course, fetus and neonate state in women with habitual incomplete pregnancy in hyperprolactinemia and to study of improved therapy efficiency. The investigation is based on the analysis of treatment of 132 women who suffered from incomplete pregnancy of hormonal etiology (33 women with abortion threat in normal prolactin level – the first group, 60 pregnant women with elevated prolactin level without galactorrhea – the second group, 39 women with galactorrhea – the third group). 30 pregnant women with physiological formed the control group.

Serum prolactin level of women with physiological pregnancy was investigated, the correlation between prolactin level, sex hormones and prostaglandin E<sub>2</sub> was established.

Improved therapeutic methods of ergot's alkaloids use were suggested for pregnant with hyperprolactinemia. Bromocryptine use in complex management of such women promotes better clinical course of pregnancy, disappearance of galactorrhea, decrease of spontaneous abortion cases by 17,8 per cent and better pregnancy outcome for mother and fetus.

Key words: incomplete pregnancy, prolactin, hyperprolactinemia, bromocryptine.