

РОЛЬ ВІДНОСНОЇ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ В ГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ КІСТ ЯЄЧНИКІВ

ВСТУП І АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Фолікулярні кісти яєчників (ФКЯ) – це функціональні пухлиноподібні утворення, які складають 25–30% структури даної категорії захворювань. Тривала персистенція ФКЯ та гормональні зміни, які їх супроводжують, сприяють розвитку гіперпроліферативної патології ендометрія, гормонозалежних процесів молочних залоз та ряду несприятливих наслідків, які можуть потребувати хірургічного втручання [4, 8, 11].

Актуальність даної теми визначається не лише високою частотою захворювання та низкою несприятливих наслідків, а й певними складнощами їх лікування, адже, незважаючи на доведену ефективність гормонотерапії, відсоток оперативних методів лікування залишається на досить високому рівні.

Враховуючи те, що досить часто функціональні кісти яєчників виникають після стресу та психоемоційних навантажень, можна припустити досить вагому роль функціональної гіперпролактинемії у формуванні ФКЯ, адже остання – частий супутник стресу (табл. 1). Відомо, що тривале навіть незначне підвищення рівня пролактину може призводити до порушення ритму пульсуючої секреції гонадотропін-релізінг гормону (ГнРГ), що порушує збалансований синтез гонадотропінів, а також чутливість рецепторів гіпофіза до естрогенів та зворотній зв'язок між естрогенами і фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ) [1, 3, 5, 9, 10]. Розлади вивільнення гонадотропінів гіпофіза та стероїдогенезу на рівні яєчників під

впливом пролактину призводять до порушення овуляції. Внаслідок цього продовжується гонадотропна стимуляція клітин гранулози фолікула, і останній перетворюється на кісту. Збільшена кількість естроген-продукуючих клітин у вистиланні кісти часто призводить до підвищення концентрації естрогену в сироватці крові, тобто абсолютної гіперестрогенії, що нерідко і спостерігається у хворих на функціональні кісти. В свою чергу естрогени, що знаходяться в сироватці крові, стимулюють синтез і секрецію пролактину. Підвищення рівня естрогену в крові стимулює ріст клітин, що вивільнюють пролактин, та безпосередньо секрецію пролактину. Тому абсолютна або відносна гіперестрогенемія може сприяти продовженню та навіть посиленню гіперпролактинемії, що створює так зване «хибне коло» (рис. 1). Незважаючи на підвищений рівень естрогенів у сироватці крові, порушення перцепції до цих гормонів у гіпоталамусі сприяє підвищенню рівня гонадотропінів.

Крім того, пролактин може справляти зворотний дозозалежний ефект на синтез прогестерону, пригнічуючи його, завдяки чому створювати умови для виникнення недостатності лютеїнової фази, лютеїнових кіст та розвитку стану відносної гіперестрогенії.

Базуючись на ключових патогенетичних механізмах розвитку ФКЯ, традиційні схеми консервативного лікування включають комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) [2]. Їхня дія спрямована на гальмування підвищеної продукції гіпофізом гонадотропінів, вна-



Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділом репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», провідний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3085-3285

О.В. ЗАНЬКО

к. мед. н., науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-1393-4115

О.Г. ОКОЛОХ

аспірант кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ
ORCID: 0000-0002-8474-6146

Контакти:

Занько Олена Василівна
ДНУ «ЦІМТ НАН України», відділ репродуктивного здоров'я
02000, Україна, Київ
Вознесенський узвіз 22
Тел.: +38 (044) 272 10 72
email: ipag.gyn@gmail.com

Таблиця 1. Найчастіші фізіологічні та патологічні стани, що супроводжуються гіперпролактинемією [5, 6]

Фізіологічні	Патологічні		
	Гіпоталамічні розлади	Розлади ЦНС	Системні хвороби
Вагітність	Пролактинома	Пухлини	Виражений гіпотиреозидизм
Годування груддю	Змішані гіпофізарні аденоми	Гранулематоз	Цирроз печінки
Стимуляція молочної залози	Хвороба Кушинга	Судинні розлади	Хронічна ниркова недостатність
Сон	Акромегалія	Аутоімунні розлади	Синдром полікістозних яєчників
Стрес	Несекретуюча аденома	Гіпоталамічні пухлини чи метастази	Естроген-продукуючі пухлини
	Синдром порожнього турецького сідла	Опромінення голови	Псевдовагітність
	Лімфоїдний гіпофізит	Судоми	Травма грудної клітки
			Оперізувальний лишай



Рисунок 1. «Хибне коло» взаємозв'язку гіперпролактинемії та абсолютної або відносної гіперестрогенії

слідок чого припиняється надмірна стимуляція яєчників та відбувається регресія функціональних кістозних утворень. Однак нерідко після відміни вищезгаданих препаратів спостерігаються рецидиви ФКЯ, і часом навіть доводиться вдаватися до хірургічних втручань внаслідок перекруту кісти або розриву утворення.

Враховуючи вплив функціональної гіперпролактинемії на розвиток ФКЯ, патогенетично обґрунтованим є застосування препаратів з допамінергічним ефектом [11]. До найбільш відомих та ефективних лікарських засобів рослинного походження, що сприяють зниженню рівня пролактину, відносять спеціальний екстракт плодів вітекса священного (*Vitex agnus castus*) BNO 1095 (активна субстанція препарату Циклодинон®). Ефективність його застосування була продемонстрована низкою досліджень, спрямованих на лікування порушень менструального циклу (МЦ), мастодинії та передменструального синдрому [11–13].

Тому на сьогоднішній день досить цікавим та перспективним є вивчення ефективності застосування препаратів з екстрактом вітекса священного в лікуванні ФКЯ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 2019–2020 рр. нами обстежено 177 жінок репродуктивного віку (середній вік склав $31,16 \pm 0,21$ року) з ФКЯ. Причинами звернення до гінеколога були порушення регулярності та тривалості менструації, біль унизу живота. В усіх жінок, які звернулися по допомогу, діагноз ФКЯ було верифіковано за допомогою УЗД. Сонографічне дослідження органів малого таза (матки, ендометрія, придатків) проводили на ультразвуковому апараті Voluson E8 BT15 з об'ємним ендовагінальним датчиком 6–12 МГц та абдомінальним датчиком із частотою 3,5 МГц. Кісти були переважно однобічними, розміром від 34 до 68 мм, лише в 15 жінок (8,7%) утворення визначались з двох сторін. Візуально кісти мали вигляд однокамерних анехогенних утворень із чітким рівним контуром та відсутністю кровотоку за даними доплерометрії. Вперше кісти виникли у 134 (78%) жінок,

у 38 (22%) мали рецидивуючий характер. Усім жінкам було визначено рівень гормонів репродуктивної системи: ФСГ, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу, прогестерону та кортизолу слини перед початком лікування та через 2 місяці після його закінчення. Також було визначено середні показники пролактину до лікування та через 1, 3, 6 та 12 місяців від його початку.

Кров для визначення пролактину набирали вранці до 11 години, натщесерце, після попереднього 15-хвилинного відпочинку. Забір аналізів для визначення рівнів ФСГ, ЛГ, естрадіолу виконували на 3–5 день МЦ за умови його наявності, тоді як оцінку рівня прогестерону проводили на 22–24 день МЦ. В жінок із порушенням МЦ забір крові виконувався у будь-який день. Забір слини для дослідження на рівень кортизолу виконувався о 23–24 годині пацієнткою самостійно (попередньо жінки отримали рекомендації стосовно гігієни ротової порожнини та вживання їжі).

Статистичний аналіз отриманих даних було опрацьовано за допомогою програми Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США). Статистично значущу відмінність між показниками в групах дослідження визначали для відносних чисел за допомогою методів параметричної статистики – критерію Ст'юдента, для абсолютних чисел – методу Фішера. Різницю між порівнюваними величинами вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Оскільки важливим фактором, який сприяє виникненню функціональних кіст яєчників, є порушення соматичного здоров'я, в усіх пацієнток було зібрано детальний анамнез та проведено оцінку преморбідного фону. Майже у 28% обстежуваних (48 пацієнток) було виявлено захворювання щитоподібної залози, у 29,6% (52 жінок) соматичне здоров'я було обтяжене хронічним тонзилітом чи іншою хронічною патологією ЛОР-органів. При вивченні гінекологічного анамнезу було відзначено, що практично в кожній третій пацієнтки виявлявся дисбіоз піхви чи вульвовагінальний кандидоз, а в 24,4% (42 жінок) анамнестично було відзначено часті запальні захворювання органів малого таза. Також досить часто, а саме в 72 (41,8%) жінок, діагностувалися зміни молочних залоз – фіброзно-кістозна мастопатія, циклічна мастодинія, фіброаденоми та кісти молочних залоз. Слід відзначити, що жінки з виявленими лейоміомами матки чи аденоміозом не були включені в групи дослідження.

В залежності від обраної тактики лікування обстежувані пацієнтки шляхом рандомізації були розподілені на 4 групи:

I група – 46 обстежуваних, які з метою лікування отримували КГК, що містить 0,03 мг етінілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, по 1 таблетці щоденно за звичайною схемою протягом 3 місяців;

II група – 49 пацієнток, лікування яких впродовж 6 місяців включало 4 мг стандартизованого екстракту плодів прутняка звичайного (*Fructis Agni casti*) BNO 1095 (препарат Циклодинон®);

III група – 47 пацієнток, яким проводилась терапія, що включала комбінацію вищезгаданого КГК протягом 3 місяців та препарату Циклодинон® впродовж 6 місяців;

IV група – 35 жінок, у яких була обрана очікувальна тактика (пацієнтки не отримували медикаментозного лікування, дотримуючись рекомендацій щодо здорового способу життя).

Всім пацієнткам були дані рекомендації щодо нормалізації способу життя, а саме: регуляції режиму сну та відпочинку, відмови від шкідливих звичок, усунення стресових чинників. Обстеження пацієнок проводилось до лікування та через 1, 3, 6 та 12 місяців після його початку.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На момент включення у дослідження больовий синдром відмічали 67 (37,8%) пацієнок. Упродовж першого місяця лікування позитивна динаміка у вигляді зменшення больового синдрому серед пацієнок, які скаржилися на біль, була відмічена у 12 (66,7%) з 18 жінок I групи, 6 (31,6%) з 19 пацієнок II групи, 11 (64,7%) з 17 обстежених III групи та 2 (15,4%) з 13 пацієнок IV групи. Протягом цього періоду зменшення кіст за даними УЗД на 3–10 мм було відмічено у 33 (71,7%) жінок I групи, 12 (24,5%) жінок II групи, 32 (68,08%) жінок III групи та лише у 7 (20%) жінок IV групи ($p_{1-2, 2-3, 1-4, 3-4} < 0,05$).

Під час динамічного огляду впродовж першого місяця було відзначено збільшення фолікулярної кісти на 2–3 мм у 2 (5,7%) пацієнок IV групи, в жодній з пацієнок I, II та III груп даної тенденції відзначено не було.

При контрольному УЗД через 3 місяці (рис. 2) на тлі призначеного лікування найкраща динаміка спостерігалася в I та III групах, де в усіх пацієнок була виявлена повна резорбція кіст. В II групі регресія кіст відмічалась з меншою частотою, але в більшості пацієнок – відсутність кіст було сонографічно підтверджено в 34 (71,4%) жінок. Слід зазначити, що в IV групі за умов відсутності медикаментозного супроводу в частини пацієнок спостерігалася позитивна динаміка – у 10 (33,3%) обстежуваних відзначено повну інволюцію кіст.

Позитивна клінічна динаміка у вигляді зменшення ступеня вираженості больового синдрому серед жінок, які скаржилися на біль, у цей період відзначалася у 13 (68,4%) з 19 обстежених II групи, в 16 (88,9%) з 18 пацієнок I групи, 16 (95,7%) з 17 жінок III групи та 5 (38,5%) з 13 обстежуваних IV групи. Регулярний ритм менструацій через 3 місяці лікування відновився у 37 (75,5%) жінок II групи, всіх

пацієнок I та III груп та 9 (25,7%) жінок IV групи.

Через 6 місяців спостереження було обстежено 44 жінки I групи, 46 – II групи, 45 – III та 33 – IV групи, через 12 місяців – відповідно 43, 42, 40 та 30 жінок, бо частина пацієнок з різних причин (вагітність, сімейні обставини, переїзд тощо) не продовжили участь у дослідженні.

Впродовж року динамічного спостереження було відзначено, що через 6 місяців від початку лікування наявність ФКЯ (рецидив або персистенцію) було виявлено у 9 (20,5%) жінок I групи, 6 (13,0%) пацієнок II групи, 19 (57,6%) обстежуваних IV групи ($p_{1-3, 2-3} < 0,05$) та в жодній обстежуваній III групі.

За даними контрольного УЗД через 12 місяців найбільша частота виявлення ФКЯ була відзначена у IV групі – 63,3%. Слід зазначити, що через 12 місяців монотерапії КГК рецидив або персистенцію кіст було виявлено у 37,0% жінок відповідної групи, тоді як при комбінації КГК з препаратом прутняка частота їх виявлення склала лише 4,2% ($p_{1-2} < 0,05$). У групі монотерапії препаратом Циклодинон® функціональні кісти було виявлено лише у 9 (21,4%) пацієнок, що більш ніж у 1,7 разу менше, ніж у групі монотерапії КГК. Це свідчить про доцільність такого терапевтичного підходу в жінок, що бажають завагітніти або мають про-

типоказання до призначення гормональних контрацептивів.

На тлі терапії препаратами КГК в I групі середній рівень пролактину дещо зменшився на початку лікування, що вірогідно обумовлено зниженням рівня стресу внаслідок спостереження та регресії больової симптоматики. Однак статистично значущої відмінності його рівня відзначено не було. В II групі середній рівень пролактину знизився з $28,67 \pm 3,21$ нг/мл до лікування до $20,52 \pm 2,12$ нг/мл через 1 місяць та до $13,62 \pm 1,23$ нг/мл через 3 місяці ($p < 0,05$). Через 6 та 12 місяців у II групі було відзначено стабільні показники пролактину – $14,12 \pm 1,13$ та $14,76 \pm 1,43$ нг/мл відповідно. В III групі дослідження також було відмічено зниження середнього рівня пролактину з $29,12 \pm 2,15$ нг/мл до лікування до $19,34 \pm 1,16$ нг/мл через 1 місяць та $10,34 \pm 3,14$ нг/мл через 3 місяці лікування ($p_{1-2, 1-3, 2-3} < 0,05$). Через 6 та 12 місяців від початку лікування рівень пролактину в III групі статистично не змінився порівняно з попередніми місяцями лікування, склавши відповідно $10,15 \pm 1,12$ та $11,23 \pm 1,15$ нг/мл. Звертає на себе увагу те, що в II та III групі дослідження показники середніх значень пролактину були достовірно меншими порівняно з I та IV групами дослідження. В IV групі пацієнок, які не отримували медикаментозного лікування, зниження рівня пролактину

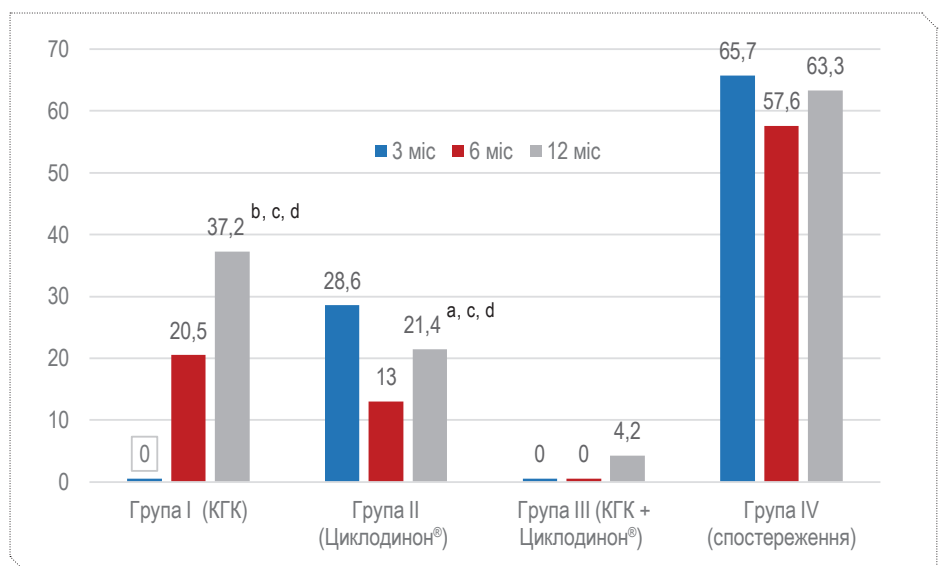


Рисунок 2. Частота виявлення ФКЯ через 3, 6 та 12 місяців дослідження, %

^a різниця достовірна відносно показників I групи;
^b різниця достовірна відносно показників II групи;
^c різниця достовірна відносно показників III групи;
^d різниця достовірна відносно показників IV групи

через місяць спостереження було незначним – $29,72 \pm 1,85$ нг/мл до $27,45 \pm 4,13$ нг/мл, однак через 3 місяці на тлі нормалізації психоемоційного стану, корекції сну та відпочинку його середній рівень знизився до $21,13 \pm 1,53$ нг/мл ($p_{1-3} < 0,05$). Однак через 6 місяців рівень пролактину в IV групі знову підвищився до $25,12 \pm 1,25$ нг/мл і практично досяг вихідного рівня через 12 місяців спостереження, склавши $29,23 \pm 1,23$ нг/мл. Динаміку рівня пролактину в усіх групах впродовж періоду лікування наведено на рисунку 3.

Динаміка середніх значень кортизолу демонструвала зниження його рівня впродовж періоду спостереження в усіх групах дослідження (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка середнього рівня кортизолу слини в групах дослідження, нг/мл

Групи	До початку лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці
I група	$1,37 \pm 0,17$	$1,14 \pm 0,13^a$	$1,02 \pm 0,08^a$
II група	$1,48 \pm 0,11$	$1,27 \pm 0,12^a$	$1,13 \pm 0,11^a$
III група	$1,52 \pm 0,14$	$1,11 \pm 0,15^a$	$1,09 \pm 0,14^a$
IV група	$1,49 \pm 0,11$	$1,19 \pm 0,12^a$	$1,09 \pm 0,17^a$

^a різниця достовірна відносно показника до початку лікування

Середній показник кортизолу до лікування в I групі складав $1,37 \pm 0,17$ нг/мл, через 1 та 3 місяці він був достовірно нижчим – $1,14 \pm 0,13$ та $1,02 \pm 0,08$ нг/мл відповідно. В II групі середній показник кортизолу слини через 1 місяць лікування склав $1,27 \pm 0,12$ нг/мл (що було достовірно менше відносно вихідного рівня $1,48 \pm 0,11$ нг/мл) та утримувався впродовж трьох місяців на нормальному рівні $1,13 \pm 0,11$ нг/мл ($p_{1-2, 1-3} < 0,05$). Подібні зміни було відзначено також у III та IV групах дослідження. Так, в III групі через 1 місяць лікування даний показник становив $1,11 \pm 0,15$ нг/мл, через 3 місяці – $1,09 \pm 0,14$ нг/мл, що було вірогідно нижче за вихідний рівень $1,52 \pm 0,14$ нг/мл ($p_{1-3, 2-3} < 0,05$). В IV групі концентрація кортизолу знизилась до $1,19 \pm 0,12$ нг/мл через 1 місяць спостереження та до $1,09 \pm 0,17$ нг/мл через 3 місяці проти $1,49 \pm 0,11$ нг/мл до початку лікування ($p_{1-2, 1-3} < 0,05$).

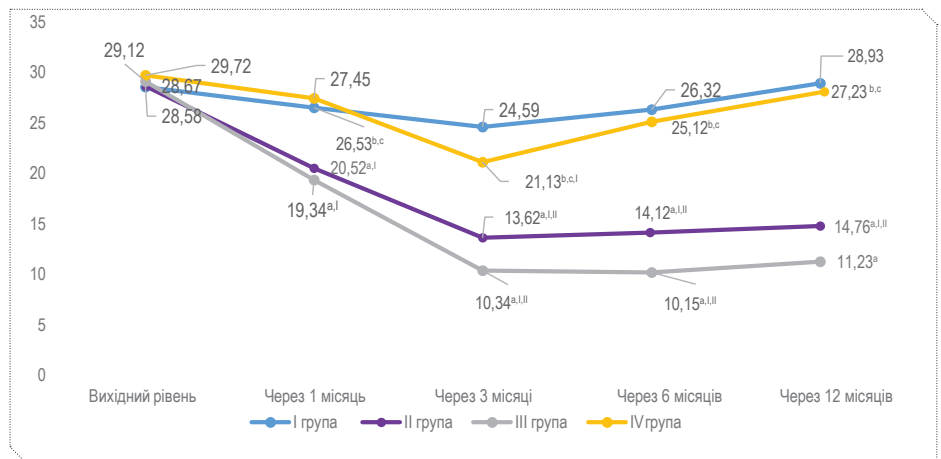
Вихідний середній рівень ФСГ в обстежуваних жінок знаходився на верхніх межах норми, однак на тлі лікування через 3 місяці дослідження в жінок

I та III групи його середні значення достовірно зменшились до $6,18 \pm 1,12$ та $5,23 \pm 0,08$ ОД/л порівняно з вихідним рівнем – $11,21 \pm 1,08$ та $11,18 \pm 5,23$ ОД/л відповідно ($p_{1-3, 2-4} < 0,05$). Слід зазначити, що лише в III групі жінок середній показник ФСГ залишився сталим і через 6 місяців спостереження – $6,17 \pm 0,15$ ОД/л, тоді як у I групі було відмічено його підвищення до $9,26 \pm 1,24$ ОД/л (рис. 4).

Подібний вплив лікування було відзначено стосовно середнього рівня ЛГ – граничні значення вихідного рівня, його зниження через 3 місяці лікування в пацієнок, що отримували КГК, та стійкі значення в жінок, терапія яких

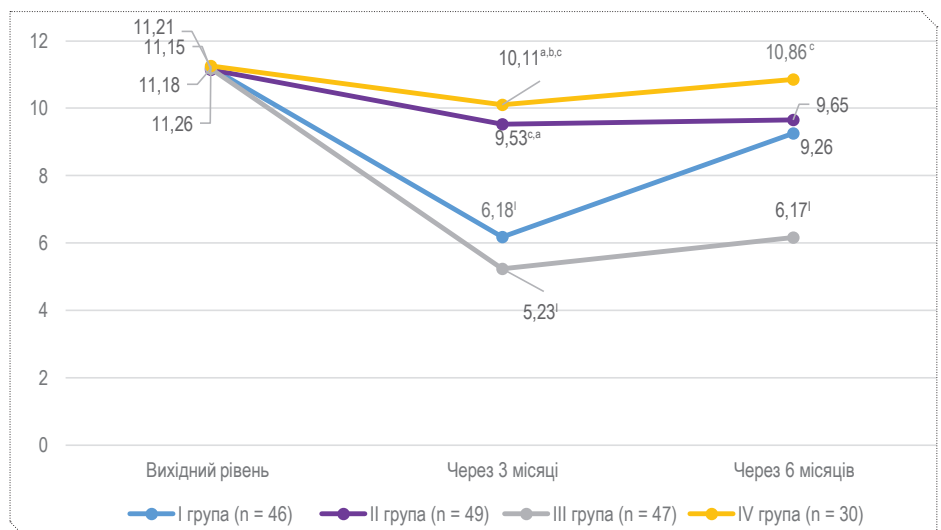
включала поєднання КГК та препарату Циклодинон® (рис. 5).

Стосовно результату динаміки рівня стероїдних гормонів було зазначено, що на етапі до лікування в усіх обстежуваних жінок було діагностовано низькі рівні прогестерону. Через 6 місяців після початку лікування, тобто через 3 місяці після закінчення прийому КГК, було відмічено, що найбільш суттєве зростання концентрації прогестерону в II фазі МЦ відмічалось у III групі на тлі комбінованого лікування КГК та препаратом Циклодинон®. Так, через 3 місяці після закінчення прийому КГК рівень прогестерону в III групі склав $6,38 \pm 1,05$ нг/мл, що суттєво переважало показ-



Рисунки 3. Динаміка рівня пролактину в сироватці крові обстежуваних на тлі лікування, нг/мл

- ^a різниця достовірна відносно показників I групи;
- ^b різниця достовірна відносно показників II групи;
- ^c різниця достовірна відносно показників III групи;
- ¹ різниця достовірна відносно вихідного рівня;
- ² різниця достовірна відносно показника через 1 місяць лікування



Рисунки 4. Динаміка середнього рівня ФСГ в групах дослідження, ОД/л

- ^a різниця достовірна відносно показників I групи;
- ^b різниця достовірна відносно показників II групи;
- ^c різниця достовірна відносно показників III групи;
- ¹ різниця достовірна відносно вихідного рівня

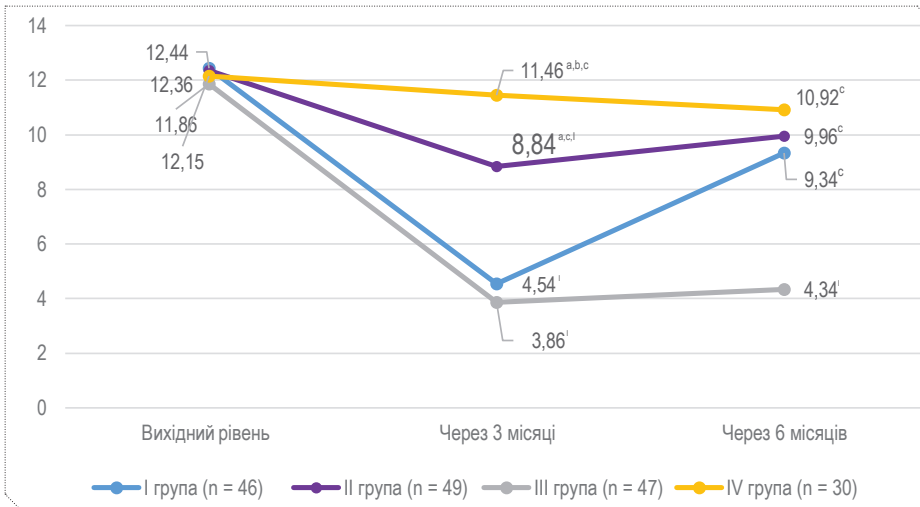


Рисунок 5. Динаміка середнього рівня ЛГ в групах дослідження, ОД/л

^aрізниця достовірна відносно показників I групи;
^bрізниця достовірна відносно показників II групи;
^cрізниця достовірна відносно показників III групи;
¹різниця достовірна відносно вихідного рівня

ники I та II груп – відповідно $3,86 \pm 1,04$ нг/мл та $4,45 \pm 1,11$ нг/мл ($p_{1-2, 1-3} < 0,05$). Через 12 місяців після початку лікування в III групі дослідження відмічалася стійка нормалізація середнього показника рівня прогестерону – $6,56 \pm 1,07$ нг/мл. Звертає на себе увагу те, що в II групі пацієнок, які отримували лише Циклодинон®, середній рівень прогестерону також залишався стабільно вищим порівняно з I групою пацієнок, лікування яких включало лише КГК – відповідно $4,58 \pm 1,08$ проти $2,76 \pm 1,4$ нг/мл ($p_{1-2} < 0,05$) (рис. 6).

У жінок I та III груп дослідження, які отримували КГК, на тлі лікування було відзначено нормалізацію рівня естрадіолу через 3 місяці: I група – до $128,2 \pm 1,86$ проти $232 \pm 2,15$ пг/мл на початку, III група – до $116 \pm 1,74$ при вихідному рівні $256,6 \pm 2,1$ пг/мл ($p_{1-2, 3-4} < 0,05$). Слід зазначити, що в жінок II групи середній рівень естрадіолу також знизився з $244,2 \pm 2,08$ до $166,1 \pm 1,92$ пг/мл, однак його значення було вищим у порівнянні з I та III групами (рис. 7).

Звертає на себе увагу те, що через 12 місяців спостереження в III групі спостерігалась стійка нормалізація стероїдних гормонів – естрадіолу та прогестерону, пов'язана з наявністю двофазного МЦ в більшості жінок.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані дані свідчать про значну роль гіперпролактинемії у формуванні функціональних кіст яєчників. Вплив

пролактину на функцію яєчників залежить від рівня гіперпролактинемії, адже незначне тимчасове збільшення рівня пролактину може бути взагалі пристосувальною реакцією на стрес і не викликати порушень. Однак при тривалій або вираженій гіперпролактинемії вона може впливати на функцію яєчників і справляти дозозалежні ефекти.

Синдром гіперпролактинемії є одним із найчастіших розладів гіпоталамо-гіпофізарної системи, який типово проявляється гіпопітуїтаризмом, гіпогонадізмом, олігоменореєю, аменореєю, галактореєю, а у випадках наявності макроаденоми гіпофіза –

головним боєм і навіть порушенням полів зору [1, 10, 13]. Функціональна гіперпролактинемія може вважатись адаптаційним явищем в умовах хронічного стресу і не завжди викликає порушення функції яєчників, однак у разі розвитку останніх це може бути порушення нормальної гонадотропної регуляції та розлади овуляції у вигляді ановуляції з формуванням ФКЯ або недостатності лютеїнової фази МЦ. Ці стани характеризуються наявністю абсолютної або відносної гіперестрогенії, що і було виявлено в даному дослідженні. Крім того, функціональна гіперпролактинемія обумовлює рецидиви ФКЯ після закінчення лікування гормональними засобами, оскільки останні не мають прямого впливу на підвищену продукцію пролактину. Незначне зниження його рівня у групі монотерапії КГК свідчить про зниження рівня стресового напруження за рахунок ліквідації больового синдрому.

Саме тому загальні рекомендації з нормалізації сну та відпочинку, запобігання стресовим ситуаціям мали позитивний ефект – практично в третині пацієнок було відмічено зниження рівня пролактину та регрес кіст упродовж 3 місяців лікування навіть без медикаментозного втручання. Роль стресорного фактору в розвитку ФКЯ підтверджується наявністю підвищених рівнів кортизолу в групах дослідження. Механізм впливу гіпоталамо-гіпофізарно-над-

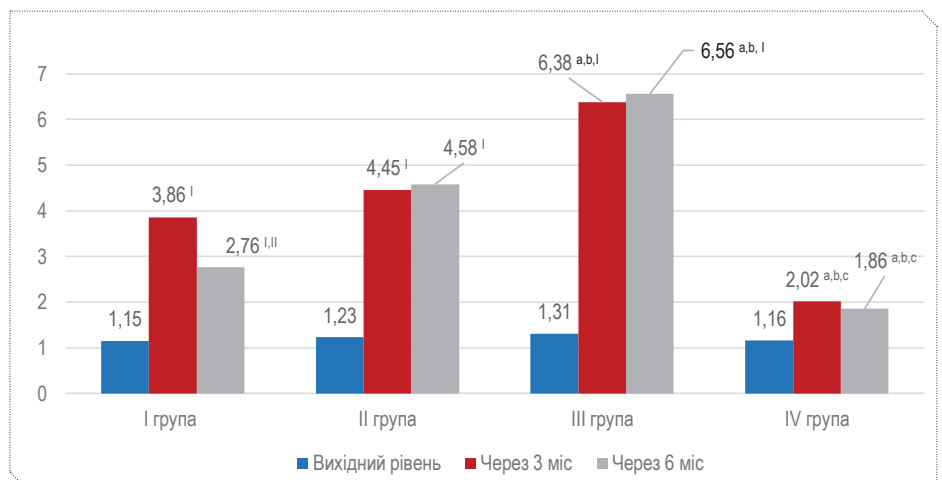


Рисунок 6. Динаміка середнього рівня прогестерону в групах дослідження, нг/мл

^aрізниця достовірна відносно показників I групи;
^bрізниця достовірна відносно показників II групи;
^cрізниця достовірна відносно показників III групи;
¹різниця достовірна відносно вихідного рівня;
^{II}різниця достовірна відносно показника через 3 місяці

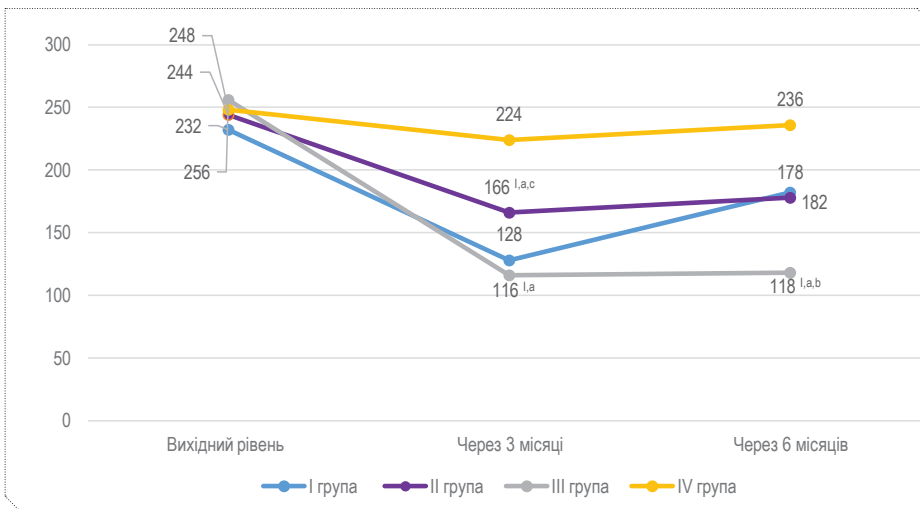


Рисунок 7. Динаміка середнього рівня естрадіолу в групах дослідження, пг/мл

^aрізниця достовірна відносно показників I групи;

^bрізниця достовірна відносно показників II групи;

^cрізниця достовірна відносно показників III групи;

^lрізниця достовірна відносно вихідного рівня

нирникової системи на репродуктивну систему полягає в інгібувальній дії на секрецію ГнРГ пролактину, кортикотропін-релізінг-гормону, β-ендорфіну та кортизолу [13].

Вплив підвищеного сироваткового пролактину на стероїдогенез полягає в його інгібуєчому ефекті на пульсуючу продукцію ГнРГ, внаслідок чого порушується ритмічне вивільнення гонадотропінів та гонадотропінозалежний синтез стероїдів у яєчниках. Крім того, негативна дія пролактину проявляється в зниженні чутливості гіпоталамуса до естрогенів, тому, незважаючи на високі рівні естрогену, продовжується монотонна продукція гонадотропінів, що підтримує персистенцію ФКЯ. Пролактин також може індукувати ранній лютеоліз та призводити до зниження синтезу прогестерону жовтим тілом та гіпопрогестеронемії або блокади овуляції.

У дослідженні гормональних змін, пов'язаних із раннім розвитком кіст яєчників у щурів [7], також було виявлено, що паралельно з підвищенням рівня пролактину спостерігалось зростання рівнів естрадіолу. В нашому дослідженні також визначалися рівні стероїдних гормонів, і було виявлено дещо підвищений рівень естрадіолу та знижений рівень прогестерону на тлі незначної гіперпролактинемії. Тому можна припустити, що функціональне підвищення рівня пролактину призводить до проблем у зворотному зв'язку

гіпоталамусу з естрогенами та порушення його чутливості до останніх, внаслідок чого на тлі підвищеної кількості естрогенів не відбувається овуляції та продовжується гонадотропна стимуляція росту фолікула. Це призводить до формування ФКЯ та супроводжується станом гіперестрогенемії, що може бути небезпечним з огляду на можливий розвиток естрогенозалежних пухлин ендометрія, матки і молочних залоз.

Визначення ролі стресу в розвитку порушення стану репродуктивної системи обґрунтовує необхідність включення до загальних терапевтичних схем психотерапії та препаратів антистресорної дії. Водночас визначення ролі відносної гіперпролактинемії в генезі розвитку ФКЯ демонструє важливість застосування препаратів із допамінергічним ефектом, зокрема стандартизованого за вмістом дитерпенів препарату Циклодинон®, який довів свою ефективність у добре спланованих рандомізованих дослідженнях при порушеннях, асоційованих зі стрес-індукованою гіперпролактинемією. Численні клінічні та фармакологічні дослідження підтверджують, що біофлавоноїди прутняка мають унікальну здатність впливати на допамінові D-2 рецептори лактоτροφів гіпофіза, інгібуючи цим надмірний синтез пролактину. Це в свою чергу сприяє відновленню циклічного синтезу гонадотропних гормонів

гіпофіза та вирівнюванню естроген-прогестеронового співвідношення, що клінічно проявляється у відновленні функції яєчників. Доведена в дослідженні ефективність екстракту плодів прутняка звичайного ВНО 1095 (препарат Циклодинон®) обґрунтовує доцільність його застосування в лікуванні ФКЯ як в комбінації з КГК, так і як монотерапії – в жінок з протипоказаннями до гормональних препаратів або за умов відмови від них. При призначенні КГК (якщо у пацієнтки немає репродуктивних планів) додаткове призначення препарату Циклодинон® дає можливість забезпечити стійкість ефекту від лікування і знизити ймовірність розвитку рецидиву ФКЯ майже у 9 разів (з 37,2 до 4,2%) після закінчення використання гормональних засобів.

ВИСНОВКИ

1. Виявлене підвищення рівня пролактину в жінок із ФКЯ може свідчити про роль функціональної гіперпролактинемії в генезі виникнення кіст.
2. Паралельне підвищення рівнів пролактину та кортизолу в пацієнток із ФКЯ вказує на вагоме значення в їх виникненні стресового фактору. Усунення стрес-індукованих чинників, нормалізація рівноваги системи сон/відпочинок, відновлення балансу психоемоційної сфери сприяє регресу ФКЯ.
3. Застосування монотерапії КГК має високу ефективність щодо ліквідації як ФКЯ, так і больової симптоматики за умов її наявності, але не забезпечує прийнятної стійкості результату.
4. Додаткове до КГК застосування стандартизованого препарату Циклодинон®, що володіє м'якою допамінергічною дією та має доведену ефективність, забезпечує значне (на 88,7%) та стійке зниження ризику рецидивів ФКЯ протягом року.
5. Монотерапія препаратом Циклодинон®, хоча й не забезпечує порівняно з КГК високої швидкості ліквідації ФКЯ, але так само має досить високу ефективність, забезпечуючи зникнення кістозних утворень у 87% пацієнток протягом 6 місяців. Тому таку монотерапію доцільно застосовувати упродовж не менш ніж 6 місяців за наявності протипоказань до КГК.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akter, N., et al
"Hyperprolactinemia: A Systematic Review of Diagnosis and Management." *Delta Medical College Journal* 6.2 (2018): 90–101.
2. Baerwald, A.R., et al.
"Effects of oral contraceptives administered at defined stages of ovarian follicular development." *Fertility and sterility* 86.1 (2006): 27–35.
3. Dekkers, O.M., et al.
"Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95.1 (2010): 43–51.
4. Kostrzewa, M., et al.
"Retrospective analysis of transvaginal ultrasound-guided aspiration of simple ovarian cysts." *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 28.11 (2019): 1531–5.
5. La Torre, D., Falorni, A.
"Pharmacological causes of hyperprolactinemia." *Therapeutics and Clinical Risk Management* 3.5 (2007): 929–51.
6. Molitch, M.E.
"Pathologic hyperprolactinemia." *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 21.4 (1992): 877–901.
7. Mong-Ting, L., Bruot, B.C., Adams, W.C.
"Hormonal changes during the early development of ovarian cysts in the rat." *Biology of reproduction* 35.3 (1986): 542–8.
8. MacKenna, A., et al.
"Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective and randomized study." *Human reproduction* 15.12 (2000): 2567–9.
9. Miyamoto, B.E., Galecki, M., Francois, D.
"Guidelines for antipsychotic-induced hyperprolactinemia." *Psychiatric Annals* 45.5 (2015): 266–72.
10. Molitch, M.E.
"Pathologic hyperprolactinemia." *Endocrinol Metab Clin North Am* 21.4 (1992): 877–901.
11. Геворкян, М.А.
Профилактика формирования функциональных кист / М.А. Геворкян и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 5. – С. 50–55.
- Геворкян, М.А.
"Prevention of the formation of functional cysts." *Effective pharmacotherapy* 5 (2015): 50–55.
12. Wang, A.T., et al.
"Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis." *Systematic reviews* 1.1 (2012): 33.
13. Татарчук, Т.Ф.
Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко / *Здоровье женщины*. – 2016. – № 3. – С. 18–23.
- Tatarchuk, T.F., Kosei, N.V., Tutchenko, T.N.
"Treatment of stress-induced luteal phase insufficiency." *Women's Health* 3 (2016): 18–23.
14. Татарчук, Т.Ф.
Гиперпролактинемия в генезе стресс-индуцированного бесплодия. Возможности фитотерапии / Т.Ф. Татарчук и др. // *Здоровье женщины*. – 2017. – № 3. – С. 28–36.
- Tatarchuk, T.F., et al.
"Hyperprolactinemia in the genesis of stress-induced infertility. The possibilities of fitotherapy." *Women's Health* 3 (2017): 28–36. □

РОЛЬ ВІДНОСНОЇ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ В ГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ КИСТ ЯЄЧНИКІВ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділом репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
Н.В. Косей, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», провідний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
О.В. Занько, к. мед. н., науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
О.Г. Околюх, аспірант кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ, м. Івано-Франківськ

Частота фолікулярних кіст яєчників (ФКЯ) на сьогодні складає 25–30% у структурі всіх пухлих і пухлинподібних утворень жіночої статеві сфери та має тенденцію до зростання. У статті наведено результати дослідження застосування чотирьох різних схем ведення/лікування ФКЯ у пацієнток віком від 18 до 42 років. Групу I (n = 46) склали жінки з неускладненим перебігом ФКЯ, які отримували терапію монофазними комбінованими гормональними контрацептивами (КГК) протягом 3 місяців. Група II (n = 49) – пацієнтки, які отримували монотерапію спеціальним екстрактом прутняка BNO 1095 (Циклодинон®) протягом 6 місяців. Група III (n = 47) – пацієнтки, які отримували комбінацію КГК (3 місяці) та BNO 1095 (6 місяців). Групу IV (n = 35) склали пацієнтки, які не отримували медикаментозної терапії (очікувальна тактика + модифікація способу життя).

Найвищу ефективність стосовно як регресії ФКЯ, так і стійкості результату протягом року спостерігали у хворих III групи, які отримували КГК + екстракт BNO 1095. Регресія ФКЯ відбулася у 100% хворих цієї групи впродовж 3 місяців зі збереженням результату більш ніж у 95% пацієнток протягом року. Комплексна гормонотерапія без використання BNO 1095 (група I) також продемонструвала досить високу ефективність стосовно регресії ФКЯ, але результат виявився нестійким – протягом року рецидиви ФКЯ спостерігалися у 37% хворих. Монотерапія BNO 1095 (група II) продемонструвала ефективність стосовно регресії кіст протягом 6 місяців у 87% випадків зі збереженням результату протягом року майже у 80% хворих. Група активного спостереження (IV) продемонструвала досить невисоку ефективність – через рік спостереження ФКЯ спостерігалися у понад 63% хворих.

Середній рівень пролактину в групах дослідження був вище референтних значень. За період спостереження рівень пролактину в усіх групах, крім контрольної, статистично знизився. Через 12 місяців спостереження в групі жінок, які отримували комбінацію КГК та препарату Циклодинон®, спостерігалася стійка нормалізація концентрацій стероїдних гормонів – естрадіолу і прогестерону, що пояснюється відновленням двофазного менструального циклу в більшості жінок даної групи. Проведене дослідження підтверджує роль функціональної гіперпролактинемії в розвитку ФКЯ і доцільність призначення препарату Циклодинон® в схемі лікування кіст як у комбінації з КГК, так і як монотерапії (за наявності протипоказань до застосування КГК або репродуктивних планів).

Ключові слова: фолікулярні кісти яєчників, гіперпролактинемія, стрес, Циклодинон®.

РОЛЬ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ В ГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «ІПАГ ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», заведующая отделом репродуктивного здоровья ГНУ «ЦІМТ НАН України», г. Киев
Н.В. Косей, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ІПАГ ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», ведущий научный сотрудник отдела репродуктивного здоровья ГНУ «ЦІМТ НАН України», г. Киев
Е.В. Занько, к. мед. н., научный сотрудник отдела репродуктивного здоровья ГНУ «ЦІМТ НАН України», г. Киев
О.Г. Околюх, аспирант кафедры акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского НМУ, г. Ивано-Франковск

Частота фолликулярных кист яичников (ФКЯ) на сегодня составляет 25–30% в структуре всех опухолей и опухолевидных образований женской половой сферы и имеет тенденцию к росту. В исследовании приведены результаты использования четырех различных схем лечения ФКЯ у пациенток в возрасте от 18 до 42 лет. Группу I (n = 46) составили женщины с неосложненным течением ФКЯ, получавшие монофазные комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) в течение 3 месяцев. Группа II (n = 49) – пациентки, получавшие монотерапию специальным экстрактом прутняка BNO 1095 (Циклодинон®) на протяжении 6 месяцев. Группа III (n = 47) – пациентки, получавшие комбинацию КГК (3 месяца) и BNO 1095 (6 месяцев). Группу IV (n = 35) составили пациентки, не получавшие медикаментозной терапии (выжидательная тактика + модификация образа жизни).

Наиболее высокую эффективность как в отношении регрессии ФКЯ, так и по устойчивости результата в течение года наблюдали у больных III группы, получавших комплексную терапию КГК + экстракт BNO 1095. На фоне такого лечения наблюдалась полная регрессия ФКЯ у 100% больных в течение 3 месяцев с сохранением результата более чем у 95% женщин в течение года. Терапия КГК без использования BNO 1095 (группа I) также продемонстрировала достаточно высокую эффективность в отношении регрессии ФКЯ, но результат оказался неустойчивым: в течение года рецидивы формирования ФКЯ наблюдались у 37% больных. Монотерапия BNO 1095 (группа II) продемонстрировала эффективность в отношении регрессии кист в течение 6 месяцев в 87% случаев с сохранением результата в течение года почти у 80% больных. Группа активного наблюдения (IV) продемонстрировала достаточно невысокую эффективность – через год наблюдения ФКЯ наблюдались более чем у 63% больных.

Средний уровень пролактина в группах исследования был выше референтных значений. За период наблюдения уровень пролактина во всех группах, кроме контрольной, статистически уменьшился. Через 12 месяцев наблюдения в группе женщин, получавших комбинацию КГК и препарата Циклодинон®, наблюдалась устойчивая нормализация концентраций стероидных гормонов – эстрадиола и прогестерона, что объясняется восстановлением двухфазного менструального цикла у большинства женщин данной группы. Проведенное исследование подтверждает роль функциональной гиперпролактинемии в развитии ФКЯ и целесообразность назначения препарата Циклодинон® в схеме лечения кист как в сочетании с КГК, так в качестве монотерапии (при наличии противопоказаний к КГК или репродуктивных планов).

Ключевые слова: фолликулярные кисты яичников, гиперпролактинемия, стресс, Циклодинон®.

THE ROLE OF RELATIVE HYPERPROLACTINEMIA IN THE GENESIS OF THE OVARIAN FOLLICULAR CYSTS DEVELOPMENT

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", head of the the Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv
N.V. Kosei, MD, professor, chief researcher, Endocrine Gynecology Department, State Institution "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", leading researcher, Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv
O.V. Zanko, PhD, researcher, Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv
O.G. Okoloh, graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of postgraduate education, Ivano-Frankivsk Medical Academy, Ivano-Frankivsk

Follicular ovarian cysts (FOC) today occur in 25–30% in the structure of all tumors and tumor-like formations in gynecological practice and tend to increase. The study presents the results of using four different treatment regimens for FOC treatment in patients aged 18 to 42 years. Group I (n = 46) consisted of women with uncomplicated course of FOC who received complex hormonal therapy for 3 months. Group II (n = 49) patients who received monotherapy with a special extract of the Vitex Agnus Castus BNO 1095 (Cyclodynon®) for 6 months. Group III (n = 47) – patients who received a combination of hormone therapy (3 months) and BNO 1095 (6 months). Group IV (n = 35) – patients who did not receive drug therapy (expectant tactics + lifestyle modification).

The highest efficacy in relation to the elimination of FOC and the stability of the result during the year was observed in patients of group III who received complex hormone therapy + BNO 1095 extract. Elimination of FOC in 100% of patients within 3 months with a result of more than 95% of patients during the year. Complex hormonal therapy without the use of BNO 1095 (group I) also showed a rather high efficiency with respect to the regression of FOC, but the result was not stable. During the year, relapses in the formation of FOC were observed in 37% of patients. Monotherapy BNO 1095 (group II) demonstrated the efficacy of resorption of the cyst for 6 months in 87% of cases, with the result being preserved for over a year in almost 80% of patients. Active observation (group IV) showed fairly low efficacy: after a year of observation FOC had more of 63% of patients.

The average prolactin level in the study groups was higher than the reference values. During the observation period, prolactin levels in all groups except the control group decreased statistically. After 12 months of follow-up, in the group of women who received a combination of hormone therapy with Cyclodynon®, steady normalization of steroid hormones, estradiol and progesterone, was observed, which is explained by the restoration of the biphasic menstrual cycle in most women of this group. The study confirms the role of functional hyperprolactinemia in the development of FOC and the advisability of prescribing Cyclodynon® in their treatment regimen both in combination with hormone therapy and monotherapy (if there are have contraindications to hormone therapy or reproductive plans).

Keywords: follicular ovarian cysts, hyperprolactinemia, stress, Cyclodynon®.