

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ ПРИ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ В ПУБЕРТАТНОМУ Й РЕПРОДУКТИВНОМУ ВІЦІ

М.А. Михайлюта

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Київський міський пологовий будинок № 6

Резюме

У статті наведено результати обстеження та лікування хворих із порушеннями менструального циклу при гіперпролактинемії в пубертатному й репродуктивному віці. Визначено особливості діагностично-лікувального процесу залежно від вікових градацій.

Ключові слова

Порушення менструального циклу, синдром гіперпролактинемії, пубертатний та репродуктивний вік, діагностика, лікування.

Гіперпролактинемія (ГП) — стійке підвищення пролактину в сироватці крові. Це симптомокомплекс, що виникає на тлі підвищеного рівня пролактину, найбільш характерним проявом якого є порушення функції репродуктивної системи, а при існуванні пролактин-секретуючих пухлин гіпофіза — неврологічні та нейрофтальмологічні порушення [1]. Синдром гіперпролактинемії є найбільш поширеним гіпофізарним розладом. Найчастіше він спостерігається у віці 24-35 років. Пошире-

ність синдрому гіперпролактинемії становить близько 30:100 000 жінок і є причиною порушень менструальної та генеративної функції більш ніж у 25-30% випадків. ГП спостерігається в 14% жінок із вторинною аменореєю і в 17% жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) [3, 4].

У популяції дітей та підлітків гіперпролактинемію виявляють приблизно в 5% [3]. Визначити більш вірогідно поширеність ГП у підлітковому та дитячому віці дуже складно, враховуючи мізерність клінічної симптомати-

© М.А. Михайлюта



ки, неспецифічність клінічних проявів даного синдрому, що призводить до пізньої діагностики ГП [3].

Гіперпролактинемія в дитячому та підлітковому віці порушує нормальний процес статевого дозрівання, здійснює пригнічуючий вплив на менструальну і надалі репродуктивну функцію.

Секреція пролактину перебуває під пригнічуючим впливом пролактинінгібуючого фактора гіпоталамуса, стимуляторами секреції пролактину є тироліберин, естрогени, окситоцин тощо.

Як відомо, фізіологічно секреція пролактину збільшується під час сну, вагітності, лактації, під час стресів, виконання фізичних вправ, коїтусу, приймання їжі, гіпоглікемії. Існує великий перелік лікарських засобів, що стимулюють секрецію пролактину. Це зокрема: анестетики, антиконвульсанти, антигістамінні препарати, наркотичні засоби, блокатори дофамінових рецепторів, нейропептиди [4].

Є багато патологічних чинників, що стимулюють секрецію пролактину. Насамперед це пухлини гіпофіза (мікро- та макроаденоми), параселярні пухлини, акромегалія, травми, хірургічні втручання. Також сприяти підвищенню рівня пролактину можуть такі гіпоталамо-гіпофізарні розлади: гранулематозні процеси, опромінення, кіста кишені Ратке, відрив ніжки гіпофіза, краніофарингіоми, герміоми, менінгіоми, супраселярні пухлини. Сприяти гіперпролактинемії можуть також такі системні розлади: травми грудної клітки, хронічна ниркова недостатність, інфаркт міокарда, цироз печінки, епілептичний напад, гіпотиреоз, СПКЯ [4, 5].

У клініці синдрому гіперпролактинемії необхідно відзначити декілька груп симптомів: репродуктивні та сексуальні порушення: порушення статевого дозрівання у дівчат, менструальні розлади (пізні менархе, олігоаменорея, аномальні маткові кровотечі (АМК), недостатність лютеїнової фази (НЛФ), галакторея, безпліддя, зниження лібідо, передменструальний синдром (ПМС), дисгормональний захворювання молочних залоз) [3, 4, 8].

Мають місце при ГП і психоемоційні розлади: депресія: порушення сну та пам'яті, тривога, емоційна лабільність; метаболічні порушення: порушення жирового та вуглеводного обміну, порушення метаболізму кісткової тканини — остеопороз. У разі макроаденом приєднується компресійний синдром: сильний

головний біль, зорові порушення, назальна лікворея, гіпопітуїтаризм.

У дитячій гінекологічній практиці слід особливо виділити показання до визначення рівня пролактину: галакторея, затримка статевого розвитку у дівчат, неправильний пубертат, клініка стертої гіперандрогенії, передчасний статевий розвиток, порушення менструальної функції (гіпоменструальний синдром, АМК, дисменорея), передменструальний синдром (ПМС), масталгія, мастодинія.

Згідно з даними літератури, для діагностики ГП достатньо одноразового аналізу на пролактин у сироватці крові (більше ніж 25 нг/мл) у жінок, за умови виключення стресу та венепункції [3], хоча наш досвід показує, що одного вимірювання замало, потрібен контроль у динаміці. Якщо є сумніви, вимір пролактину проводять в інший день, найчастіше на 4-5-й або 21-й дні менструального циклу.

Під час лабораторної діагностики також визначають рівні в сироватці крові фолікулоstimулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого гормонів (ЛГ), тестостерону, естрадіолу, прогестерону. У разі виявлення підвищених рівнів пролактину рекомендують проведення МРТ із гадолінієм з акцентом на селярній ділянці.

Також під час обстеження пацієнток із ГП визначають рівні ТТГ, Т₄ для виключення гіпотиреозу, бета-хоріонічного гонадотропіну людини, проводять УЗД малого таза для виключення вагітності. За показаннями хворих консультують у офтальмолога та нейрохірурга та проводять рентгенівську остеоденситометрію.

Найчастіше при макропролактинемах спостерігаються рівні пролактину більше ніж 500 нг/мл, мікропролактинемах — більше ніж 250 нг/мл, фармакологічній ГП — 25-200 нг/мл, стрес-індукованій ГП — 25-80 нг/мл.

У дитячому та підлітковому віці найчастіше спостерігається стрес-індукована або фармакологічна гіперпролактинемія.

Метою лікування при гіперпролактинемії є досягнення нормалізації рівня пролактину для покращення функції статевих залоз, припинення галактореї, а в разі наявності аденом гіпофіза — зменшення маси пухлини.

Для лікування гіперпролактинемії традиційно використовуються:

- агоністи дофаміну, похідні алкалоїдів споринї, неселективні — бромокриптин (I генерація) та селективні — каберголін (II генерація);

- неерголінові агоністи дофаміну: препарати хінаголід (III генерація).

Частіше лікування передбачає використання агоністів дофаміну (бромокриптин, каберголін) або рослинних препаратів дофамінергічної дії (циклодинон, мастодинон). Лікування триває зазвичай від 6 місяців до 2 років і проводиться під постійним динамічним контролем рівня пролактину, артеріального тиску і насамперед клінічних даних. Під впливом зазначеної терапії відбувається покращення параметрів менструального циклу, відновлення овуляції та настання очікуваної вагітності.

Провідні критерії відміни медикаментозної терапії:

- нормалізація рівня пролактину;
- тривалість лікування понад 2 роки;
- відсутність аденоми за даними МРТ;
- значне зменшення розмірів пухлини (більше ніж на 50%), зменшення розміру макроаденоми менше за 10 мм;
- вагітність;
- постменопауза.

У разі настання вагітності препарати, що використовують для лікування мікропролактином, відмінюють, адже вони проникають через плацентарний бар'єр. За наявності макропролактиному дофамінергічну терапію бромокриптином інколи продовжують і під час вагітності [3].

У разі наявності пролактином, найбільш сприятливим фоном для зачаття є повна нормалізація рівня пролактину та зменшення розмірів пухлини менше за 10 мм. Також у вагітних із пролактиномами слід враховувати такі моменти:

- не рекомендується вимірювати сироватковий рівень пролактину під час вагітності;
- проводити динамічний клінічний моніторинг з особливим акцентом на неврологічні та нейроофтальмологічні симптоми (головний біль або зміни полів зору);
- консультація ендокринолога та окуліста показана в кожному триместрі;
- за показаннями проводиться консультація нейрохірурга.

Показання до хірургічного лікування такі [3]:

- збільшення розмірів пухлини, незважаючи на оптимальну схему лікування;
- апоплексія гіпофіза;
- непереносимість медикаментозної терапії;
- макропролактиному, резистентність до лі-

кування агоністами дофаміну в жінок, що планують вагітність;

- компресія зорового перехрестя, що зберігається на тлі медикаментозного лікування;
- лікворея на тлі приймання агоністів дофаміну;
- макроаденоми в пацієнтів із психічними захворюваннями за наявності протипоказань до призначення агоністів дофаміну [3].

Таким чином, можливість формування менструальних та репродуктивних порушень у пацієток із гіперпролактинемією зумовлює актуальність цієї проблеми для лікарів-гінекологів та потребує більш ретельного її вивчення.

Мета дослідження — визначити особливості діагностики та лікування порушень менструальної функції при гіперпролактинемії в пацієток пубертатного та репродуктивного віку.

Матеріали та методи

Обстежено 40 пацієток із порушеннями менструального циклу при синдромі гіперпролактинемії, які були поділені на 2 клінічні групи. 1-у клінічну групу становили жінки репродуктивного віку, $n=20$ (50%); 2-у клінічну групу, $n=20$ (50%) — пацієтки пубертатного віку.

Діагноз гіперпролактинемії встановлювався за допомогою насамперед гормонального дослідження — визначення рівнів пептидних та стероїдних гормонів у сироватці крові за допомогою імуноферментного методу.

Визначались рівні пролактину (ПРЛ), фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), тиреотропного гормонів (ТТГ), загального тестостерону (Т), естрадіолу (E_2) у фолікуліновій фазі менструального циклу (на 4-5-у добу) та прогестерону (ПР) на 21-й день циклу. Визначення рівня пролактину проводилось тричі (протягом 3 менструальних циклів на 4-5-й та 21-й дні). Контрольні групи відповідно до кожної клінічної групи становили: для 1-ї групи — 20 здорових жінок репродуктивного віку, для 2-ї групи — 18 здорових пацієток пубертатного віку.

Також пацієткам було проведено такі дослідження: УЗС органів малого таза та щитоподібної залози (ЩЗ). Пацієткам із суттєвим підвищенням рівня пролактину (більше ніж у 2 рази) проведено МРТ головного мозку з контрастуванням, консультація офтальмолога (з обов'язковою оцінкою полів зору).



Лікування обстеженим хворим з АМК проводилось традиційно у 2 етапи: суто гемостаз (транексамова кислота, НПЗЗ); профілактика рецидивів кровотеч [1, 2, 7].

Після ретельного гормонального обстеження хворим визначалась індивідуальна схема лікування з використанням рослинних препаратів дофамінергічної дії: циклодинону (в дозі 40 крапель 1 раз на добу), мастодинону (30 крапель 2 рази на добу), або селективного агоніста дофаміну — каберголіну. Доза каберголіну нарощувалась поступово й становила від 0,125 до 0,5 мг 1-2 рази на тиждень, визначалась індивідуально залежно від клінічних даних, віку хворої, рівня пролактину та артеріального тиску.

Каберголін призначався переважно пацієнткам репродуктивного віку з більш суттєвим підвищенням рівнів пролактину (більше ніж у 2 рази). У пубертатному віці перевага надавалась рослинним препаратам. Лікування тривало протягом 3-6 місяців.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень виконано за допомогою стандартного пакета Statistica for Windows 6.0. Вірогідність отриманих результатів визначали за допомогою критерія Стюдента.

Результати та їх обговорення

Середній вік обстежених пацієнток 1-ї клінічної групи становив $25 \pm 3,5$ року; 2-ї клінічної групи — $15 \pm 1,3$ року. Середня тривалість захворювання в жінок 1-ї групи становила $4,5 \pm 1,0$ року, а 2-ї групи — $1,8 \pm 0,6$ року.

Структура супутньої гінекологічної та ендокринної патології серед пацієнток із гіперпролактинемією в репродуктивному віці (1-а клінічна група, $n=20$) виявилась такою: гінекологічний анамнез був обтяженим у 18 (90%) хворих. Найчастіше спостерігався СПКЯ в 7 (35%), лейоміома матки — в 4 (20%), гірплазія ендометрія — у 2 (10%), фіброзно-кістозна мастопатія — в 13 (65%). Патологія щитоподібної залози виявлялась у 4 (20%) хворих.

Супутня патологія у дівчат-підлітків із синдромом гіперпролактинемії (2-а клінічна група, $n=20$) була представлена патологією щитоподібної залози в 3 (15%) пацієнток, у 7 (35%) виявлялись функціональні кісти яєчників. Супутня соматична патологія у дівчат-підлітків: хронічний тонзиліт — у 7 (35%), високий інфекційний індекс —

у 5 (25%); патологія шлунково-кишкового тракту — в 6 (30%). Черепно-мозкові травми — у 2 (10%), стреси — в 5 (25%) хворих. Слід відзначити, що значний відсоток стресів у дівчат-підлітків міг сприяти формуванню в них стрес-індукованої гіперпролактинемії.

У 40 обстежених нами пацієнток із гіперпролактинемією спостерігались такі порушення менструальної функції: циклічні маткові кровотечі — у 8 (20%) хворих, ациклічні — в 4 (10%), дисменорея — в 4 (10%), олігоменорея — у 18 (45%), аменорея — в 6 (15%) хворих.

Аналізуючи характер порушень менструальної функції за частотою по групах, слід зауважити, що циклічні маткові кровотечі втричі частіше спостерігались у пацієнток пубертатного віку, ніж репродуктивного, а ациклічні — втричі частіше спостерігались у жінок репродуктивного віку.

З однаковою частотою в пацієнток обох груп спостерігались аменорея та дисменорея. Звертало увагу, що найчастіше в обох групах виявлялась олігоменорея як прояв порушення менструальної функції (табл. 1).

Результати гормональних досліджень наведено в табл. 2.

Середній рівень пролактину серед обстежених 1-ї групи становив $51,2 \pm 2,5$ нг/мл, що в 3,3 раза перевищувало середній рівень гормону в контрольній групі ($p < 0,05$) та майже в 1,5 раза вище, ніж у другій групі ($p < 0,05$).

Середній рівень пролактину в пацієнток 2-ї групи становив $35,5 \pm 2,5$ нг/мл, що у 2,6 раза було вище, ніж у контролі, для даної групи.

Хворим із підвищенням рівня пролактину у 2 рази і більше проведено МРТ головного мозку з контрастуванням. Серед пацієнток підліткового віку ознак аденом гіпофіза виявлено не було. Серед 20 пацієнток репро-

Таблиця 1

Характер та частота порушень менструальної функції в пацієнток із гіперпролактинемією в обстежених групах (абс.%)

Характер менструальних порушень	1-а клінічна група (n=20)	2-а клінічна група (n=20)
Циклічні АМК	6-30%	2-10%
Ациклічні АМК	1-5%	3-15%
Аменорея	3-15%	3-15%
Олігоменорея	8-40%	10-50%
Дисменорея	2-10%	2-10%

дуктивного віку лише в 3 (15,0%) виявлено мікроаденому гіпофіза. У 37 (92,5%) пацієнток обох груп спостерігалась функціональна гіперпролактинемія.

Таким чином, згідно з отриманими даними, рівні пролактину коливались переважно в межах функціональних значень в обох клінічних групах, але в жінок репродуктивного віку були вищими.

Рівні ФСГ в обох клінічних групах були знижені відносно рівня відповідних контрольних груп. Слід зазначити, що рівні ФСГ у жінок 1-ї групи мали вірогідно вищі величини даного показника і майже в 1,7 раза були нижчими, тоді як у групі пацієнток пубертатного віку рівень ФСГ хоча і був нижчим, але не становив вірогідної різниці.

Визначені рівні ЛГ були вірогідно вищими в 1-й клінічній групі порівняно з контролем ($p < 0,05$), а в 2-й клінічній групі — нижчими, ніж у відповідному контролі, але вірогідної різниці між ними не відмічено.

Спостерігалось збільшення коефіцієнта ЛГ/ФСГ, що корелювало з полікістозними змінами в яєчниках у 7 (35,0%) хворих репродуктивного віку та тенденцією до формування останніх у підлітків із гіперпролактинемією.

Рівні ТТГ, естрадіолу, ДГЕАС-С виявились у межах норми. ТТГ був підвищений у 3 (7,5%) хворих із гіпотиреозом. Ці хворі направлені для подальшого обстеження й лікування до ендокринологів.

Звертало на себе увагу зниження рів-

ня прогестерону в обох клінічних групах, що свідчило про наявність ановуляторних циклів у 90,0% хворих та в 10,0% — НЛФ (неповноцінної лютеїнової фази).

За даними УЗД малого таза в 10 (50,0%) хворих 1-ї клінічної групи виявлені ознаки мультифолікулярних яєчників. У пацієнток 2-ї групи, враховуючи пубертатний вік, діагноз СПКЯ не встановлювали.

За даними УЗД щитоподібної залози — ознаки гіперплазії ЩЗ були діагностовані у 2 (10,0%) хворих, у 3 (15,0%) пацієнток при нормальних розмірах ЩЗ структура останньої була неоднорідною (тобто мали місце ознаки автоімунного тиреоїдиту). Пацієнтки з ГП і аденомами гіпофіза були проконсультовані нейрохірургом, показань до хірургічного лікування не було.

Оскільки підґрунтям порушень менструальної функції в обстежених 40 хворих була гіперпролактинемія, лікування хворих будувалось згідно з положеннями Національного консенсусу [3] та сучасних клінічних протоколів [6, 7], а також з урахуванням особливостей вікової структури пацієнток обох груп.

Препаратами вибору для пацієнток-підлітків були рослинні препарати на основі прутняка звичайного, враховуючи невеликі рівні пролактину та м'яку дію препаратів. Унаслідок проведеного лікування в обстежених пацієнток досягнуто поліпшення характеристик менструальної функції. Серед дівчат-підлітків (2-а клінічна група) у 12 (60,0%) відновились овуляторні менструальні цикли, у 8 (40,0%) — стали регулярними. У 2 (10,0%) дівчат із дисменореєю зменшився больовий синдром під час менструації. У однієї пацієнтки лікування рослинними препаратами не було ефективним, що змусило призначити їй каберголін по 0,25 мг 1 раз на тиждень. Спостереження проводилось протягом 6 місяців при контрольному визначенні рівня ПРЛ 1 раз на місяць. Після закінчення лікування на тлі досягнутого фізіологічного рівня ПРЛ відбулось відновлення регулярних циклів та овуляції.

У пацієнток репродуктивного віку найбільш доцільним було використання препарату групи агоністів дофаміну — каберголіну. Серед 20 пацієнток репродуктивного віку (1-а клінічна група) відновлення овуляторних циклів досягнуто в 15 (75,0%), регулярність менструальних циклів відмічено у 18 (90,0%), зникнення больового синдрому — у

Таблиця 2

Показники гормонального профілю в обстежених пацієнток із менструальними порушеннями при гіперпролактинемії по групах (М±m)

Гормональні показники	Групи пацієнток			
	1-а група (n=20)	Контроль (n=20)	2-а група (n=20)	Контроль (n=18)
Пролактин, нг/мл	51,2±2,5***	15,5±2,1	34,5±2,5*	13,2±3,3
ФСГ, МО/мл	3,8±1,7*	6,4±1,8	3,3±0,7	5,3±0,9
ЛГ, МО/мл	15,5±2,1*	10,5±1,6	8,3±2,4	9,7±1,0
Тестостерон, нг/мл	2,4±0,5	1,9±0,4	2,1±0,5	1,8±0,6
ДГЕАС-С, нг/мл	910,0±100,5	950,0±96,1	820,0±80,5	750,0±65,6
ТТГ, нг/мл	2,7±1,5	2,1±0,4	1,9±0,5	1,9±0,3
Естрадіол, пмоль/л	445,0±10,5***	310,3±20,6	339,4±10,5	80,0±18,2*
Прогестерон, нмоль/л	15,3±1,5*	23,0±1,2	13,1±1,5	20,0±1,9*

Примітки: * $p < 0,05$; ** між контрольною групою; *** між 1-ю і 2-ю групами.



2 (10,0%), із 7 жінок, які планували вагітність, 5 (71,0%) — завагітніли.

Отже, адекватна та своєчасно обрана лікувально-діагностична тактика при порушеннях менструального циклу на тлі гіперпролактинемії дозволяє досягти очікуваного лікувального ефекту в різних вікових групах.

Висновки

На підставі вказаного вище можна зробити такі висновки:

1. Серед порушень менструальної функції як у репродуктивному, так і пубертатному віці у хворих із гіперпролактинемією переважає олігоменорея (40,0 та 50,0% відповідно); циклічні АМК частіше спостерігались у жінок репродуктивного віку (30,0%), а ациклічні АМК — у пубертатному віці (15,0%).

2. Препаратами вибору для пацієнок-підлітків є рослинні препарати.

3. У пацієнок репродуктивного віку найдоцільнішим є використання препарату групи агоністів дофаміну — каберголіну, враховуючи вищу ефективність терапії менструальних та репродуктивних розладів.

4. Своєчасна діагностика синдрому гіперпролактинемії та адекватне лікування дівчат-підлітків є ефективною профілактикою гіпогонадизму і подальших гінекологічних, у тому числі репродуктивних розладів.

5. Проблема гіперпролактинемії є мультидисциплінарною та потребує залучення, крім гінекологів-ендокринологів, також дитячих гінекологів, ендокринологів, а за наявності пролактином також офтальмологів і нейрохірургів.

Надійшла до редакції 09.12.2017 р.

Список використаної літератури

1. Гінекологія дитячого та підліткового віку / За ред. І.Б. Вовк, О.М. Юзька, В.П. Вдовиченка. — К.: ВСВ-Медицина, 2011. — 424 с.
2. Левенец С.А. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков / С.А. Левенец, В.А. Дынник, Т.А. Начетова. — Харьков, 2012. — 196 с.
3. Тронько М.Д. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією / М.Д. Тронько, Ю.Г. Антипкін, В.В. Камінський, Т.Ф. Татарчук. — К., 2016. — 15 с.
4. Теория и практика эндокринной гинекологии / Под ред. проф. З.М. Дубоссарской. — Днепропетровск: Лира, 2010. — С. 122-145.
5. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга первая / Под ред. член-кор. РАМН, проф. Г.А. Мельниченко; перевод с англ. — М.: БИНОМ, 2011. — С. 132-196.
6. Наказ № 353 Міністерства охорони здоров'я України від 13.04.2016 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах». — 2016. — С. 24-34.
7. Наказ № 582 Міністерства охорони здоров'я України від 15.12.2003 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». — 2003. — С. 75-79.
8. Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant women/Committee Opinion № 557. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 121. — P. 891-896.

Features of the diagnostics and treatment of the menstrual cycle disturbances caused by hyperprolactinemia syndrome in juvenile and reproductive age

М.А. Mykhailiuta

Abstract

Peculiarities of the diagnostics and treatment of the menstrual cycle disturbances caused by hyperprolactinemia syndrome in juvenile and reproductive age are presented in the article. The features of the diagnostic-medical process are determined depending on age gradations.

Keywords: disturbances of menstrual cycle, hyperprolactinemia syndrome, juvenile and reproductive age, diagnostics, treatment.