

АНОМАЛЬНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ В ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ СИНДРОМОМ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

М.А. Михайлюта¹, С.І. Манащук¹, Ф.К. Хананова²

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

² Київський міський пологовий будинок № 6

Резюме

У статті наведено результати обстеження та лікування аномальних маткових кровотеч на тлі синдрому гіперпролактинемії в дівчат-підлітків у пізньому пубертаті. Відповідно до визначеного поетапного алгоритму ведення пацієнток представлено ефективність лікувальних заходів та їх своєчасну, у разі потреби, корекцію для забезпечення позитивного результату.

Ключові слова

Аномальні маткові кровотечі, синдром гіперпролактинемії, пізній пубертат, лікування.

Питання аномальних маткових кровотеч (АМК) є досить актуальним у практичній діяльності акушерів-гінекологів. За даними Malcolm G. Munro (2009), 30% жінок планети страждають на АМК. Серед осіб дитячого та підліткового віку частота АМК становить від 20 до 37% [1, 2]. За даними відділення дитячої та підліткової гінекології пологового будинку № 6 м. Києва за 2018 рік, порушення менструальної функції в структурі підліткової захворюваності становили 70%, із них питома вага АМК — 44%. Численні шкідливі впливи (інфекції, черепно-мозкові травми, стреси, ранній початок статевого життя) по-

рушують фізіологію статевого дозрівання, викликаючи виникнення менструальних порушень. Пусковим моментом можуть бути також ускладнення під час вагітності.

Лікування пубертатних кровотеч на сьогодні не є досконалим, що пояснюється мультифакторіальністю цієї патології, запізнілим початком терапії, формуванням ускладнень: вторинної анемії, ендометри-ту, порушень у системі гемостазу [1, 2].

Аномальна маткова кровотеча (АМК) — будь-яке відхилення менструального циклу від норми, включаючи зміну регулярності та частоти менструацій, тривалості кровотечі або кількості крововтрати [3-5].

© М.А. Михайлюта, С.І. Манащук, Ф.К. Хананова



Пубертатні АМК — кровотечі, що спостерігаються під час статевого дозрівання: з менархе до 18 років [6].

Окремої класифікації пубертатних АМК не існує. У практиці дитячих гінекологів користуються загальноприйнятою Міжнародною класифікацією АМК для жінок репродуктивного віку, що базується на клінічній характеристиці. Зокрема, розрізняють гострі і хронічні АМК.

Гострі АМК — це епізоди кровотеч у невагітних жінок репродуктивного віку, інтенсивність яких потребує негайного втручання з метою попередження подальшої втрати крові.

Хронічні АМК — це кровотечі з відхиленнями від норми за тривалістю, об'ємом і/або частотою, які виникають упродовж більшої частини останніх 6 місяців [3-5].

За патогенезом пубертатні АМК поділяють на:

- ановуляторні — 90%;
- овуляторні — 10% [2];
- гіпер- та гіпоестрогенні [1, 2];
- при недостатності лютеїнової фази циклу (НЛФ);
- на тлі гіперпролактинемії — понад 15% [2].

Якщо пубертатні АМК виникають на тлі гіперплазії ендометрія (до 83%), останні зазвичай рецидивують [2].

АМК найчастіше розвиваються на тлі гіпо-/гіперестрогенії, інколи можуть спостерігатись внаслідок підвищення секреції пролактину [2, 7]. За даними О.А. Єфіменко та співавт. (2012), частота синдрому гіперпролактинемії в підлітковому віці майже відповідає репродуктивному [8]. Але інші автори (Т.Ф. Татарчук і співавт., 2016) вказують набагато менший відсоток синдрому ГП у дітей і підлітків (близько 5%), що збігається з нашими даними. Остаточна поширеність ГП у дитячому і підлітковому віці невідома, враховуючи недостатній ступінь обстеження цих хворих і мізерність клінічної симптоматики [7, 8].

Відомо, що регуляція секреції пролактину не відбувається під впливом власного

пролактин-релізинг-гормону, і всі спроби ідентифікації останнього не дійшли успіху. Провідний гальмівник секреції пролактину — дофамін, який синтезується переважно в аркуатному ядрі гіпоталамуса, звідки потрапляє по ворітній системі в передню частку гіпофіза. Гальмуючий вплив на секрецію ПРЛ здійснюють також ГАМК, серотонін, норадреналін, ендogenous опіоїди, глюкокортикоїди. До фізіологічних стимуляторів секреції пролактину належать грудне вигодовування, стрес, підвищення рівня оваріальних стероїдів, насамперед естрогенів, менше — андрогенів. Також стимуляторами секреції пролактину є тиреотропний гормон (ТТГ) і окситоцин. Цікаво, що прогестерон і його синтетичні аналоги не впливають на секрецію пролактину [8-10].

Якщо синдром гіперпролактинемії виникає в пубертаті, це призводить до формування гіпогонадізму з відповідною клінічною симптоматикою, виникають порушення менструальної функції. Тривале існування ГП у жінок, особливо в разі аденом гіпофіза, які суттєво гальмують гонадотропну функцію, частіше призводить до формування гіпоменструального синдрому у вигляді аменореї. При короткочасному існуванні ГП частіше трапляється як олігоменорея, так і аномальні маткові кровотечі.

Показаннями до обов'язкового визначення рівня пролактину в дитячій гінекологічній практиці є: порушення менструальної функції (гіпоменструальний синдром, АМК, дисменорея), галакторея, затримка статевого розвитку в дівчаток, неправильний пубертат, клініка стертої гіперандрогенії, передчасний статевий розвиток, передменструальний синдром (ПМС), масталгія, мастодія, ожиріння та остеопенічний синдром. Галакторея не є обов'язковим симптомом гіперпролактинемії (трапляється в 30-70%). Остання виникає за умови нормального або підвищеного рівня естрогенів у поєднанні з ГП [1-3, 9-11]. При аденомах гіпофіза, частіше макроаденомах, приєднуються

компресійний синдром та нейроофтальмологічні порушення: головний біль, порушення зору, ознаки гіпопітуїтаризму, назальна лікворея [7].

Дослідження виявили дуже високі рівні ПРЛ у плодів та новонароджених, зниження в постнатальному періоді [12]. У нейтральний період рівень пролактину в дівчаток практично не змінюється і наближається до нижчої межі показників жінок репродуктивного віку. Під час пубертату рівень пролактину в організмі дівчинки починає поступово підвищуватись. У віці 8-15 років пролактин стимулює розвиток молочних залоз, а в 15-17 років сприяє становленню менструальної функції. Маніфестація гіперпролактинемії в пубертаті в групі хворих із високим ризиком ГП сягає 59%, причому транзиторна ГП виявлена в 32% дітей і підлітків, а персистуюча — у 27% [1, 8, 12].

Важливу роль у прогнозуванні розвитку гіперпролактинемії в майбутніх нащадків відіграє перинатальний анамнез. Деякі автори констатують гіперпролактинемію в дітей, які були зачаті після медикаментозного індукування вагітності (у 2 рази частіше), коли вагітність ускладнювалась плацентарною дисфункцією, а також загрозою переривання в другій половині вагітності, пологи — гострою гіпоксією [8].

Під впливом надлишкових рівнів пролактину в жінок спочатку вкорочується лютеїнова фаза менструального циклу, потім розвивається ановуляція, олігоамеорія і неплідність. Механізми пригнічувального впливу ПРЛ на функцію статевих залоз багато в чому залишаються нез'ясованими, але головне — порушення гіпоталамо-гіпофізарної регуляції секреції гонадотропінів. Базальні рівні ФСГ, ЛГ зазвичай не змінюються, але відсутній періовуляторний викид ЛГ [10].

Зарубіжні дослідники довели, що пролактину притаманні імунокомпетентні властивості. Т-лімфоцити можуть синтезувати цей гормон, а його рецептори присутні на Т- і В-клітинах і макрофагах. ПРЛ

стимулює проліферацію клітин імунної системи, сприяючи їх виживанню [10, 12]. Підвищення рівня пролактину у фолікулярній рідині пригнічує фолікулогенез, викликає блокування прогестеронових рецепторів до лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в яєчниках, порушення секреції останнього гіпофізом, овуляції. Гіперпролактинемія порушує функцію жовтого тіла в яєчнику. Високий або низький рівень пролактину гальмує синтез прогестерону в клітинах гранульози [8, 11].

Зазначені особливості регуляції секреції пролактину є підґрунтям використання препаратів групи агоністів дофаміну (неселективних — бромокриптину і селективних — каберголіну) для лікування хворих із синдромом гіперпролактинемії. Ці препарати пригнічують секрецію пролактину та сприяють регресу пролактином. Більш перспективним і сучасним препаратом є селективний блокатор D₂-рецепторів гіпофіза каберголін (препарати — алактин, достинекс). Каберголін здатний персистувати в клітинах гіпофіза, чим пояснюється його пролонгована дія. Негативні впливи бромокриптину на шлунково-кишковий тракт у каберголіну відсутні, що забезпечує селективність дії останнього. Середня терапевтична доза каберголіну — від 0,5 до 2,0 мг на тиждень, але в практичній діяльності використовуються і менші дози — від 1/4 таблетки (0,125 мг). Кожному хворому підбирається мінімальна ефективна доза, яка поступово нарощується (на 0,5 мг/міс.) до необхідної ефективної під контролем рівня ПРЛ у сироватці крові 1 раз на місяць [1, 2, 7, 11].

Враховуючи, що для використання в підлітковому віці каберголін є менш вивченим, препарат використовують у віці старше від 16 років, у репродуктивному — набагато частіше. У дитячій гінекології для лікування гіперпролактинемії традиційно використовують рослинні препарати — циклодинон, мастодинон (на основі екстракту плодів прутняка звичайного, *Agnus Castus*). Циклодинон призначають у дозі 1 таб. (4 мг),



або 40 крапель 1 раз на добу протягом 3-6 місяців. У разі неефективності рослинних препаратів, при стійкій гіперпролактинемії, використовують каберголін. Каберголін є на сьогодні «золотим стандартом» для лікування пролактином і призначається на термін від 6 місяців до 1-2 років, до стійкої нормалізації рівня пролактину або зменшення розмірів аденоми більше ніж на 50%. Відомі неерголінові агоністи дофаміну — препарати хінаголід (квінаголід), але вони не знайшли такого широкого використання в клінічній практиці, як ерголінові агоністи (бромокриптин і каберголін) [7, 11].

У випадку агресивних макропролактином (більше ніж 10 мм), резистентних до терапії агоністами дофаміну, із наявністю компресійного синдрому, ліквореї використовують хірургічне лікування. Рішення щодо хірургічного лікування аденом гіпофіза приймається разом із нейрохірургом. Досить рідко використовується променева терапія [7].

Класична схема лікування пубертатних АМК включає 2 етапи:

- 1) суто гемостаз (симптоматичний — транексамова кислота, НПЗЗ і гормоно-терапія за показаннями (гестагени — похідні норстероїдів, середньодозовані монофазні КОК));
- 2) профілактика рецидивів кровотеч [3, 6].

Хірургічне лікування при АМК використовують у разі неефективності медикаментозного лікування і неможливості його застосування (алергічні реакції, наявність протипоказань), структурної патології матки [3]. Показаннями до хірургічного гемостазу при пубертатних АМК є: профузна маткова кровотеча, що створює загрозу життю пацієнтки, анемія важкого ступеня (Hb 70 г/л і менше, Ht менше за 25%), наявність поліпів ендометрія (за даними УЗД) [4, 6, 13]. Методи хірургічного лікування при пубертатних АМК: лікувально-діагностичне вишкрібання, а у випадку артеріовенозних мальформацій — емболізація маткових артерій [3].

Мета роботи — визначення клініко-лабораторних особливостей аномальних маткових кровотеч у дівчат-підлітків із синдромом гіперпролактинемії та оцінка ефективності запропонованого алгоритму лікування.

Матеріали та методи

Обстежено 62 дівчинки-підлітка з аномальними матковими кровотечами (АМК) у пізньому пубертаті. Тривалість АМК становила від 2 тижнів до 2 місяців. Тривалість спостереження — 1 рік.

Дослідження проводилось у 2 етапи. На першому етапі 62 хворим — підліткам з АМК проведено комплексне обстеження, яке включало: ретельний збір анамнезу, бімануальне дослідження, УЗД органів малого таза (з метою деталізації стану ендометрія та яєчників), УЗД щитоподібної залози, гормональне дослідження у фолікуліновій фазі менструального циклу (на 3-5-й день). За наявності показань хворі були проконсультовані суміжними спеціалістами (педіатром, ендокринологом, неврологом, офтальмологом).

Діагноз гіперпролактинемії верифікувався за допомогою гормонального дослідження (визначення рівнів пептидних та стероїдних гормонів у сироватці крові за допомогою імуноферментного методу у фолікулінову фазу (на 3-5-й день менструального циклу): фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тиреотропного гормону (ТТГ), загального тестостерону (Т), дегідроепіандростерону-сульфату (ДГЕАС-С), естрадіолу (E_2), прогестерону (ПР)).

На підставі комплексного обстеження, з урахуванням гормонального профілю, пацієнок з АМК поділено на 2 групи: 1-а клінічна група (n=30) — хворі з гіперпролактинемією, 2-а клінічна група, порівняння (n=32) — хворі з АМК при нормальних рівнях пролактину.

На другому етапі дослідження 30 хворим з АМК на тлі гіперпролактинемії про-

ведено лікування за запропонованим алгоритмом.

Алгоритм лікування передбачав:

1 — суто гемостаз (лікування за загальноприйнятими схемами згідно з протоколами, яке проводилось на етапі стаціонару);

2 — профілактику рецидивів АМК з урахуванням гормонально-метаболических особливостей пацієток (в амбулаторних умовах).

Критеріями ефективності проведеного лікування були:

- досягнення регулярності менструального циклу в пацієток з АМК;
- зменшення менструального болювого синдрому;
- відновлення овуляції.

Отримані результати піддані статистично-математичному аналізу.

Результати та їх обговорення

Під спостереженням перебувало 62 дівчинки-підлітки віком 16-18 років (середній вік — $17,5 \pm 1,4$) з аномальними матковими кровотечами, які отримували стаціонарне лікування у відділенні дитячої та підліткової гінекології та Центрі жіночого здоров'я пологового будинку № 6 м. Києва. Результати анамнестичного аналізу представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Анамнестичні дані пацієток з АМК

Анамнестичні дані	1-а клінічна група (n=30)	2-а клінічна група (n=32)	p
Захворювання ЛОР-органів	7 (23,3%)	5 (16,6%)	>0,05
Високий інфекційний індекс	6 (20,0%)	5 (16,6%)	>0,05
Черепно-мозкові травми	7 (23,3%)	2 (6,2%)	<0,05
Стреси	14 (46,6%)	3 (9,6%)	<0,05
Ендокринні захворювання	11 (33,6%)	10 (33,2%)	>0,05
Захворювання шлунково-кишкового тракту	7 (23,3%)	4 (12,4%)	>0,05
Захворювання сечовидільних шляхів	0	2 (6,2%)	>0,05
Ускладнений перинатальний анамнез	19 (63,3%)	16 (50%)	>0,05

Примітка: вказана вірогідність між групами ($p < 0,05$).

На підставі проведених досліджень було з'ясовано, що анамнез хворих з АМК при гіперпролактинемії був більш обтяжливим порівняно з хворими з АМК при нормальному рівні пролактину. Найбільш частим у пацієток з АМК у поєднанні з ГП виявився стресорний фактор — 46,6% проти 9,6%; $p < 0,05$ (неповні сім'ї, хвороба та смерть близьких родичів, початок статевого життя). Також при ГП частіше траплялися черепно-мозкові травми (23,3% проти 6,2%; $p < 0,05$). Звертало увагу, що ускладнений перинатальний анамнез траплявся найчастіше, і його частота суттєво не відрізнялась серед пацієток обох груп (63,3 і 50% відповідно; $p > 0,05$). Ендокринні захворювання були досить поширеними, їх частота суттєво не відрізнялась (33,6 і 33,2% відповідно; $p > 0,05$). Супутня соматична патологія суттєво не відрізнялась за частотою в обох клінічних групах.

Аналіз супутніх клінічних симптомів у пацієток обох груп свідчив про їх переважання в жінок з АМК і гіперпролактинемією (табл. 2).

Згідно з отриманими даними, у хворих з АМК на тлі гіперпролактинемії супутня клінічна симптоматика траплялась частіше. Серед супутніх симптомів переважали: ожиріння (53,6% проти 9,4%); масталгія (53,3% проти 9,4%); запаморочення (33,3% проти 6,3%); емоційна лабільність (46,6% проти 16,6%); головний біль (30% проти 6,3%) відповідно по групах ($p < 0,05$). Галакторея спостерігалась лише в пацієток із гіперпролактинемією.

Таблиця 2

Частота супутніх клінічних симптомів у пацієток з АМК

Симптоми	1-а клінічна група (n=30)	2-а клінічна група (n=32)	p
Головний біль	9 (30%)	2 (6,3%)	<0,05
Галакторея	11 (36,6%)	0	<0,05
Запаморочення	10 (33,3%)	2 (6,3%)	<0,05
Масталгія	16 (53,3%)	3 (9,4%)	<0,05
Ожиріння	17 (53,6%)	3 (9,4%)	<0,05
Порушення сну	4 (13%)	2 (6,3%)	>0,05
Емоційна лабільність	14 (46,6%)	5 (16,6%)	<0,05

Примітка: вказана вірогідність між групами ($p < 0,05$).



Характер і частоту порушень менструальної функції в обстежених пацієнток представлено в табл. 3.

Згідно з отриманими даними, серед пацієнток обох груп переважали хворі з хронічними (83,3 та 87,5% відповідно по групах), циклічними АМК (56,6 та 56,6%), результати суттєво не відрізнялись у групах порівняння ($p > 0,05$).

У хворих із рецидивуючими АМК досить часто траплялась гіперплазія ендометрія (ГЕ), що виявлена у 27 (43,2%) із 62 обстежених хворих (М-ехо за даними УЗД — $14 \pm 3,5$ мм). Отримані нами показники частоти ГЕ при АМК дещо менші, ніж за даними літератури [9]. Гіперплазія ендометрія частіше траплялась у хворих з АМК на тлі гіперпролактинемії (56,6 та 31,2%; $p < 0,05$).

У 20 (66,6%) жінок 1-ї групи та 25 (78,1%) хворих 2-ї групи діагностовано анемію (легкого або середнього ступеня), у 3 (4,8%) хворих 1-ї групи — тяжкого ступеня.

Результати проведеного гормонального дослідження наведено в табл. 4.

Виявлено, що в обох клінічних групах спостерігались суттєві порушення гормонального профілю в пацієнток з АМК як підґрунтя для менструальних розладів. Показники ФСГ, тестостерону, ТТГ мали тенденцію до підвищення, яка була більш чіткою в 1-й клінічній групі ($p < 0,05$). Найбільші розбіжності між клінічними групами отримано стосовно рівнів пролактину і ТТГ (останній корелював зі ступенем ожиріння). У 1-й клінічній групі рівень ПРЛ був у 2,4 раза більшим порівняно з контролем ($p < 0,05$); рівень ТТГ — у 2,5 раза вищим. Рівні Т, ДГЕАС-С, ЛГ були дещо підвищеними в обох клінічних групах: ЛГ — в 1,4 раза вище, ніж у контролі, ДГЕАС-С — в 1,3 раза вище ($p > 0,05$).

Таким чином, при гормональному дослідженні зазначених хворих виявлена тенденція до підвищення рівнів ЛГ, загального тестостерону, ДГЕАС-С, ТТГ і зниження

Таблиця 3

Характер і частота порушень менструальної функції в пацієнток з АМК

Характер порушень менструальної функції	1-а група (n=30)	2-а група (n=32)	p
Циклічні кровотечі	17 (56,6%)	18 (56,2%)	>0,05
Ациклічні кровотечі	13 (43,3%)	14 (43,7%)	>0,05
АМК у поєднанні з дисменореєю	11 (36,6%)	5 (16,6%)	<0,05
Хронічні АМК	25 (83,3%)	28 (87,5%)	>0,05
Гострі АМК	5 (16,6%)	4 (12,4%)	>0,05
Гіперплазія ендометрія	17 (56,6%)	10 (31,2%)	<0,05

Примітка: вказана вірогідність між групами ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Показники гормонального профілю хворих з АМК

Гормони	1-а група (n=30)	2-а група (n=32)	p
ФСГ	$2,5 \pm 0,65$ МО/мл	$3,5 \pm 0,37$ МО/мл	>0,05
ЛГ	$14,4 \pm 2,5$ МО/мл	$10,4 \pm 0,51$ МО/мл	<0,05
Пролактин	$37,5 \pm 4,8$ нг/мл	$15,5 \pm 0,86$ нг/мл	<0,05
ТТГ	$3,5 \pm 0,25$ МО/мл	$1,4 \pm 0,05$ МО/мл	<0,05
Тестостерон (загальний)	$2,7 \pm 0,05$ нг/мл	$2,3 \pm 0,04$ нг/мл	>0,05
ДГЕАС-С	$1325,83 \pm 40,5$ нг/мл	$1012,95 \pm 45,79$ нг/мл	>0,05
Естрадіол	$120,5 \pm 19,5$ пг/мл	$155,5 \pm 5,3$ пг/мл	>0,05
Прогестерон	$0,15 \pm 0,45$ нг/мл	$0,2 \pm 0,05$ нг/мл	>0,05

Примітка: вказана вірогідність між групами ($p < 0,05$).

рівня ФСГ, що можна розцінити як прояв порушень фолікулогенезу в яєчниках при синдромі гіперпролактинемії. Останні становлять групу ризику щодо формування СПКЯ.

За даними УЗД малого таза в 5 із 62 хворих (8,1%) виявлені ознаки мультифолікулярних яєчників. УЗД щитоподібної залози виявило гіперплазію ЩЗ у 5 (16,6%) і 4 (13,3%) хворих відповідно по клінічних групах; у 7 (23,3%) хворих 1-ї групи і 5 (15,6%) — 2-ї групи спостерігались ознаки аутоімунного тиреоїдиту. Зазначені зміни щитоподібної залози спостерігались на тлі еутиреозу. Хворі отримали консультацію дитячих ендокринологів.

За рівнем пролактину пацієнтки з гіперпролактинемією (1-а група) розподілені таким чином: із функціональною гіперпролактинемією — більшість пацієнток — 28 (93,4%) і наявністю мікроаденом гіпофіза (за даними МРТ) — 2 (6,6%)

пацієнтки. Таким чином, у більшості дівчат з АМК спостерігалась функціональна гіперпролактинемія. Враховуючи анамнестичні дані, остання могла носити стресорний характер. Середній рівень пролактину в пацієнток із мікроаденомами був на рівні $85,0 \pm 15,3$ нг/мл. Спостерігалась певна кореляція між рівнем пролактину і ступенем змін у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці мозку, що збігається з попередніми дослідженнями [3, 4, 11, 12].

Тринадцяти пацієнтам із вищими рівнями пролактину (у 2 рази і більше від норми) проведено МРТ гіпоталамо-гіпофізарної ділянки мозку. Макроадемом гіпофіза не виявлено, діагностовано макроаденоми у 2 (6,6%) пацієнтів.

На другому етапі дослідження 30 хворим з АМК при гіперпролактинемії було проведено лікування за вищезгаданою схемою.

Суто гемостаз проводився за загальноприйнятою схемою відповідно до протоколів [1]. Призначались транексамова кислота (інгібітор активатора плазміногену) у дозі 10 мг/кг внутрішньовенно крапельно або $0,5 \text{ г} \times 2-3$ рази на добу *per os* і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Серед НПЗЗ найчастіше використовувалась диклофенак натрію в дозі 50-100 мг на добу (переважно ректально.) Слід особливо підкреслити недоцільність призначення окситоцину під час симптоматичної терапії в пацієнтів із ГП, оскільки останній є одним із стимуляторів секреції пролактину.

Гормональна терапія проведена 7 (23,3%) хворим із використанням гестагену, похідного норстероїдів — норетистерону (примолут-нор). КОК у даної групи хворих не використовували, профілактуючи можливий стимулюючий вплив естрогенів на секрецію пролактину.

Повний гемостаз наставав упродовж 2-3 днів.

Показання до гормонотерапії були такими: наявність гіперплазії ендометрія за даними УЗД (М-ехо більше ніж 10-12 мм, наявність вираженої анемії, неефектив-

ність попередньої симптоматичної терапії протягом тижня та рецидивуючі АМК). Добова доза норетистерону визначалась кожній хворій індивідуально, перевага віддавалась мінімальній ефективній дозі. Показань до хірургічного гемостазу в жодній з обстежених хворих не було.

Для корекції анемії в схему лікування включали препарат заліза (ІІ), гіно-тардиферон (сульфат заліза 247,25 мг + фолієва кислота 0,35 мг) по 1 таб. двічі на добу під контролем результатів загального аналізу крові та рівня феритину в сироватці крові в динаміці. Після виписки зі стаціонару гемостимулююча терапія продовжувалась додатково ще 2-3 місяці до нормалізації рівня феритину в сироватці крові (відновлення депо заліза).

Протирецидивне лікування підлітків з АМК при ГП полягало в гальмуванні секреції пролактину та циклічній вітамінотерапії. Перевага віддавалась рослинним препаратам (циклодинон) по 1 таб. (40 крапель) на добу. У разі недостатнього ефекту від циклодинону протягом 3-6 місяців хворим призначався каберголін в індивідуально визначеній дозі, яка коливалась від 0,125 до 0,5 мг 1 раз на тиждень. Доза каберголіну визначалась з урахуванням рівня пролактину, показників артеріального тиску, маси тіла, клінічних даних (наявність галактореї, неврологічної симптоматики тощо). Лікування тривало від півроку до 1 року.

У 5 (25%) із 30 обстежених хворих (із підвищеним рівнем пролактину більше ніж у 2 рази) проведено МРТ головного мозку з контрастуванням із метою виключення об'ємних утворень гіпоталамо-гіпофізарної ділянки мозку. У 2 (10%) пацієнток виявлено мікроаденому гіпофіза (менше ніж 10 мм). Пацієнтки оглянуті нейрохірургом, показань до оперативного лікування не було. Цим хворим призначено каберголін у дозі 0,5 мг 2-3 рази на тиждень. Зниження рівня пролактину спостерігалось із перших місяців приймання. В однієї хворої після лікування протягом



року розміри мікроаденоми зменшились приблизно на 50% (на підставі МРТ), після чого лікування тимчасово припинили. В іншій хворій розміри мікроаденоми через рік не змінились, тому було вирішено продовжити лікування.

Особлива увага приділялась контролю рівня пролактину. Останній проводився 1 раз на місяць під час терапії каберголіном та 1 раз на 2-3 місяці в разі застосування рослинних препаратів (циклодинон). Це дозволяло індивідуалізувати схему лікування, зменшити відсоток побічних ефектів, а також врахувати гормонально-метаболічний статус кожної пацієнтки.

Паралельно з патогенетичною терапією, спрямованою на оптимізацію гормонально-метаболічного статусу дівчаток-підлітків, на амбулаторному етапі проводилась безпосередньо профілактика рецидивів АМК шляхом циклічної вітамінотерапії і гормонотерапії в тих хворих, у яких здійснений гормональний суто гемостаз. Зазначене лікування тривало 2-3 менструальних цикли. Гормональна профілактика рецидивів АМК здійснювалась норетистероном у сталій, зменшеній дозі (5 мг — 1 таб.) у другій фазі циклу (з 16-го по 25-й дні).

Слід відзначити, що в жодній хворій не спостерігалось побічних ефектів (алергічних реакцій, непереносимості) при застосуванні запропонованої терапії. Це можна пояснити чітким дотриманням інструкції, індивідуалізацією дози препаратів і схем лікування.

Оцінка ефективності лікування проводилась на підставі контролю рівня пролактину в динаміці, відновлення регулярного менструального циклу та овуляції, припинення галактореї, зменшення розмірів аденоми гіпофіза.

Результати лікування пацієнток з АМК на тлі гіперпролактинемії представлено в табл. 5.

На тлі корекції рівня пролактину, покращення гормонально-метаболічних співвідношень у 76,7% обстежених хворих від-

Таблиця 5

Результати лікування пацієнток з АМК на тлі гіперпролактинемії, %

Результати лікування	1-а група (n=30)
Відновлення регулярного циклу	23 (76,7%)
Відновлення овуляції	19 (63,3%)
Зменшення менструального болювого синдрому	26 (86,7%)

новився регулярний менструальний цикл, у 63,3% став овуляторним. Також досягнуто зменшення менструального болювого синдрому у 86,7% хворих. Рецидиви кровотеч у 3 (10%) хворих за час спостереження можна пояснити передчасним припиненням патогенетичної терапії, недотриманням призначеної схеми лікування.

Проведене лікування підтвердило обґрунтованість запропонованої вище етапної, патогенетичної терапії хворих з АМК на тлі гіперпролактинемії. Індивідуалізація дози агоністів дофаміну в лікуванні гіперпролактинемії, ретельне дотримання призначеної схеми з урахуванням протипоказань дозволили досягти високої комплаєнтності терапії в обстежених хворих, підвищити ефективність, запобігти рецидивам АМК, здійснити профілактику можливих ускладнень (вторинної анемії, запальних процесів ендометрія та коагулопатичних ускладнень).

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Серед обстежених 62 хворих у пізньому пубертаті переважали пацієнтки з хронічними, циклічними АМК (хронічні — 83,3-87,5%; циклічні — 56,5-56,2% відповідно по клінічних групах).
2. Обстежена група пацієнток з АМК із гіперпролактинемією не є однорідною: найчастіше мала місце функціональна, стресорна гіперпролактинемія (у 93,4% хворих).
3. При лікуванні дівчат-підлітків з АМК на тлі гіперпролактинемії доцільно зберігати двохетапну схему лікування:

- суто гемостаз;
 - профілактика рецидивів АМК з урахуванням індивідуальних гормонально-метаболічних особливостей пацієнток, оптимізація рівня пролактину.
4. На етапі суто гемостазу в підлітків з АМК у поєднанні з гіперпролактинемією слід утриматись від призначення утеротоніків (окситоцину), враховуючи його стимулюючу дію на секрецію пролактину.
 5. У разі наявності показань до гормонального гемостазу у хворих з АМК при гіперпролактинемії доцільно віддавати перевагу гестагенам, враховуючи можливий стимулюючий вплив естрогенного компонента КОК на секрецію пролактину.
 6. Індивідуалізація дози агоністів дофаміну та схеми лікування, ретельне урахування протипоказань дозволяє досягти високої комплаєнтності в лікуванні пацієнток-підлітків з АМК при гіперпролактинемії та запобігти формуванню ускладнень.

Надійшла до редакції 12.04.2019 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. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. — М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2009. — 424 с.
3. Наказ № 353 МОЗ України від 13.04.2016 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах». — 2016. — С. 24-34.
4. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із аномальними матковими кровотечами / За ред. В.М. Запорожана // Репродуктивна ендокринологія. — 2015. — № 1 (21). — С. 7-12.
5. Альманах репродуктивного здоров'я 2014 / За ред. В.М. Запорожана, Т.Ф. Татарчук // Збірник рекомендацій журналу «Репродуктивна ендокринологія». — К.: Триліст, 2014. — 200 с.
6. Наказ № 582 МОЗ України від 15.12.2003 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». — 2003. — С. 75-79.
7. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією / М.Д. Тронько, Ю.Г. Антипкін, В.В. Камінський, Т.Ф. Татарчук. — К., 2016. — 15 с.
8. Татарчук Т.Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии / Т.Ф. Татарчук, С.В. Гуньков, О.А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. — 2012. — № 1 (3). — 31 с.
9. Теория и практика эндокринной гинекологии / Под ред. проф. З.М. Дубоссарской. — Д.: Лира, 2010. — С. 122-145.
10. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина; пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 1128 с.
11. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: руководство для практикующих врачей / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. — М.: Литтера, 2006. — 1152 с.
12. Гарднер Д. Базисная и клиническая эндокринология / Д. Гарднер, Д. Шобек; пер. с англ. / Под ред. проф. Г.А. Мельниченко. — М.: БИНОМ, 2010. — 464 с.
13. Committti Opinion № 557. American College of Obstetricians and Gynecologists / Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant women // Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 121. — P. 891-896.

The abnormal uterine bleeding caused by hyperprolactinemia syndrome in adolescents: the diagnostics and treatment

M.A. Mykhailiuta, S.I. Manaschuk, F.K. Khananova

Abstract

The results of avaluation of the diagnostics and treatment of the abnormal uterine bleeding caused by hyperprolactinemia syndrome in 30 late maturing adolescent girls are presented in the article.

Keywords: adnormal uterine bleedinas in adolescents, diagnostics, treatment, hyherprolactinemia syndrome, kabergolin, cycloclidon.