Синдром гіперпролактинемії у жінок: сучасна діагностика та раціональна терапія

Пролактин бере участь у контролі понад 80 процесів в організмі людини – це більше, ніж усі гормони гіпофіза загалом. Гіперпролактинемія (ГП) спричиняє порушення менструальної та генеративної функцій, розвиток доброякісних пухлин молочних залоз і матки. Пролактин бере участь у регуляції сперматогенезу, імунних та метаболічних процесів. Про те, як діагностувати та лікувати синдром ГП у жінок, у своїй доповіді на науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (22-23 березня 2018 року, м. Дніпро) розповіла завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Юліанна Олександрівна Дубоссарська.

– Пролактин – поліпептидний гормон, який секретують лактотрофні клітини передньої частки гіпофіза, розташовані у його задньолатеральній ділянці. Лабораторний феномен ГП, який характеризується стійким підвищенням рівня пролактину в сироватці крові, слід відрізняти від клінічного синдрому ГП.

Клінічний синдром ГП – це симптомокомплекс, який розвивається на тлі підвищення рівня пролактину. Найбільш характерними його проявами є порушення функції репродуктивної системи, а у разі тяжкого перебігу (за наявності пролактин-секретувальних пухлин гіпофіза) – неврологічні та нейроофтальмологічні порушення.

Алгоритм діагностики та лікування ГП подано у Національному консенсусі щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією (2016). Визначення рівня пролактину в крові – основний метод діагностики ГП. Обов'язково потрібно враховувати, що підвищення рівня пролактину залежить від низки фізіологічних чинників: особливостей раціону харчування, фізичного навантаження – і відбувається на тлі стресу, гіпоглікемії, коїтусу, при вагітності та лактації.

Патологічні чинники, що спричиняють розвиток ГП, дуже різноманітні, серед них такі:

- патологія гіпоталамо-гіпофізарної системи (гранулематозні та інфільтративні процеси, опромінення, кіста кишені Ратке, травми та хірургічні втручання в ділянці турецького сідла, краніофарингіоми, герміноми, метастатичні ураження, менінгіоми або розростання пухлини, що розташована супраселярно);
- патологія гіпофіза (пролактинома, параселярні пухлини або лімфоцитарний гіпофізит, макроаденома (компресійна), мультигормональна аденома, акромегалія, хірургічні втручання і травми);
- системні розлади (травми грудної клітки та хірургічні втручання на ній, оперізувальний лишай, хронічна ниркова недостатність, інфаркт міокарда, цироз печінки, епілепсія, синдром полікістозних яєчників, гіпотиреоз).

Важливий чинник, який може спричинити розвиток ГП, – прийом певних фармакологічних засобів. Так, ГП може бути індукована використанням блокаторів допамінових рецепторів – нейролептиків (фенотіазиду, бутирофенону, тіоксантену, бензаміду) та стимуляторів перистальтики (домперидону, метоклопраміду), а також α-метилдопи, резерпіну. ГП може розвинутися також на тлі прийому лікарських засобів, які стимулюють лактотрофні клітини, – це естрогени (гормональні контрацептиви) у високих дозах, наркотичні препарати (опіати), антагоністи кальцієвих каналів (верапаміл), антагоністи H_2-гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин), трициклічні антидепресанти (амітриптилін, анафраніл). Для того щоб виключити медикаментозно індуковану ГП, необхідно відмінити підозрілий засіб на кілька днів та повторно визначити рівень пролактину в сироватці крові.

Клінічними проявами синдрому ГП є метаболічні, психоемоційні, репродуктивні та сексуальні порушення. У жінок ГП здебільшого перебігає у вигляді порушення статевого дозрівання (у дівчат), порушень менструального циклу, галактореї, безпліддя, зниження статевого потягу, диспареунії, передменструального синдрому, дисгормональних захворювань молочних залоз. У чоловіків із ГП спостерігаються порушення статевого дозрівання (у хлопчиків), еректильна дисфункція або зниження лібідо, затримка розвитку вторинних статевих ознак, зміни складу сім'яної рідини, безпліддя, гінекомастія, галакторея, зменшення м'язової маси. Психоемоційні розлади у клініці ГП (депресія, порушення сну та пам'яті, почуття тривоги, дратівливість, емоційна лабільність) зустрічаються як у жінок, так і у чоловіків.

У клінічній картині ГП важливе місце займають метаболічні порушення – дисліпідемія, ожиріння, інсулінорезистентність, остеопороз. У деяких хворих із ГП через макроаденому гіпофіза можливі прояви компресійного синдрому: сильний головний біль, порушення зору, параліч черепних нервів (III, IV і VI) внаслідок їх стиснення в кавернозному синусі, лікворея, симптоми підвищення внутрішньочерепного тиску, гіпопітуїтаризм. Отже, лікар акушер-гінеколог має приділяти особливу увагу коморбідним станам, які можуть бути прихованими проявами ГП.

Для діагностики ГП достатньо одноразового визначення рівня пролактину в сироватці крові. Критерієм наявності ГП є рівень пролактину ≥25 нг/мл у жінок і ≥20 нг/мл у чоловіків (за умови виключення стресу при венепункції). Якщо виникають сумніви щодо встановленого діагнозу, рекомендовано повторити дослідження в інший день, провівши 2 вимірювання з інтервалом 15-20 хв, щоб уникнути похибок, зумовлених пульсуючою секрецією пролактину. У жінок коливання рівня пролактину залежить від фази менструального циклу. У фолікулярну фазу циклу концентрація пролактину є нижчою, ніж у лютеїнову фазу. Однак в обох випадках у здорових жінок рівень пролактину перебуває у межах референтних значень.

Пролактин в організмі людини існує у кількох ізоформах. Основна, або мономерна, форма (молекулярна маса 23 кДа) становить 85% усього пролактину та є найбільш активною. Димерна форма (так званий big-пролактин) має більшу молекулярну масу (48-56 кДа) і становить 10-15% усього пролактину. Макропролактин (big-big-пролактин) наявний в організмі у невеликій кількості. Глікозильована форма пролактину становить до 15% усього пролактину, а її біологічна активність – лише 20-25% порівняно з неглікозильованою формою. Порушення балансу ізоформ пролактину також має клінічне значення. У пацієнтів із ГП без клінічних проявів рекомендується виключити феномен макропролактинемії, при якому переважає макропролактин (його частка становить понад 60%) або комплекси пролактину з імуноглобуліном G, що мають низьку біологічну активність. Макропролактинемію виявляють у 40% пацієнток із ГП, при цьому у 20% жінок вона супроводжується галактореєю, у 45% – оліго- або аменореєю, у 20% – аденомою гіпофіза.

Нейровізуалізація є важливим методом діагностики ГП. Однак слід пам'ятати, що рівні пролактину в сироватці крові не завжди корелюють із розміром пухлини гіпофіза. Тому в пацієнтів із помірно підвищеним рівнем пролактину можна припустити наявність великої за розмірами пухлини. Золотим стандартом діагностики ГП є магнітно-резонансна томографія з гадолінієм та акцентуванням на селярній ділянці. Нейровізуалізаційні дослідження мають бути виконані у пацієнтів із будь-яким ступенем тяжкості ГП для того, щоб виключити наявність патології в гіпоталамо-гіпофізарній зоні.

У жінок репродуктивного віку з аменореєю рекомендовано аналіз на β-хоріонічний гонадотропін людини та/або ультразвукове дослідження для виключення вагітності. Не менш важливим є виключення гіпотиреозу у хворих із ГП. У разі виявлення макропролактиноми або гормонально неактивної аденоми гіпофіза із супраселярним ростом необхідні консультації нейрохірурга та офтальмолога. Важливо зауважити, що тривала ГП призводить до розвитку остеопорозу навіть у жінок молодого віку. Тому діагностика остеопорозу обов'язково має бути включена до діагностичного плану.

Метою лікування ГП є нормалізація рівня біологічно активного пролактину, відновлення функції статевих залоз, усунення галактореї. Якщо етіологічним чинником ГП є пролактинома, за допомогою лікування можна зменшити масу пухлини та ефекти локальної компресії. У пацієнтів із безсимптомним перебігом ГП показане спостереження з періодичним клінічним контролем.

Сьогодні для лікування ГП рекомендовані препарати бромокриптину, каберголіну та стандартизовані екстракти плодів прутняка звичайного (*Vitex agnus castus – VAC*). Початкова доза бромокриптину становить 0,625-1,25 мг на добу, стандартний діапазон терапевтичної дози – 2,5-10 мг/добу. Каберголін призначають у початковій дозі 0,25-0,5 мг на тиждень з поступовим підвищенням дози до 0,25-3,0 мг на тиждень. Доза екстракту плодів *VAC* залежить від рівня кастицину у стандартизованому екстракті, а також від індивідуальних особливостей пацієнта.

Рослинні лікарські засоби, що містять екстракти плодів *VAC*, є препаратами вибору у пацієнтів зі стрес-індукованою ГП. Ця форма ГП характеризується помірним підвищенням рівня пролактину або коливанням його значень на верхній межі норми. Лабораторні показники необхідно оцінювати у комплексі з клінічною картиною та даними додаткових методів дослідження (ультразвукового дослідження молочних залоз та/або мамографії, визначення рівня гонадотропінів, естрадіолу та прогестерону). Використання препаратів екстракту плодів *VAC* ґрунтується на даних декількох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, які продемонстрували його ефективність стосовно як зниження рівня пролактину, так і нормалізації естроген-прогестеронової рівноваги та відновлення ритмічної секреції гонадотропінів.

Серед лікарських засобів, що містять екстракти *VAC*, на фармацевтичному ринку України особливої уваги заслуговує екстракт Ze 440 – Префемін – виробництва фармацевтичної компанії Amaxa Pharma. Цей препарат діє як антагоніст допаміну, він знижує рівень пролактину та сприяє регресу симптомів передменструального синдрому. Префемін проявляє виражений антагонізм не тільки до рецепторів допаміну D2 (внаслідок чого знижується рівень пролактину), а й до μ-рецепторів опіатів (Meier et al., 2000).

Префемін показаний для стрес-індукованої ГП передменструального синдрому, мастодинії, масталгії, порушень менструального циклу та ациклічних маткових кровотеч. Препарат характеризується хорошою переносимістю та високим комплаєнсом, адже терапевтична добова доза 20 мг досягається при прийомі 1 таблетки. Тривалість курсу лікування становить не менше 3 міс без перерви на менструації.

Ефективність препарату Префемін доведена у багатьох клінічних дослідженнях. Наприклад, у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 162 пацієнток віком 18-45 років із передменструальним синдромом (R. Shellenberg et al., 2012). Доведено, що найкращої ефективності у комплексному лікуванні та зниженні основних симптомів, таких як дратівливість, зміни настрою, головний біль, здуття живота, масталгія та мастодинія, вдалося досягти при використанні екстракту прутняка Ze 440 у дозі 20 мг (препарат Префемін) упродовж 3 міс.

Діагностика ГП має бути своєчасною та комплексною. Для лікування пацієнтів із ГП можна застосовувати препарати на основі *VAC*. Префемін – високоефективний препарат на основі екстракту прутняка звичайного, який, на відміну від інших аналогів, містить високу дозу (20 мг) екстракту *VAC*, що забезпечує кращий терапевтичний ефект.

Підготувала ***Марія Марчук***