

ПРИСТУПЮК О.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

СИНДРОМ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

Гіперпролактинемія — стійке підвищення вмісту пролактину в плазмі крові в невагітних жінок і в чоловіків. Гіперпролактинемія виступає біохімічним маркером гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції. Поширеність гіперпролактинемії перебуває в межах 17 : 100 000. Частіше трапляється в жінок. Найчастіший вік пацієнтів з гіперпролактинемією — від 25 до 40 років у жінок та чоловіків.

Гормон пролактин (лактотропний, лактогенний, мамотропний гормон, мамотропін) — поліпептидний гормон передньої частки гіпофіза з 198 амінокислотних залишків. Виділяється лактотрофами гіпофіза й накопичується у ньому. Належить до родини пролактиноподібних білків. До цієї родини належать також соматотропін і плацентарний лактоген. Крім гіпофіза пролактин виділяється децидуальними клітинами плаценти та імунокомпетентними клітинами. Проллактин відіграє провідну роль у репродуктивній здатності людини, всі його фізіологічні впливи спрямовані на сприяння відтворенню людини як біологічного виду.

Фізіологічна роль пролактину в жінок реалізується так:

- він сприяє дозріванню фолікула, овуляції, функціонуванню жовтого тіла та виділенню прогестерону;

- під час вагітності регулює транспорт води та іонів через амніон і підтримує об'єм і склад амніотичної рідини;

- сприяє секреції андрогенів наднирковими залозами;

- зменшує чутливість яєчників до гонадотропінів;

- сприяє формуванню материнського інстинкту.

У плані підготовки жінки до майбутнього вигодовування груддю пролактин стимулює ріст і розвиток молочних залоз, збільшення числа часточок і проток у них. Після народження дитини під впливом пролактину відбувається виділення молозива, дозрівання та перетворення його в зріле молоко. На час вигодовування груддю завдяки пролактину забезпечується синтез білків, жирів молока та виділення його з молочної залози. Під час вигодовування груддю в жінки формується аменорея. Аменорея виникає внаслідок зниження секреції естрогенів фолікулами яєчників та секреції прогестерону жовтим тілом. Овуляція гальмується, жінка перебуває в ановуляторному стані. У нормі

цей фізіологічний механізм запобігає наступній вагітності в період вигодовування груддю дитини.

Одним із пристосувальних механізмів сприяння вигодовуванню є здатність пролактину зменшувати чутливість до болю. Ця передбачена природою дія пролактину сприяє тому, щоб кусання соска дитиною не викликало надмірно сильного болю в матері.

Фізіологічний вплив пролактину в чоловіків:

- є синергістом тестостерону та лютеїнізуючого гормону;

- разом з лютеїнізуючим гормоном регулює рівень попередників тестостерону та їх перетворення в тестостерон.

Під впливом тестостерону розвиваються вторинні статеві ознаки та формується чоловічий морфотип.

Рівень пролактину в чоловіків зростає під час статевого акту. Піковий викид пролактину забезпечує рухливість сперматозоїдів після еякуляції, підтримує прикріплення їх до ооцитів та зменшує час капацитації. Відчуття внутрішньої насиченості, вдоволення, розслаблення після статевого акту також є фізіологічним наслідком впливу пролактину.

Виділення пролактину

Секреція пролактину відбувається імпульсно. Вона посилюється під час сну, незалежно від того, чи це день, чи ніч, при подразненні сосків, під час статевого акту. Чинники сприяння виділенню пролактину поділяються на фізіологічні й патологічні. До фізіологічних належать: сон, годування грудьми, стрес, фізичні навантаження, статевий акт, вагітність, післяпологовий період. Сприяють виділенню пролактину також такі гормони та біологічно активні речовини: тиреоліберин, меланокитостимулюючий гормон, нейротензин, вазоінтестинальний поліпептид, серотонін, окситоцин, ангіотензин II, естрогени, опіоїди. Гальмує виділення пролактину нейромедіатор дофамін. До гальмуючих виділення чинників належать також: гамма-аміномасляна кислота, гастрин, соматостатин. Патологічними є такі чинники: пухлини гіпофіза (мікро- і макропролактиноми), ідіопатичні гіперпролактинемії (30–40 % усіх випадків), первинний гіпотиреоз, хронічна ниркова недостатність, цироз печінки, синдром полікістозних яєчників. Після операцій і травм у ділянці грудної

клітки, частих вишкрібань порожнини матки також спостерігається збільшення вмісту пролактину в плазмі крові. Вживання лікарських препаратів: нейролептиків, антидепресантів, похідних раувольфії, простагландинів, естрогенів у великих дозах і впродовж тривалого часу також викликає збільшення вмісту пролактину в крові.

Рецептори до пролактину перебувають у таких органах та структурах організму: гіпоталамус, молочні залози, яєчники, матка, плацента, яєчка, передміхурова залоза, сім'яні міхури, печінка, фоторецептори сітківки, лімфоцити, β -клітини островців підшлункової залози.

На поверхні клітин, що беруть участь в імунних процесах, є рецептори до пролактину, і пролактин справляє на них імуностимулюючий вплив.

Також пролактин синтезується лейкоцитами й лімфоцитами. Секреція пролактину цими клітинами збільшується при активації імунітету, запаленнях, інфекціях і зменшується при імуносупресії (лікуванні імунодепресантами, глюкокортикоїдами, протипухлинними хіміопрепаратами).

Гіперпролактинемія в жінок

Гіперпролактинемія в жінок проявляється порушеннями менструального циклу, сексуальними розладами та безплідністю. Збільшення пролактину на 60 % від норми викликає дисменорею, понад 140 % — аменорею. Виникає недостатність II фази менструального циклу, ановуляція. Менструальний цикл порушується: спочатку затримка місячних, з часом — повна їх відсутність. З молочних залоз починає виділятися молозиво, а згодом молоко. При початкових порушеннях під час здавлювання молочних залоз виділяється крапля молока, у міру розвитку обумовлених гіперпролактинемією розладів молоко виділяється частими краплями та цівкою. Молочні залози збільшуються у розмірах, аж до формування макромастії (гігантських молочних залоз). У них можуть розвинути кисти або аденоми. Жінку непокоїть аноргазмія, фригідність. Прогресує атрофія геніталій. Формується стійка безплідність. Вказаний синдромокомплекс отримав назву синдрому галактореї-аменореї.

Метаболічними наслідками гіперпролактинемії в жінок та чоловіків є виникнення остеопорозу. Гіперпролактинемія стимулює виділення інсуліну й формує печінкову й периферичну резистентність до нього, що може реалізуватись у цукровий діабет 2-го типу.

Діагностичний алгоритм гіперпролактинемії

- Врахування клінічних ознак.
- Лабораторне підтвердження гіперпролактинемії.
- Пошук причини гіперпролактинемії.
- Діагностика ендокринно-обмінних порушень.
- Діагноз гіперпролактинемії.

Для визначення пролактину в крові її беруть із вени в ранкові години, між 5-м і 8-м днями менструального циклу за його наявності. У випадку аменореї гормональне обстеження розпочинають від початку діагностики. Якщо рівень гормону підвищений, необхідні повторні визначення його (не менше трьох).

Для діагностики пухлин та аденом використовують краніографію, комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію ділянки гіпофіза.

Необхідно уточнити вживання медикаментів, звертаючи пильну увагу на такі препарати: нейролептики, протиблювотні, естрогени, стимулятори серотоніну, антагоністи рецепторів кальцієвих каналів.

Включити можливі причини гіперпролактинемії: вагітність, надмірні фізичні навантаження, гіпотиреоз, синдром склерокістозних яєчників, хронічна ниркова чи печінкова недостатність.

За рекомендаціями ВООЗ, першим дослідженням, що виконують жінці з безплідної пари, повинне бути визначення пролактину в крові (після виключення чоловічого фактора безплідності).

У чоловіків гіперпролактинемія є однією з найчастіших причин еректильної дисфункції та безплідності. Через це в кожного чоловіка зі статевими розладами та репродуктивною нездатністю необхідно досліджувати вміст пролактину в плазмі крові.

Додаткові гормональні дослідження, що виконуються для уточнення генезу гіперпролактинемії, — визначення рівнів тиреотропіну та вільного тироксину для діагностики гіпотиреозу. Жінкам визначають естрадіол, лютеїнізуючий та фолікулоstimулюючий гормони, чоловікам — тестостерон.

Лікування гіперпролактинемії

Чому гіперпролактинемію потрібно лікувати? Гіперпролактинемію потрібно вчасно діагностувати та коректно лікувати для усунення або принаймні зменшення таких її проявів: недостатність лютеїнової фази, олігоменорея, аменорея, ановуляторна безплідність, галакторея, зменшення лібідо, приріст маси тіла, артеріальна гіпертензія та запобігання її віддаленим наслідкам, таким як гіпоестрогенія, остеопенія, остеопороз, серцево-судинні захворювання.

Основна мета лікування гіперпролактинемії зводиться до відновлення нормального менструального циклу, припинення виділень із грудей, відновлення фертильності, відновлення лібідо, запобігання розвитку остеопорозу.

Медикаментозне лікування гіперпролактинемії розпочалось з 1971 року, коли було встановлено, що бромокриптин, який використовували для лікування хвороби Паркінсона, пригнічує секрецію пролактину. У «Британському медичному журналі» була опублікована стаття «Бромокриптин пригнічує галакторею». З цього часу стало можливим

істотне медикаментозне лікування гіперпролактинемії. Дослідження останніх років показують, що дієвими препаратами для лікування гіперпролактинемії і спричинених нею репродуктивних порушень є агоністи дофаміну, а ефективність у відновленні параметрів менструального циклу, спермограми залежить від тривалості терапії. Налічується 3 покоління препаратів — це похідні алкалоїдів маткових ріжків: бромокриптин (парлодел), каберголін (достинекс) та препарати, що не належать до похідних алкалоїдів маткових ріжків, синтезовані спеціально для зниження рівня пролактину, — хінаголід (норпролак).

Дофамін є основним інгібуючим чинником виділення пролактину, його частка становить 70 % від усіх субстанцій, що пригнічують виділення пролактину. Пригнічення виділення пролактину здійснює й гамма-аміномасляна кислота, але вона зменшує виділення пролактину лише в здорових, не впливаючи на патологічну гіперпролактинемію. Дія препаратів — агоністів дофаміну ґрунтується на їх здатності зв'язуватись зі специфічними дофамінергічними D_2 -рецепторами на поверхні лактотрофів. Це призводить до гальмування секреції пролактину (швидкий ефект спостерігається через кілька годин), а також зниження транскрипції гена пролактину й синтезу пролактину (повільний ефект — через кілька днів). Ідентифіковано кілька підтипів дофамінергічних рецепторів, D_1 - та D_2 -рецептори. Кожен із препаратів — агоністів дофаміну має спорідненість до певних підтипів рецепторів, чинить індивідуальну дію на ендокринну, центральну нервову та серцево-судинну системи. Активування D_1 -рецепторів є причиною небажа-

них ефектів препаратів. Неселективність дії бромокриптину, обумовлена впливом на D_1 -рецептори та серотонінові рецептори, може спричинювати побічні дії препарату: сонливість, головний біль, запаморочення, ортостатичний колапс, нудоту, блювання, біль в епігастрії. Побічні реакції на бромокриптин є причиною відмови від лікування у 5–10 % хворих. При застосуванні великих доз (понад 10 мг/добу) можливі галюцинації, порушення зору, сухість у роті, судоми в литкових м'язах. Психотичні реакції відзначаються в 1 % пацієнтів. Поступове збільшення дози з урахуванням ефективності лікування, нормалізації рівня пролактину, використання мінімально-оптимальних доз дозволяє знизити частоту та тяжкість побічних явищ. Для лікування гіперпролактинемії в більшості випадків використовують добову дозу бромокриптину 5–12,5 мг. До встановлення терапевтичної дози препарату рекомендується щомісячний контроль рівня пролактину в крові. Короткий період напіввиведення є причиною нетривалої дії й необхідності регулярного прийому препарату — декілька разів на добу.

Хінаголід (норпролак) — неерготаміновий агоніст дофаміну, селективний стосовно D_2 -рецепторів лактотрофів — є вискоелективним препаратом, що відзначається доброю переносимістю з тривалістю дії 24 години. Збільшення тривалості дії препарату обумовлене тим, що період напіввиведення його становить близько 11,5 години, що дозволяє подовжити тривалість ефективної дії хінаголіду до 24 годин і призначати препарат 1 раз на добу. Для зниження частоти побічних явищ пропонується призначати

Таблиця 1. Клінічні прояви гіперпролактинемії в чоловіків

Прояви гіперпролактинемії	Частота (%)
Зниження або відсутність лібідо та потенції	50–85
Зменшення вторинних статевих ознак	2–21
Неплідність внаслідок олігоспермії	3–15
Гінекомастія	6–23
Галакторея трапляється рідко, ймовірно, через відсутність попередньої стимуляції молочних залоз естрогенами	0,5–8

Таблиця 2. Клінічні прояви як показання для дослідження пролактину

Жінки	Чоловіки
<ul style="list-style-type: none"> — Дисменорея — Галакторея — Неплідність — Гірсутизм — Фригідність — Дисфункціональні маткові кровотечі — Гіперплазія молочних залоз — Інволюція геніталій — Ожиріння — Остеопенія, остеопороз — Депресія, інсомнія 	<ul style="list-style-type: none"> — Еректильна дисфункція — Гіпогонадизм — Неплідність — Гінекомастія — Галакторея — Остеопенія, остеопороз — Ожиріння — Депресія, інсомнія

норпролак за такою схемою: розпочинають лікування з дози 25 мкг впродовж трьох діб, надалі 3 доби призначають по 50 мкг, надалі — 75 мкг. За відсутності нормалізації рівня пролактину крові слід збільшувати дозу препарату щомісяця на 75 мкг; добова доза, необхідна для зниження пролактину, як правило, становить 75–300 мкг. Використовуються дози препарату до 600 мкг. Норпролак можна використовувати до настання вагітності. Препарат не має тератогенного та ембріотоксичного впливу.

Похідним маткових ріжків є препарат тривалої дії каберголін (достинекс). Для лікування гіперпролактинемії каберголін можна призначати 1–2 рази на тиждень. Фармакокінетика препарату характеризується швидкою абсорбцією його після одноразового прийому. Концентрація пролактину в плазмі здорових добровольців знижувалася через 3 години після призначення 0,2–0,6 мг каберголіну. Для препарату та його метаболітів характерна повільна екскреція. Лікування розпочинають із початкової дози 0,5 мг на тиждень. Середня терапевтична доза зазвичай становить 1 мг на тиждень. Оптимальну тижневу дозу підбирають поступово, збільшуючи на 0,5 мг раз на місяць. Результати 12-літніх спостережень свідчать, що лікування достинексом перед зачаттям або під час вагітності

не збільшує частоти невиношування вагітності та ризику розвитку вад у плода. Під час лікування достинексом можливі побічні реакції: запаморочення, головний біль, нудота, біль у животі. Побічні реакції зазвичай короткострокові, вони нетяжкі або середньої тяжкості.

Нормалізація рівня тестостерону в чоловіків у 60 % пацієнтів відбувається через 6 місяців лікування. У цих же пацієнтів після досягнення нормального вмісту тестостерону через 6 місяців безперервного лікування відновлюється об'єм еякуляту та рухливість спермій. Через 24 місяці лікування рухливість спермій відновлюється у 80 % лікованих.

Список літератури

1. *Ендокринологія / За ред. професора П.М. Боднара. — Вінниця: Нова Книга, 2010. — 464 с.*
2. *Ендокринологія / Под ред. П.Н. Боднара. — Вінниця: Нова Книга, 2007. — 344 с.*
3. *Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. — М., 2007. — 57 с.*
4. *Калинченко С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии: Избранные лекции. — М.: Практическая медицина, 2010. — 94 с.*

Отримано 22.09.12 □