

Г.Ф. Рощина, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 1 Національної медичної академії післядипломного освіти ім. П.Л. Шупика

Гиперпролактинемия и ее последствия: современные представления

Пролактину свойственны более 80 различных биологических эффектов и свыше 300 биологических функций. Установлено, что пролактин характеризуется большим количеством действий, чем все гипофизарные гормоны в совокупности. Поэтому секреция пролактина находится под постоянным контролем и в состоянии угнетения за счет пролактин-ингибирующего фактора – дофамина, а отростки дофаминергических клеток гипоталамуса оканчиваются в сосудах воротной системы для обеспечения практически мгновенного воздействия.

Необходимо отметить чрезвычайно большое воздействие физиологических уровней пролактина на центральную нервную систему (ЦНС), которое в какой-то мере можно охарактеризовать как «жизнеподдерживающее», и их влияние на основные параметры гомеостаза.

Основные эффекты биологической активности пролактина в ЦНС:

- участие в формировании адаптационных и стрессовых ответов – влияние на синтез и обмен трансмиттеров (γ -аминомасляной кислоты, опиоидов, серотонина, ацетилхолина, морфиноподобное действие), весь этот каскад повышает устойчивость организма к стрессу в 3,7 раза;
- необходим для формирования долговременной памяти;
- регуляция смены сна и бодрствования, отвечает за фазу быстрого сна;
- участие в формировании материнского инстинкта.

Все эффекты пролактина в ЦНС определяют электрическую активность нейронов вентромедиального гипоталамуса, постоянство состава ликвора в ЦНС и митогенное действие на астроциты. Отсюда вытекает роль пролактина в развитии психических заболеваний – болезни Альцгеймера, Паркинсона, эпилепсии, суицидального поведения, продуктивных психозов, галлюцинациях при шизофрении, мигрени.

Чрезвычайно разносторонне влияние пролактина на репродуктивную систему и сексуальное поведение как женщин, так и мужчин.

Эффекты биологической активности пролактина на репродуктивную систему женщины:

- ингибирует высвобождение лютропин-рилизинг-гормона и изменение продукции гонадотропинов (лютеинизирующего гормона – ЛГ, фолликулостимулирующего гормона – ФСГ), а именно тормозит секрецию ФСГ и блокирует выброс ЛГ;
- снижает продукцию эстрогенов;
- блокирует положительную обратную связь – влияние эстрадиола (E2) на секрецию ЛГ;
- конкурентно связывается с рецепторами гонадотропинов в яичниках, что влечет за собой изменение стероидогенеза в яичниках;
- повышает продукцию андрогенов в надпочечниках – дигидроэпиандростерона, его сульфатной формы и андрогенов в яичниках;
- снижает синтез секс-стероид-связывающего глобулина;
- в высоких концентрациях ингибирует продукцию прогестерона в желтом теле и приводит к преждевременному угасанию функции желтого тела и, как результат, – к функциональной недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ).

Отмечается дуальность влияния пролактина и его естественного супрессора на сексуальное поведение: дофамин отвечает за возбуждение при сексуальном контакте, а пролактин формирует либидо, обеспечивает оргазм и является индикатором сексуального удовлетворения.

Многочисленные гиперпластические заболевания женской репродуктивной сферы способствуют развитию гиперпролактинемии (ГПРЛ), а именно яичниковая гиперандрогения или синдром склерополикистозных яичников; миома, эндометриоз, гиперплазия эндометрия и их сочетание; фиброзно-кистозная болезнь грудной железы, некоторые формы предменструального синдрома; циклическая масталгия/мастодиния (Е.В. Уварова, Н.В. Болдырева, 2015).

Чрезвычайно разнообразно влияние пролактина при беременности. Здесь необходимо напомнить, что сама физиологическая выработка пролактина в гипофизе отсутствует, а его замещает выработка плацентарного лактогена (ПЛ) децидуальной оболочкой. Уровень плацентарного лактогена важен в характеристике гормонального профиля при беременности и должен оцениваться после 6-й недели гестации. Совместно

с прогестероном ПЛ обеспечивает иммунную толерантность организма матери к развивающемуся эмбриону.

К моменту завершения беременности ПЛ участвует в формировании эндогенного легочного сурфактанта, обеспечивающего возможность самостоятельного дыхания у новорожденного; угнетает децидуальный релаксин и моделирует сократительную активность матки к родам.

Нужно отметить, что в отношении влияния ГПРЛ на репродуктивную сферу мужчин и женщин не существует гендерных различий. Конечным результатом проявлений ГПРЛ будет отсутствие возможности реализовать свои репродуктивные планы (табл. 1). Учитывая прогрессирующее увеличение в популяции количества мужчин с нарушениями сексуального здоровья и репродукции, можно допустить актуальность контроля уровней пролактина у данной категории пациентов врачей-сексологов. Кроме того, статистика свидетельствует о том, что выявление макроаденом у мужчин достоверно выше – 1:6-10 (женщины:мужчины), что является следствием более поздней постановки диагноза.

При ГПРЛ отмечается также схожесть общесоматических проявлений и симптоматики у лиц обоего пола (табл. 2).

Таким образом, многочисленные и разнообразные эффекты физиологических уровней пролактина и ГПРЛ различной этиологии могут быть предметом лечебных практик врачей различных специальностей.

И в аспекте проблемы ГПРЛ необходимо подробно остановиться на вопросах диагностики как основе возможности эффективного лечения. Лабораторные условия позволяют провести дифференциальную диагностику возможных причин возникновения болезни и наметить лечение в соответствии с основным заболеванием (нормализовать уровни пролактина при гипотиреозе без нормализации тиреоидного статуса невозможно). Неоценимую помощь в этом плане дает руководство «Диагностика и лечение гиперпролактинемии» Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ, 2011).

Многие аспекты, изложенные в главах этого руководства, практикующим врачам в нашей стране – гинекологам, эндокринологам – хорошо известны (клиника, лабораторная диагностика) по существующим публикациям на эту тему. Тем не менее необходимо акцентировать внимание на указаниях к определению инсулиноподобного фактора 1 типа (ИФР-1) и соматотропного гормона (СТГ) как одних из ранних маркеров развивающейся соматотропиномы (акромегалии), при которой тоже наблюдается клиника ГПРЛ. Согласно рекомендациям ААСЕ (2011) ИФР-1 отражает уровень продукции СТГ и является маркером ранних стадий нарушения гормонального гомеостаза в организме.

В наше исследование, проведенное на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика, вошли пациентки, у которых была диагностирована идиопатическая (латентная, функциональная) ГПРЛ. Клиническими проявлениями у гинекологических больных с ГПРЛ были циклическая масталгия/мастодиния в сочетании с НЛФ и предменструальным синдромом (ПМС) с проявлениями масталгии.

Кроме того, под нашим наблюдением находились пациентки с фармакологической ГПРЛ – так называемым синдромом нейролептической гиперпролактинемии (СНГПРЛ), которые проходили лечение в отделении психологических состояний, курируемом сотрудниками кафедры Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца.

Уточним некоторые составляющие СНГПРЛ. Это распространенный побочный эффект антипсихотических

препаратов, в патогенезе развития которого лежит блокада D2-рецепторов в тубероинфундибулярной зоне ЦНС, что приводит к снижению синтеза дофамина в гипоталамусе. В результате этих процессов происходит повышенная секреция пролактина в лактофорах гипофиза. Разброс статистической оценки данного синдрома объясняется несколькими факторами: трудностями диагностики, бессимптомными формами СНГПРЛ, нежеланием пациентов сообщать о симптомах, которым они не придают значения или которые их смущают (сексуальные расстройства), а также низкая осведомленность врачей в отношении различных аспектов СНГПРЛ.

Клиническое исследование

Дизайн исследования

I группа. Циклическая масталгия/мастодиния в сочетании с НЛФ (n=36).

II группа. ПМС с проявлениями масталгии (n=38).

III группа. СНГПРЛ (n=24).

Контрольная группа – 28 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Методы исследования в группах включения

- исследование уровней ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола (E2), прогестерона, тиреоидная линейка;
- исследование уровней ИФР-1, СТГ;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и грудных желез;
- оценка интенсивности болезненных ощущений (визуальная аналоговая шкала – ВАШ) и ПМС;
- шкала Гамильтона – оценка уровня тревоги (HARS) и уровня депрессии (HDRS).

При обследовании грудных желез у всех пациенток использовались методы пальпации (выявлено неоднородность, грубо выраженную дольчатость и тяжесть в тканях желез) и УЗИ, при котором были установлены: неоднородность и ячеистость железистого компонента, дольчатость и гидрофильность тканей, а также дуктэктазия.

Гормональные исследования начнем с трактовки коэффициента сопоставления концентраций эстрадиола/прогестерона (E2/P) на 19-21-й день менструального цикла (табл. 3), выбор этого интервала был обусловлен отсутствием констатации овуляции при помощи тест-систем. Коэффициент E2/P в 3-х клинических группах был выше по сравнению с контрольной группой с овуляторным циклом и нормальными показателями пролактина, что свидетельствует об относительной гиперэстрогемии на фоне идиопатической ГПРЛ. Данный показатель косвенно отражает способность к зачатию и состоянию эндометрия. Особенно этот коэффициент был измененным в группе пациенток с фармакологической ГПРЛ.

Согласно рекомендациям ААСЕ (2011) было проведено исследование уровней ИФР-1 и СТГ, показатели которых соответствовали норме.

В данном руководстве также четко обозначены уровни пролактина, позволяющие установить диагноз «гиперпролактинемия»:

- повышение пролактина >25 нг/мл независимо от пола;
- повышение пролактина >200 нг/мл наиболее вероятно обусловлено микропролактиномой;
- повышение пролактина >200 нг/мл возможно при приеме определенной группы препаратов;
- повышение пролактина >500 нг/мл характерно для макропролактиномы.

В нашем исследовании уровень сывороточного пролактина превышал показатель 25 нг/мл во всех 3-х клинических группах (табл. 4), но наибольшее превышение отмечено в группе пациенток с фармакологической ГПРЛ. Пациенткам с СНГПРЛ для лечения основного заболевания врачами-психиатрами назначались препараты-антидепрессанты – Сертралин (Золофт) 25-50 мг/сут и Тианептин (Коаксил) 37,5 мг/сут.

У женщин		У мужчин	
Нарушение менструального цикла	• НЛФ • Ановуляция, олигоменорея • Аменорея – гиперплазия матки	Нарушение сперматогенеза	• Олигоспермия
	• Фригидность		• Снижение полового влечения • Импотенция
	• Бесплодие		• Бесплодие

У женщин		У мужчин	
ЦНС	• Депрессия • Психозомоциональная лабильность	ЦНС	• Депрессия • Психозомоциональная лабильность
ЦНС	• Головная боль, головокружение	ЦНС	• Головная боль, головокружение
Соматика	• Повышение артериального давления • Нейроциркуляторная дистония • Субарахноидальное кровоизлияние • Отечность	Соматика	• Повышение артериального давления • Нейроциркуляторная дистония • Субарахноидальное кровоизлияние • Отечность

Исследуемые группы	Коэффициент E2/P
I группа. Циклическая масталгия/мастодиния в сочетании с НЛФ (n=36)	0,52
II группа. ПМС с проявлениями масталгии (n=38)	0,58
III группа. СНГПРЛ (n=24)	0,64
Контрольная группа (n=28)	0,31

Продолжение на стр. 36.

Г.Ф. Роцина, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 1
Національної медичної академії післядипломного образования ім. П.Л. Шупика

Гиперпролактинемия и ее последствия: современные представления

Продолжение. Начало на стр. 35.

Для определения индивидуальных колебаний уровней пролактина на протяжении многих лет консультирования пациенток с ГПРЛ нами используется формула среднеквадратичного отклонения. Расчет среднеквадратичного отклонения позволяет прогнозировать ГПРЛ при многократных исследованиях.

Расчет среднеквадратичного отклонения:

$$Q = 0,2 \times (\text{Пр} - 8), \text{ где}$$

Q – среднеквадратичное отклонение;

Пр – однократное измерение уровня пролактина в нг/мл.

Пример: $= 0,2 \times (20 \text{ нг/мл} - 8) = 2,4 \text{ нг/мл}$.

II исследование: $24 \text{ нг/мл} + 2,4 \text{ нг/мл} = 26,4 \text{ нг/мл}$ (ГПРЛ).

Методы коррекции

В качестве методов коррекции ГПРЛ у пациенток 3-х клинических групп включены препараты Мастодинон (для групп I и II) и Циклодинон (для группы III).

Основанием выбора этих препаратов послужили многочисленные данные литературы об эффективном снижении уровня пролактина в крови, возможность восстановления физиологических гормональных соотношений и наступление беременности, устранения субъективных проявлений со стороны грудных желез в виде циклической масталгии/мастодинии, констатации объективных положительных изменений в структуре грудных желез. Основным активным компонентом препаратов Мастодинон и Циклодинон является специальный экстракт BNO 1095 из плодов *Vitex Agnus Castus*, стандартизированный по содержанию ключевых циклических дитерпенов (клеродатениол).

Важно, что спектр действия экстракта BNO 1095 значительно шире, чем у синтетических ингибиторов пролактина.

При умеренной ГПРЛ (до 800 мМЕ/л) его действие сопоставимо с синтетическими ингибиторами секреции пролактина. Наряду с ГПРЛ устраняются и явления относительного эстрогенового доминирования, нормализуется эстроген/прогестероновое соотношение за счет повышения продукции прогестерона во II фазу менструального цикла. Также экстракт BNO 1095 оказывает прямое стимулирующее воздействие на β -эстрогеновые рецепторы.

Препараты, содержащие экстракт BNO 1095, нивелируют воздействие хронического стресса как возможного причинного фактора развития ГПРЛ, уменьшают уровень перцепции хронического стресса сопоставимо с флуоксетином, так как обладают слабым стимулирующим действием по отношению к β -эндорфиновым рецепторам. Кроме того, обладают способностью нивелировать метаболические нарушения, индуцированные стрессом.

Качество лечения необходимо сопоставить с субъективными ощущениями, которые испытывает женщина на фоне повышенной продукции пролактина, а именно нагрубание грудной железы и явления циклической масталгии/мастодинии (оценка производилась с помощью ВАШ). У пациенток I группы до начала лечения выраженное нагрубание грудной железы, циклическая масталгия/мастодиния имели место у 20%, проявления средней степени выраженности – у 60%, легкие – у 20%. После 3-месячного лечения препаратом Мастодинон исчезли наиболее выраженные, тяжелые формы, преобладали неприятные ощущения легкой степени в грудной железе – 70% (рис. 1).

Исследуемые группы	До лечения	Через 3-6 мес лечения
I группа. Циклическая масталгия/мастодиния в сочетании с НЛФ (n=36)	25,6±3,21 нг/мл	11,2±1,7 нг/мл
II группа. ПМС с проявлениями масталгии (n=38)	22,3±3,7 нг/мл	13,29±2,4 нг/мл
III группа. СНГПРЛ (n=24)	28,2±1,64 нг/мл	19,5±2,1 нг/мл

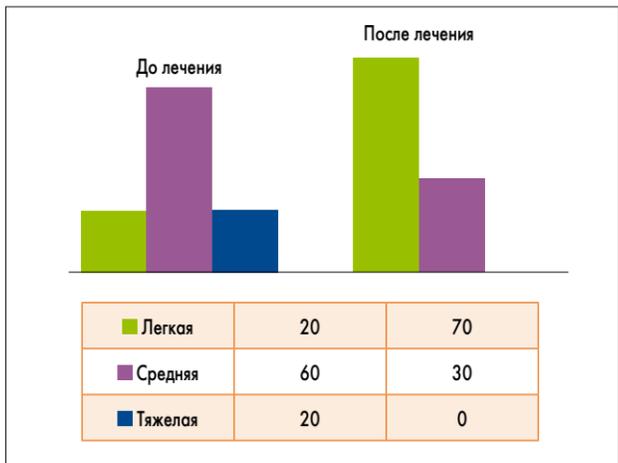


Рис. 1. Динамика интенсивности нагрубания грудной железы и масталгии. I группа

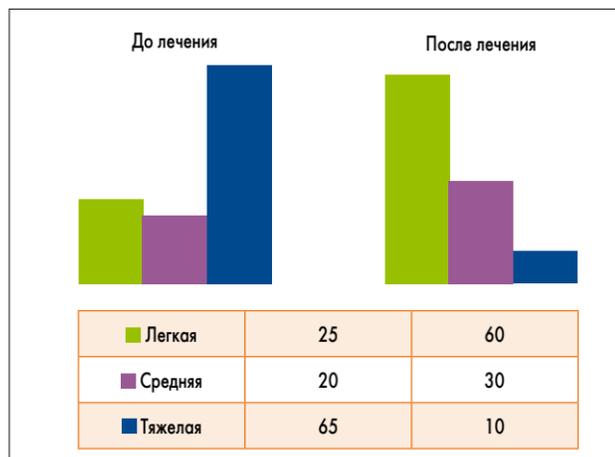


Рис. 2. Динамика интенсивности нагрубания грудной железы и масталгии. II группа

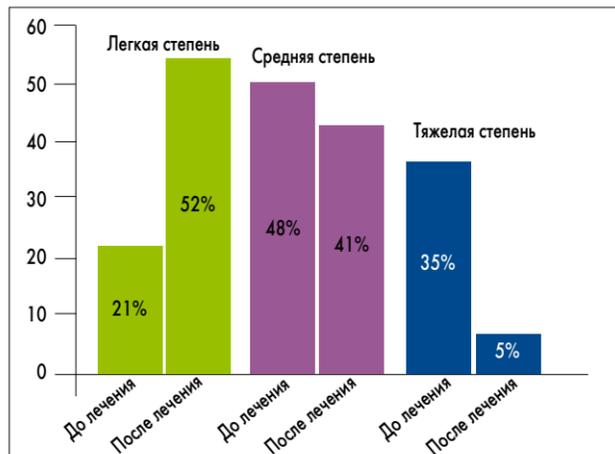


Рис. 3. Совокупность выраженности клинических симптомов у пациенток I и II группы

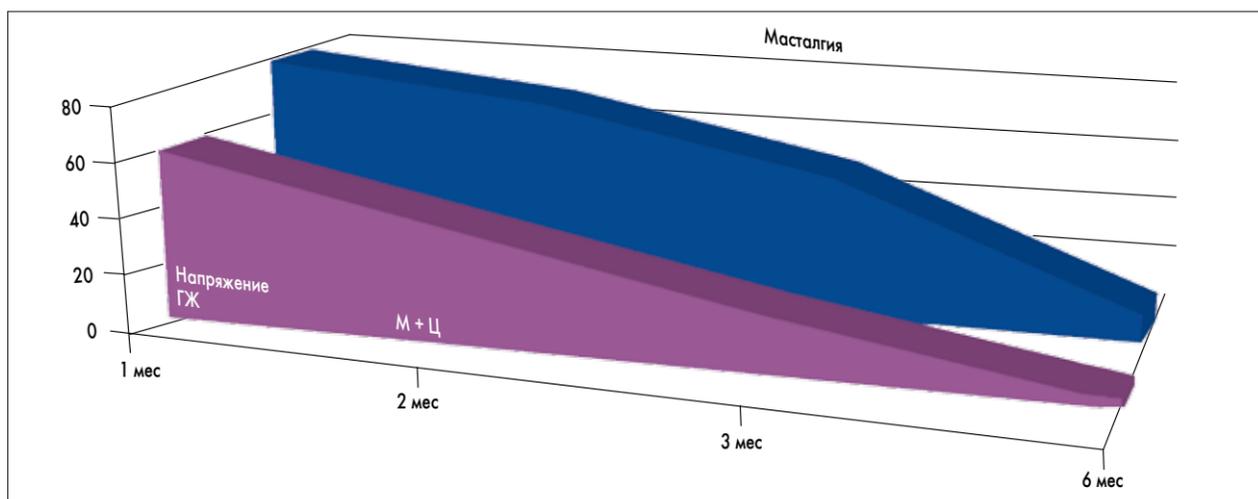


Рис. 4. Динамика интенсивности проявлений нагрубания грудной железы и масталгии у пациенток III группы (ВАШ)

Примечание: ГЖ – грудная железа; М – Мастодинон; Ц – Циклодинон.

У пациенток II группы также отмечена положительная динамика в исчезновении симптомов масталгии на фоне лечения препаратом Мастодинон. До лечения выраженную степень проявлений отмечали 65% женщин, среднюю – 20% и легкую степень – 15%. После 3-месячного лечения у 60% женщин констатирована легкая степень масталгии, средняя – у 30% и только 10% отметили сохранение выраженной степени проявлений (рис. 2).

У пациенток II группы мы оценивали также динамику интенсивности проявлений ПМС: до коррекции препаратом Мастодинон легкая степень проявлений была у 20% пациенток, а после лечения составила 70%; средняя степень – до лечения у 60%, после лечения – у 25%; тяжелая степень – до лечения у 20%, после лечения – у 5%.

Результат проведенного 3-месячного лечения препаратом Мастодинон представлен на рисунке 3: тяжелая степень выраженности уменьшилась с 35% до 5%; легкая степень проявлений составила 52% против 21% первоначально; средняя степень проявлений незначительно изменилась с 48% до 41% (эффект «перетекания» из более тяжелых форм клинических проявлений в благоприятные, легкие). Но это однозначно свидетельствует о позитивном влиянии достаточно непродолжительного лечения препаратом Мастодинон у данной категории пациенток и, соответственно, их комплаентности к проводимой терапии.

Что же касается пациенток с СНГПРЛ (III группа), то у них наблюдалось наиболее стойкое сохранение специфических субъективных проявлений ГПРЛ со стороны грудной железы, что потребовало дополнительного назначения препарата специального экстракта BNO 1095 Циклодинон.

Его применение диктовалось необходимостью усиления эффекта подавления продукции пролактина в гипофизе и соблюдения рекомендаций в отношении дозировки каждого из указанных препаратов. Как видно на рисунке 4, динамика снижения проявлений масталгии у пациенток с СНГПРЛ потребовала более длительного применения препарата Циклодинон.

Кроме того, показательна оценка пациенток всех трех групп по шкале Гамильтона (HARS и HDRS).

Согласно критериям этой шкалы выявлены соматовегетативные компоненты у пациенток I и II групп:

- физический компонент/дискомфорт – масталгия, дисменорея, вздутие живота;
- эмоциональная неустойчивость – раздражительность, ипохондрия, депрессия, возбудимость, нарушения сна.

Показатель HARS у данных пациенток до лечения составил $13,4 \pm 3,3$ балла, после лечения $4,08 \pm 0,71$ балла, то есть снижение более чем на треть (–30,44%).

Показатели HDRS: до лечения – $4,1 \pm 0,3$ балла, после лечения – $1,32 \pm 0,05$, снижение существенное и составило 32,19%.

У пациенток с СНГПРЛ по показателям шкалы Гамильтона выявлена высокая степень выраженности психогенных реакций:

- снижение порога чувствительности к психотравмирующим ситуациям;
- выраженная депрессия, боязнь;
- быстрая смена настроений.

Показатель HARS у них до лечения составил $18,3 \pm 3,3$ балла, после лечения – $9,24 \pm 1,22$ балла, то есть снижение более чем на половину (–50,49%). Показатель HDRS до лечения составил $24,7 \pm 4,3$ балла, после лечения – $11,32 \pm 1,05$ балла, что тоже является хорошей характеристикой в отношении примененной терапии (–45,82%).

Это позволяет подойти к определенным рекомендациям: пациенткам с СНГПРЛ настоятельно рекомендуется консультация гинеколога и медикаментозное лечение ГПРЛ. Коррекция фармакологической СНГПРЛ является патогенетически обоснованной, она позволяет добиться более быстрого улучшения клинических проявлений основного заболевания и быстрее снижать дозы антидепрессантов.

Нельзя обойти стороной такую тему, как репродуктивные планы и их реализация у пациенток, которые участвовали в данном клиническом исследовании. Всего в лечении принимали участие 98 пациенток репродуктивного возраста (I, II и III группы). В результате проведенного анкетирования репродуктивные планы имелись у 28 из 74 пациенток I и II группы, а также у 6 из 24 женщин в III группе.

Преградившую подготовку проходили 12 пациенток из I и II группы, 5 пациенток из III группы. В настоящее время под нашим наблюдением находятся 7 беременных из I и II группы (срок беременности >18-22 недель – 58%) и 2 беременных из III группы (срок беременности 14-16 недель – 33%).

Выводы

1. Препараты, содержащие специальный экстракт BNO 1095 (Мастодинон/Циклодинон), показаны при коррекции ГПРЛ, наличии субъективных симптомов со стороны грудных желез (напряжение, циклическая масталгия/мастодиния), НЛФ, ПМС.

2. Учитывая выраженность психосоматических проявлений при ГПРЛ у пациенток с НЛФ, ПМС, СНГПРЛ, имеется необходимость оценки уровня тревоги и уровня депрессии по шкале Гамильтона до и после проведенной медикаментозной коррекции препаратами, содержащими экстракт BNO 1095.

3. В общей медицинской практике препарат Мастодинон/Циклодинон показан при ятрогенной/транзиторной ГПРЛ на фоне основного медикаментозного лечения.