

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

САМАР АБУЗАЙД, проф. И. Ю. КУЗЬМИНА

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Представлены данные об эндокринном бесплодии у женщин на фоне гиперпролактинемии. Приведены современные схемы лечения данной патологии.**

*Ключевые слова: женское бесплодие, гиперпролактинемия, терапия.*

Синдром гиперпролактинемии, или синдром персистирующей галактореи-аменореи, у женщин — это сочетание гиперпролактинемии с нарушениями менструального цикла, галактореей и бесплодием [1]. Впервые в литературе клиническая форма синдрома аменореи-галактореи описана более 100 лет назад, однако причина этого состояния была выяснена только в начале 70-х годов XX века, когда впервые в чистом виде был выделен гормон передней доли гипофиза — пролактин (ПРЛ).

Патологическая гиперпролактинемия может быть первичной, вторичной, а также обусловленной эктопическим увеличением секреции ПРЛ [2]

Первичная патологическая гиперпролактинемия возникает при заболеваниях и опухолях гипоталамуса и гипофиза [3]. Частота органической гиперпролактинемии при нарушении секреции ПРЛ колеблется от 60 до 75%. Это заболевание наблюдается у пациенток с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза — наиболее частой патологией среди всех доброкачественных опухолей гипофиза. В основном пролактиномы локализуются в латеральных отделах передней доли гипофиза, где расположено наибольшее количество лактотрофов [4].

Вторичная патологическая (функциональная) гиперпролактинемия возникает у больных с первичным гипо- и гипертиреозом, при синдроме поликистоза яичников (СПКЯ), недостаточности или врожденной дисфункции коры надпочечников, циррозе печени, сахарном диабете, хронической почечной недостаточности, гормонально-активных опухолях яичников, продуцирующих эстрогены [5].

Наиболее частыми клиническими параметрами гиперпролактинемии являются нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, первичной или вторичной аменореи на фоне хронической ановуляции; галакторея различной степени, бесплодие. Установлена коррелятивная зависимость между уровнем ПРЛ и характером нарушения менструального цикла. Достоверно более высокий уровень ПРЛ диагностируется при аменорее по сравнению с олигоменореей и регулярным менструальным циклом. Оценка функционального

состояния яичников указывает на то, что у подавляющего большинства больных (84%) нарушение менструального цикла сопровождается хронической ановуляцией. У остальных 16% диагностируется недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), в основном это пациентки с олигоменореей или сохраненным ритмом менструаций [6].

Характерным клиническим признаком гиперпролактинемии является галакторея различной степени, которая нередко является первым симптомом будущего заболевания и диагностируется у 77% больных с повышенным уровнем ПРЛ. Так, у 18% больных галакторея появляется за несколько лет до нарушения цикла, у 56% — одновременно с нарушением цикла и у 26% пациенток — спустя несколько лет после нарушения менструального цикла и обращения в клинику. Различают галакторею I степени — выделение молозива из сосков при пальпации каплями, II степени — выделение молозива из сосков при пальпации струей, III степени — спонтанное постоянное выделение молозива из сосков. Практически все больные при обращении в клинику жалуются на отсутствие беременности на фоне нарушенного менструального цикла [7]. Первичное бесплодие диагностируется у 72–85% больных, вторичное — у 15–30% и чаще всего появляется после абортов, самопроизвольных выкидышей или после родов в результате патологической гиперпролактинемии, которая возникает в период беременности. Гирсутизм в сочетании с гиперандрогенией и ее клиническими проявлениями диагностируется практически у каждой четвертой пациентки с частотой, аналогичной для группы женщин с нормальным уровнем ПРЛ. У 18–20% больных на фоне нарушения секреции ПРЛ выявляется СПКЯ. Однако такие состояния, как гиперандрогения, гирсутизм, нарушение жирового обмена, гипотиреоз и СПКЯ, не являются обязательными клиническими параметрами гиперпролактинемии и, вероятней всего, проявляются как самостоятельная сопутствующая патология.

В группу органической гиперпролактинемии входят больные с изменениями со стороны гипофизарной области и турецкого седла. Рентгенологические методы обследования черепа подтверждают

наличие микро- и макроаденом гипофиза различных размеров, кисты гипофиза или «пустого турецкого седла». Базальный уровень ПРЛ колеблется от 1500 до 10 000 мМЕ/л и более. Функциональные диагностические пробы у всех больных отрицательные и подтверждают наличие органической патологии гипофиза. В клинической картине заболевания преобладает нарушение менструальной функции по типу аменореи (78%), возникающей вследствие изменения пульсирующего ритма секреции люлиберина, реже проявляется в виде олигоменореи (22%) на фоне хронической ановуляции [1]. У подавляющего большинства больных диагностируется различная степень галактореи (80%) и у всех — бесплодие. При аденомах гипофиза может быть головная боль различной интенсивности. Ее происхождение связывают с раздражением нервных окончаний вследствие растяжения диафрагмы турецкого седла.

Методы лечения больных с гиперпролактинемией зависят от формы заболевания (органическая или функциональная) и заключаются в удалении пролактиномы и/или подавлении секреции ПРЛ, что приводит к восстановлению менструальной и репродуктивной функции [6].

При пролактиномах гипофиза (органическая гиперпролактинемия) применяются хирургические, лучевые или медикаментозные методы терапии. Хирургическое лечение — это удаление опухолей гипофиза трансфеноидальным доступом. Лучевая терапия менее надежна по сравнению с хирургическими методами. Уровень ПРЛ в плазме крови в результате этих методов лечения нормализуется и сохраняется в течение нескольких лет, однако восстановление менструальной и репродуктивной функции происходит далеко не у всех больных [7].

Медикаментозное лечение базируется на применении агонистов дофамина (ДА) и является альтернативой хирургическому и лучевому методам терапии. Назначение лекарственных препаратов возможно при всех видах гиперпролактинемии, за исключением клинических ситуаций, требующих экстренного хирургического или лучевого вмешательства [8].

В настоящее время применяются следующие фармакологические препараты — агонисты ДА или дофаминомиметики: бромэргокриптин (парлодел), серокриптин, апо-бромкриптин, бромэргон, абергин, норпролак и достинекс.

Бромкриптин (парлодел) и его аналоги подавляют секрецию ПРЛ посредством стимуляции рецепторов ДА, не воздействуя на нормальные уровни других гипофизарных гормонов и оказывая непосредственное влияние на опухолевые клетки гипофиза. С целью снижения побочных реакций прием парлодела начинают с 1/4 таблетки в сут, увеличивая дозу постепенно в течение 5–10 дн до 1 таблетки. У пациенток с функциональной гиперпролактинемией суточная доза парлодела, как правило, не превышает 5 мг (1–2 таблетки),

а продолжительность лечения составляет 6 мес. При микропролактиномах суточная доза препарата составляет 5–10 мг (2–4 таблетки), при макропролактиномах — 10–12,5 мг (4–5 таблеток). Терапия проводится по непрерывной схеме. Аббергин является единственным отечественным препаратом, стимулирующим ДА-рецепторы на уровне гипоталамуса. Препарат обладает более продолжительной ПРЛ-ингибирующей и нейротропной активностью по сравнению с препаратами бромэргокриптина. Доза подбирается индивидуально от 4 до 16 мг в сут. Норпролак — длительно действующий препарат, дофаминомиметик, снижающий уровень ПРЛ, но не влияющий на уровень других гормонов гипофиза. Его биологическая активность в 35 раз выше, чем у бромэргокриптина. Доза препарата подбирается индивидуально при начальной дозе 0,025 мг 1 раз в сут в течение 3 дн. Норпролак оказывает положительный эффект у 50% больных, резистентных к терапии парлоделом. Достинекс — производное эрголина пролонгированного действия; длительно действующий агонист D2-рецепторов лактотрофов гипофиза. Подавляет секрецию ПРЛ и не влияет на уровни других гипофизарных гормонов, в том числе и на гормон роста, который снижается под действием препаратов бромкриптина. Доза препарата составляет 0,5 мг (1 таблетка) 2 раза в нед с последующим контролем уровня ПРЛ.

У пациенток с функциональной гиперпролактинемией наступление беременности на фоне приема агонистов ДА возможно в любом цикле лечения. Больным с опухолями гипофиза до наступления беременности терапия должна проводиться более длительное время: при микропролактиномах гипофиза — не менее 12 мес; при макропролактиномах — не менее 18–24 мес. Соблюдение этих сроков позволяет максимально снизить частоту неврологических и зрительных осложнений, обусловленных рецидивом пролактином гипофиза, на фоне беременности и улучшить послеродовое течение заболевания [9]. Если у пациенток с пролактиномами гипофиза овуляторный менструальный цикл восстанавливается ранее указанных сроков, целесообразно рекомендовать контрацепцию, однако препараты, содержащие эстрогены, не показаны.

На фоне медикаментозной терапии контроль за снижением уровня ПРЛ должен проводиться ежемесячно: на 5–7-й день при восстановлении менструального цикла или 1 раз в 30 дн при отсутствии менструаций. Динамическое исследование ПРЛ позволяет подобрать дозу препарата и определить сроки лечения. Отсутствие самостоятельных менструаций на фоне медикаментозного лечения свидетельствует о сохранении повышенного уровня ПРЛ и не является показанием для дополнительного назначения гестагенов, эстроген-гестагенных препаратов с целью ускорения восстановления менструального цикла. Частота восстановления овуляции и репродуктивной

функции у пациенток с гиперпролактинемией на фоне терапии агонистами ДА составляет 86 и 79% соответственно.

Дополнительное гормональное лечение, направленное на регуляцию цикла (прогестагены) или стимуляцию овуляции (кломид, клостильбегит, препараты человеческого менопаузального гонадотропина / человеческого хорионического гонадотропина — ЧМГ/ЧХГ) по общепринятым схемам, проводится в том случае, когда на фоне нормального уровня ПРЛ менструальные циклы продолжают оставаться ановуляторными. Наиболее часто эту группу составляют пациентки с гиперпролактинемией и СПКЯ.

В связи с широким внедрением в клинику бесплодия вспомогательных методов репродукции,

в частности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона, нередко возникают проблемы при проведении стимуляции супероувуляции у пациенток с гиперпролактинемией. Согласно результатам, полученным при обследовании данного контингента больных, представляется, что при подготовке к ЭКО следует учитывать характер гиперпролактинемии (функциональная или органическая) и соблюдать сроки терапии до наступления беременности. Тактика ведения пациенток с функциональной гиперпролактинемией и пролактинсекретирующими аденомами, которые не заинтересованы в восстановлении репродуктивной функции, также включает в себя оперативные, лучевые и медикаментозные методы. Выбор метода лечения остается за пациенткой.

#### Литература

1. Овсянникова Т. В. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1990.— 35 с.
2. Fluckiger E, Del Pozo E, von Werden K. Prolactin: physiology, clinical findings.— Berlin: Springer-Verlag, 1982.— 224 p.
3. Иловайская И. А. Нетипичные формы синдрома гиперпролактинемии: клинические варианты, особенности диагностики и лечения: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1994.— 37 с.
4. Harroti N. The frequency of macroprolactinaemia in pregnant women and the heterogenesis of its etiology // J. Clin. Endocrinol. Metabol.— 1996.— Vol. 81.— P. 586–690.
5. Ben-Jonson N., Liu J. W. Pituitary lactotrops: endocrine, paracrine, juxtacrine and autocrine interreaction // Trends. Endocrinol. Metab.— 1992.— Vol. 37.— P. 254–262.
6. Evaluation of serum prolactin levels in patients with endometriosis and infertiletx / O. Gregorius, P. Bakas, N. Vitoratos et al. // Gynecol. Obstet. Invest.— 1999.— Vol. 48.— P. 48–51.
7. Практическое руководство по диагностике и лечению бесплодного брака / Т. В. Овсянникова, И. Е. Корнеева, Д. П. Камилова и др.— М.: Органон, 1999.
8. Корнеева И. Е. Клиника, диагностика и лечение бесплодия у женщин с функциональной гиперпролактинемией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 1995.— 38 с.
9. Infertility / Eds. M. M. Siebel, A. Appleton, N. Lange et al.— Stamford CT: London, Appleton and Lange, 1997.— 903 p.

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ ТЕРАПІЇ ЕНДОКРИННОГО БЕЗПЛІДДЯ ПРИ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

САМАР АБУЗАЙД, І. Ю. КУЗЬМІНА

**Представлено дані про ендокринне безпліддя у жінок на фоні гіперпролактинемії. Наведено сучасні схеми лікування цієї патології.**

*Ключові слова: жіноче безпліддя, гіперпролактинемія, терапія.*

### MODERN ASPECTS OF ENDOCRINE INFERTILITY THERAPY IN HYPERPROLACTINEMIA

SAMAR ABUZAID, I. Yu. KUZMINA

**The data about endocrine infertility in women against a background of hyperprolactinemia are reported. Modern protocols of treatment this pathology are presented.**

*Key words: female infertility, hyperprolactinemia, therapy.*

Поступила 23.02.2010