

УДК 616.432+616-002.193-08

© О. О. Трушкевич, 2012.

## РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ МІКРОАДЕНОМ ГІПОФІЗА У ЖІНОК, ЩО НЕ НАРОДЖУВАЛИ, УРАХУВАННЯМ ФРАКЦІОНУВАННЯ ПРОЛАКТИНУ Й КОРЕКЦІЄЮ НЕДОСТАТНОСТІ ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ

**О. О. Трушкевич***Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.*

### THE RETROSPECTIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY OF TREATMENT OF MICROADENOMAS OF THE PITUITARY BODY AT WOMEN IN VIEW OF THE FRACTIONATING OF PROLACTINUM AND CORRECTION OF FAILURE LUTEINUM OF THE PHASE

**A. A. Trushkevich**

#### SUMMARY

For the decision of the put purpose a complex inspection is conducted 40 unparous women, in age 18-26 years with diagnosed for them prolactinomas of hypophysis. Treatment of the first group was conducted patients (n=20) on the generally accepted method is therapy by the agonists of dofamine (Dostineks) to normalization of level of prolactin in the whey of blood and disappearance of clinical symptoms of hyperprolactinemia, and 20 patients treated by the innovation method, which lead to normalization of level of "little"- fraction of prolactin with the subsequent correction of insufficiency lutein faze. Offered method of treatment of microprolactinomas of hypophysis by the protracted therapy (18-36 months) microdosis of Dostineks (0.125 mg) under control allows "little"- fraction of prolactin to get a considerable clinical effect in 40 % cases, that shows up diminishing of sizes of microprolactinomas up to complete disappearance of this tumor in 4th patients.

### РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛЕЧЕННЯ МІКРОАДЕНОМ ГІПОФІЗА У НЕРОЖАВШИХ ЖЕНЩИН С УЧЕТОМ ФРАКЦІОНУВАННЯ ПРОЛАКТИНА І КОРЕКЦІЄЮ НЕДОСТАТНОСТІ ЛЮТЕІНОВОЇ ФАЗИ

**А. А. Трушкевич**

#### РЕЗЮМЕ

Для решения поставленной цели проведено комплексное обследование 40 нерожавших женщин, в возрасте 18-26 лет с диагностированными у них пролактиномами гипофиза. 20-ти пациенткам первой группы проводилось лечение по общепринятой методике - терапия агонистами дофамина (Достинекс) до нормализации уровня пролактина в сыворотке крови и исчезновения клинической симптоматики гиперпролактинемии, и 20-ти - по разработанной нами методике - до нормализации уровня "little"- фракции пролактина с последующей коррекцией недостаточности лютеиновой фазы. Предложенная методика лечения микроаденом гипофиза длительной терапией (18-36 месяцев) микродозами Достинекса (0.125 мг) под контролем "little"- фракции пролактина позволяет получить значительный клинический эффект в 40 % случаев, что проявляется уменьшением размеров микроаденомы вплоть до полного исчезновения данного образования у 4-х пациенток.

**Ключові слова:** микропролактинома, лікування.

За класифікацією ВОЗ серед причин, що призводять до патологічної гіперпролактинемії, на першому місці знаходяться органічні ураження гіпофіза, морфологічним субстратом яких є пролактинсинтезуючі пухлини гіпофіза (макро- і мікропролактиноми), які за частотністю посідають третє місце серед новоутворень центральної нервової системи й становлять, за даними різних авторів, від 4 до 17% усіх пухлин головного мозку [1,2].

Ендокринно активною пухлиною гіпофіза, яка найбільш часто зустрічається, є пролактинома - пухлина, що виходить з клітин аденогіпофіза (лактотрофів), що секретують пролактин. Вона становить

приблизно 40-50% гормонально активних аденом і близько 30 % усіх аденом. Аденоми гіпофіза класифікуються за розмірами: менше 10 мм у діаметрі вважаються мікроаденомами, понад 10 мм – макроаденомами [1,3,4,5].

Клінічні прояви аденом гіпофіза залежать від розмірів пухлини, наявності або відсутності гормональної активності, типу продукованого гормону й ступеня екстрацелюлярного поширення [2].

Загальновизнано, що маніфестуючою ознакою пролактиноми гіпофіза є підвищення рівня гормону пролактину, що призводить до симптомокомплексу у вигляді порушень оваріально-менструального цик-

лу з тенденцією до оліго- опсоменорей аж до стійкої аменорей, безплідності, галакторей, болючості й нагрудання молочних залоз, головних болів, порушень зору, численних вегетативних скарг та ін. [1,2,6].

Саме вищезазначені скарги приводять пацієнтку на прийом до гінеколога, від якого залежить своєчасність діагностики, адекватність і пролонгованість терапії, контроль за ефективністю проведеного лікування.

Однак у своїй практичній діяльності лікар найчастіше спостерігає дисонанс між рівнем пролактину в сироватці крові й вираженістю клінічних проявів даної патології. Так, наприклад, при діагностованих мікро- і макроаденомах гіпофіза, коли за всіма літературними даними очікуваний результат підвищення рівня пролактину повинен перевищити 2000 мМЕ/л, спостерігаються невиражені, «стерті» форми клінічних проявів гіперпролактинемії. При цьому рівень пролактину коливається від 800 до 1 600 мМЕ/л. І, навпаки, при високих цифрах сироваткового пролактину понад 3000 - 5000 мМЕ/л клінічна симптоматика може бути невираженою: не діагностується органічна патологія гіпофіза у вигляді пролактинсекретуючої пухлини, зберігається менструальний цикл, відсутні явища галакторей тощо [7,8,9].

Можливо, що загальний високий рівень пролактину сироватки крові як біохімічний маркер збою в системі гіпоталамус - гіпофіз - яєчники не завжди свідчить про органічну патологію гіпофіза. Так і той факт, що « нормальний і субнормальний» рівень пролактину за наявності симптоматики гіперпролактинемії не повинен бути причиною зниження пильності лікаря, оскільки за цим може бути завуальована серйозна патологія, що вимагає ретельного обстеження й лікування хворої [4,6].

Клінічна активність пролактину визначається загальною його кількістю, станом рецепторів в органах-мішенях, і, що особливо важливо, - співвідношенням фракцій у загальному пулі пролактину.

За даними H.L.Fideleff et al., (2000) розрізняють 4 фракції пролактину:

- « малий» (« little») ПРЛ має високу біологічну активність (ММ 22 000);
- « великий» (« big») ПРЛ з ММ 50 000;
- « великий- великий» (« big- big») ПРЛ з ММ 100 000 ;
- глікозилований ПРЛ з ММ 25 000.

У практичній діяльності лікаря велике значення має визначення в загальному пулі «біологічно агресивного» пролактину «little» - фракції, що спричиняє реалізацію патологічних проявів навіть при незначному підвищенні рівня загального пролактину. З іншого боку, тривала гіперплазія й гіперактивність лакотрофів гіпофіза є провокуючою основою виникнення й росту пухлини гіпофіза [1,2,3].

Обумовлена пухлиною гіпофіза хронічна гіперпролактинемія спричиняє зниження чутливості гіпоталамуса до естрогенів з пригніченням синтезу гона-

дотропін-релізінг-гормону (ГнРГ), внаслідок цього порушується циклічність виділення гіпофізом ЛГ і ФСГ, зменшуються частота й амплітуда піків секреції ЛГ. Пролактин, конкурентно зв'язуючись із рецепторами гонадотропінів у яєчниках, гальмує вплив гонадотропінів на стероїдогенез і знижує чутливість яєчників до екзогенних й ендогенних ГТ, що призводить до формування синдрому гіпогонадізму з порушенням менструальної й дітородної функції жінки більш ніж у 25 - 30% випадків [1,2,8]

Гіперпролактинемія безпосередньо знижує секрецію прогестерону жовтим тілом й індукує ранній лютеоліз [9]. Власне кажучи, результатом порушень фолікулогенезу є недостатність лютеїнової фази (НЛФ) менструального циклу, яка виявляється в гіпофункції жовтого тіла внаслідок недостатності синтезу прогестерону, що спричиняє порушення секреторної трансформації ендометрію, що надалі призводить до безплідності й до переривання вагітності на ранніх термінах [8].

Нами було проведено ретроспективний аналіз ефективності консервативного лікування мікроаденом гіпофіза у жінок, що не народжували, раннього репродуктивного віку з урахуванням молекулярного поліморфізму пролактину й корекцією НЛФ.

Це обумовило мету дослідження - визначення якісного й кількісного складу пролактину, у першу чергу, рівня «little» фракції ПРЛ у пацієнок з діагностованими мікроаденомами гіпофіза, встановлення взаємозв'язку клінічних проявів й отриманих даних гормонального обстеження, обґрунтування диференційного підходу в лікуванні пацієнок з органічною патологією гіпофіза - мікроаденомами, включаючи патогенетично обґрунтовану корекцію НЛФ.

#### МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було проведено комплексне обстеження 40 жінок, що не народжували, віком 18-26 років з діагностованими в них пролактиномами гіпофіза.

При цьому 20-м пацієнткам (1 група) проводилося лікування за загальноприйнятою методикою - терапія агоністами дофаміну (Достинекс) до нормалізації рівня пролактину сироватки крові й зникнення клінічної симптоматики гіперпролактинемії, й 20-м - за розробленою нами методикою (2 група) до нормалізації рівня «little» фракції ПРЛ з наступною корекцією НЛФ.

Контрольну групу склали 20 жінок, що не народжували, аналогічної вікової групи без соматичної й ендокринної патології.

Комплексне обстеження пацієнок включало:

- загальноклінічне й гінекологічне обстеження;
- гормональні дослідження;
- ультразвукові методи дослідження (УЗД) органів малого таза, щитовидної залози й молочних залоз;
- дослідження функції зорового аналізатора з проведенням комп'ютерної периметрії (Humphry) з визначенням периферійних полів зору;
- для підтвердження органічної патології гіпоф-

іза проводилася комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку з внутрішньовенним посиленням або магніто-резонансною терапією (МРТ).

Визначення гормонального профілю пацієнток включало:

- визначення ПРЛ на 4-6 день місячних при збереженому менструальному циклі, при аменореї - на момент звернення хворої;

- фракціонування пролактину методом хемілюмінесценції;

- стандартно проводилося визначення рівнів ТТГ, ФСГ, ЛГ, ТЗ, Т4, АТ до ТПО, естрадіолу, прогестерону, тестостерону.

Запропонований нами комплекс лікувально-профілактичних заходів був представлений такими моментами: лікування препаратами Достинекс мікродозами, довгостроково (18 - 36 місяців) у комбінації з препаратом Утрожестан.

Корелювання дози й тривалість введення препаратів здійснювалися залежно від трансформації низькомолекулярного ПРЛ у його високомолекулярну фракцію, а також інших гормональних змін, усунення клінічних проявів гіперпролактинемічної симптоматики й клініки НЛФ.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз особливостей клінічної характеристики двох груп пацієнток показав, що при розподілі на групи було повністю дотримано принцип рандомізації.

Докладний збір загального анамнезу перед початком обстеження мав на меті виключення чинників фармакологічної гіперпролактинемії.

Структурний аналіз основних проявів даної патології показав, що в 60% випадків мало місце пізнє настання менархе (у середньому, 15 років), що нехарактерно для дівчат південного регіону. У 40% випадків даного контингенту хворих відзначалося своєчасне настання менархе, проте через 2-5 років у цій групі хворих виникають спочатку періодичні 1 раз на 3-6 місяців «випадання» менструальних циклів, а потім з наступним наростанням ступеня тяжкості процесу аж до стійкої вторинної аменореї.

Скарги пацієнток при звертанні до лікаря були в межах нозології гіперпролактинемічних станів: переважували симптоми порушення оваріально-менструального циклу за типом гіпоменструального синдрому й аменореї-2 різної тривалості й періодичності, болючість і нагубання молочних залоз (МЗ) за 7-10-15 днів до початку менструації, безплідність, головний біль, численність вегетативних скарг. Частота виявлення галактореї не перевищила 10%. При аменореї-2 понад 4 місяці болючість МЗ зникала. Варто відзначити, що патологія МЗ, підтверджена методом УЗД, відзначалася в 50% пацієнток і була представлена такими змінами: помірна й виражена дуктектазія в навколососкової зоні або в усіх квадрантах; наявність кістозних утворень у молочних залозах з розмірами 0,5 - 1,2 см представлена одиничними або множин-

ними утвореннями.

Серед обстеженого контингенту пацієнток раннього репродуктивного періоду питання про настання вагітності хвилювало лише 40% тих, що звернулися. Серед них безплідність-1 тривалістю 2-5 років стала причиною звернення до лікаря.

При клініко-лабораторному, гормональному й доплерографічному дослідженні щітоподібної залози практично в усіх хворих не виявлено порушень її функції.

При проведенні первинного гормонального обстеження виявлено такі дані:

1) коливання загального рівня ПРЛ становили 750-2800 мМЕ/л ( норма 300-500 мМЕ/л); у 70% рівень ПРЛ коливався в інтервалі 750-1250 мМЕ/л;

2) процентний склад низькомолекулярного ПРЛ щодо загального пула ПРЛ серед хворих був представлений таким чином:

- 90-100% у 85% випадків, - 80 - 90% у 10%, - 70-80% у 5%, тобто в переважній більшості відзначається перевага низькомолекулярних фракцій ПРЛ у хворих з мікроаденомами гіпофіза.

3) Між вираженістю клінічних проявів і загальним рівнем Прл не відзначається пропорційної залежності, однак відзначається пряма корелятивна залежність між тяжкістю порушень менструального циклу й процентною перевагою низькомолекулярного Прл щодо високомолекулярних фракцій;

4) При збереженому менструальному циклі рівень прогестерону перебував в інтервалі 15-28 нг/мол, що визначався наприкінці 2-ої фази менструального циклу й відповідав картині недостатності лютеїнової фази (НЛФ);

5) При аменореї-2 і гіпоменструальному синдромі відзначається значне зниження рівня прогестерону аж до нуля (0 - 8 нг/мол) у даного контингенту хворих;

6) Значне зниження рівня сироваткового естрадіолу спостерігалось при тривалій аменореї-2 понад 6 місяців; при збереженому менструальному циклі показники гормону естрадіолу мали широкий діапазон від 25 до 240 нг/мол залежно від фази менструального циклу;

7) ТТГ, а також гормони щитовидної залози - у межах норми.

При обстеженні функції зорового аналізатора методом комп'ютерної периметрії у даного контингенту хворих виявлено такі зміни: синдром «сухого ока» в 40%, початкові застійні диски зорових нервів - у 20%, розширення сліпої плями в 35%, бітемпоральна геміанопсія в 75%, прогресуюча ускладнена міопія високого ступеня в поєднанні з початковими застійними дисками зорових нервів обох очей - у 15%.

Загальновідомо, що макропролактиноми гіпофіза з супраселярним зростанням залучають до патологічного процесу оптико-хіазмальну ділянку й при цьому класичною офтальмологічною ознакою є бітемпоральна верхньоквадрантна геміанопсія, рідше - повна бітемпоральна геміанопсія.

У хворих з мікроаденомами гіпофіза широко представлені вищезазначені зміни на очному дні й при дослідженні периферійних полів зору. Найбільш серйозні зміни периферійних полів зору у вигляді бітемпоральної геміанопсії превалювали в групі хворих з перевагою низькомолекулярних фракцій ПРЛ щодо загального його рівня. У 25 % випадків хворих з діагностованими мікроаденомами гіпофіза й превалюванням високомолекулярних фракцій ПРЛ не спостерігалися серйозні офтальмологічні проблеми у вигляді порушень полів зору.

Ці факти свідчать про те, що зоровий аналізатор високо чутливий й одним з перших «реагує» на збій у системі гіпоталамуси-гіпофізи-яєчники, особливо якщо переважає біологічно «агресивний» низькомолекулярний Прл. Можливо, що саме дослідження функції зорового аналізатора в поєднанні з визначенням якісного й кількісного стану Прл стане базовим маркером неблагополуччя в гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, прогнозом ризику росту пролактиному гіпофіза, а також критерієм ефективності проведеного лікування.

При обстеженні пацієнток методами КТ або МРТ з внутрішньовенним посиленням отримано такі дані:

- інтраселарно визначалися ізоденсивні утворення з рівними контурами, круглястої форми, діаметром у діапазоні 5-10 мм, що помірно накопичують контрастну речовину;
- серединні структури симетричні, не зміщені;
- ширина передніх рогів бічних шлуночків, а також третього шлуночка в межах норми;
- кістково-деструктивних змін не спостерігається;
- конвекситальні субарахноїдальні лікворні простори не розширені.

Контроль за змінами стану ендометрія здійснювався методом УЗД. Терапія гіперпролактинемічних порушень у першій групі хворих почина-

лася з призначення препаратів агоністів дофаміну, що знижують пролактинсекретуючу активність лактотрофів- препаратом каберголіну (Достинекс) залежно від вихідного рівня ПРЛ. Традиційно ефект терапії оцінювався за зниженням рівня ПРЛ до нормальних цифр, відновленням менструального циклу, зникненням скарг на галакторею, болючість МЗ напередодні місячних, інших вегетативних скарг. Як правило, протягом 2-3 місяців спостерігалось відновлення спочатку менструальноподібних реакцій з наступним повним відновленням менструацій у пацієнток з аменореею-2 і досить швидким купіруванням гіпоменструального синдрому протягом перших 2-3-х менструальних циклів у пацієнток з олігоменореею. Однак протягом 1 року після лікування на тлі стабільних показників рівня ПРЛ у 70% випадків відзначалися рецидиви захворювання у вигляді короткочасних зникнень місячних й «стрибків» загального рівня ПРЛ з поверненням або без вегетативних симптомів.

Призначення Достинексу за запропонованою нами методикою тривало в підтримуючих міні-дозах (0,125 мг\* 1 раз на тиждень) довгостроково, що склало 18-36 місяців. У ході лікування хворих 2 групи щоквартально проводилося визначення змін співвідношень фракцій ПРЛ, визначення гормональних змін, динаміки стану зорового аналізатора.

Після відновлення менструальної функції лікування доповнювалося застосуванням мікронізованого прогестерону вагінально (препарат Утрожестан у дозі 200 мг на добу) у 2-у фазу циклу з метою корекції недостатності лютеїнової фази, а також ультразвукова оцінка змін товщини ендометрію в періодуляторний період і в середині лютеїнової фази.

Ультразвукові показники змін товщини ендометрія у жінок з мікроаденомами й НЛФ у динаміці лікування в періодуляторний період й у середині лютеїнової фази менструального циклу (через 12 місяців).

Таблиця 1

**Показники товщини ендометрія в процесі лікування в періодуляторний період і наприкінці лютеїнової фази**

Показник- товщина ендометрія ( мм)	Періодуляторний період		Лютеїнова фаза	
	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2
До лікування	5, 12 ± 0,21	5, 56 ± 0,22	6,84 ± 0,18	6, 78 ± 0,19
Після лікування	7,42 ± 0,12*	9,68 ± 0, 18*	8,36 ± 0,23*	11,23 ± 0,17*

Примітка: \* – P<0,01, достовірність відмінностей показників груп після лікування от груп до лікування.

Один раз на рік усім пацієнткам проводилися в динаміці КТГ з внутрішньовенним посиленням або МРТ для контролю за ефективністю проведеної терапії, що оцінювалася за динамікою змін розмірів пухлини, ступеня накопичення контрастної речовини. У першій групі хворих зменшення розмірів мікроаденом на 20% відзначено у 2-х пацієнток, що склало 10 %.

У другій групі хворих, де лікування проводилося за запропонованою нами методикою, у 4-х ви-

падках (що склало 20 %) мало місце повне вилікування мікроаденоми гіпофіза, зареєстроване даними КТ, у 4-х пацієнток відзначається зменшення в розмірах мікроаденоми у середньому на 30%.

#### ВИСНОВКИ

1. Запропонована методика лікування мікроаденом гіпофіза тривалою терапією (18-36 місяців) мікродозами Достинексу (0.125 мг) під контролем «little»- фракції пролактину дозволяє отримати знач-

ний клінічний ефект у 40 % випадків, що виявляється в змінах розмірів мікроаденоми аж до повного вилікування даного утворення у 4-х пацієнток.

2. Позитивна динаміка стану зорового аналізатора в ході лікування одночасно є критерієм ефективності проведеної терапії.

3. Запропонований комплекс препаратів ( Достинекс + Утрожестан ) відзначений доброю переносимістю хворими, стабільними показниками поліпшення гормонального статусу хворих, які призводять до ефективної корекції НЛФ, що сприяє реабілітації репродуктивної функції жінок з органічною патологією гіпофіза- мікроаденомами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гилязутдинов И.А. Клиника, диагностика, и лечение аденом гипофиза / И.А. Гилязутдинов // Л., 1990. – 67с.
2. Давлетшина Л.Т. Сравнительная оценка методов диагностики и лечения гиперпролактинемического гипогонадизма органического и функционального генеза: Автореф. Дис. . . канд.мед.наук. – Казань. – 2004. – 24с.
3. Давлетшина Л.Т. Ранняя диагностика пролактином гипофиза / Л.Т. Давлетшина, И.А. Гилязутдинов // Труды КОД МЗ РТ. – Казань. – 2001 – С. 87-90.
4. Дедов И.И. Эндокринология / И.И.Дедов, Г.А.Мельниченко, В.В. Фадеев // М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. – 432с.
5. Каструбин Э.М. Ключ к тайнам мозга / Э.М. Каструбин // М.: Стандарт, 1994. – 140с.
6. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г.Тумилович, М.А.Геворкян // М.: МИА, 2005. – 247с.
7. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция / Т.Ф. Татарчук // Межд. Эндокринолог. ж. – 2006. – №3. – С.2-9.
8. Татарчук Т.Ф. Оптимизация методов лечения недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста на фоне гиперпролактинемии / Т.Ф. Татарчук, О.В. Булаченко, Т.Н. Тутченко / Здоровье женщины. – 2008. – № 2 (34). – С.63-69.