

Дифференциальная диагностика и лечение бесплодия при гиперпролактинемии

Т.В. Овсянникова

ИПО ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

Резюме

Бесплодие при гиперпролактинемии является одной из наиболее частых причин обращения женщин в гинекологическую клинику. Гиперпролактинемия, аменорея и нарушение менструального цикла по типу ановуляции с пролактином гипофиза или без него характерны для этой группы больных. Восстановление менструальной и репродуктивной функций возможно препаратами бромокriptина или каберголина.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, бесплодие, галакторея, ановуляция, бромокriptин, каберголин, беременность.

Differential diagnosis and treatment infertility with hyperprolactinemia

T.V. Ovsyannikova

Summary

Infertility in hyperprolactinemia is one of the most frequent causes of treatment of women in the gynecological clinic. Hyperprolactinemia, amenorrhea and menstrual disorders by type of anovulation with/without prolactinomas inherent in this group of patients. Restoration of menstrual and reproductive functions may drugs bromocriptine or cabergoline derivatives.

Key words: hyperprolactinaemia, infertility, galactorea, anovulation, bromocriptine, cabergolin, pregnancy.

Сведения об авторе

Овсянникова Тамара Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

E-mail: dr.otoma@yandex.ru

Гиперпролактинемия представляет собой клиническое состояние, характеризующееся повышением уровня пролактина в организме женщины, что сопровождается нарушениями менструального цикла (МЦ) и бесплодием. Частота гиперпролактинемии у пациенток с эндокринными нарушениями МЦ составляет около 40% [1, 2].

Гиперпролактинемия бывает физиологической и патологической. Физиологическое повышение уровня пролактина отмечается во время беременности, лактации, при физических нагрузках, стрессе, приеме белковой пищи, медицинских манипуляциях, пальпации молочных желез, гинекологическом обследовании.

Патологическая гиперпролактинемия может быть обусловлена опухолью гипофиза или нарушениями эндокринного механизма подавления секреции пролактина на гипоталамо-гипофизарном уровне.

Органическая гиперпролактинемия возникает при заболеваниях и/или опухолях гипоталамуса и гипофиза, ее частота среди пациенток, обращающихся к гинекологу, составляет не более 35% случаев. В эту группу входят пациентки с опухолью или псевдоопухолью гипоталамуса, артериовенозными пороками развития гипоталамо-гипофизарной области, повреждениями ножки гипофиза, пролактинсекретирующими аденомами гипофиза (пролактиномами), интраселлярными кистами и синдромом «пустого турецкого седла» [3, 4].

Функциональная гиперпролактинемия диагностируется у больных первичным гипотиреозом, при синдроме поликистозных яичников, дисфункции коры надпочечников, циррозе печени, хронической почечной недостаточности, гормонально активных опухолях яичников. В эту же группу входят все виды лекарственной гиперпролактинемии [5, 6]. Лекарственная гиперпролактинемия, как правило, развивается у пациенток, которые наблюдаются у психиатров, психотерапевтов и неврологов и принимают разные антидепрессанты, нейролептики или наркотические препараты.

Гиперпролактинемия на фоне гипотиреоза развивается в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов, продуцируемых щитовидной железой, и соответствующее повыше-

ние секреции тиреотропного рилизинг-гормона ядрами гипоталамуса. Учитывая, что тиролиберин является одним из факторов, стимулирующих одновременно секрецию пролактина и тиреотропного гормона, повышение его концентрации проводит к одновременной гиперсекреции обоих тропных гормонов у больных гипотиреозом [7]. Несмотря на повышенный уровень пролактина, терапия данной группы пациенток должна проводиться тиреоидными гормонами.

Считают, что повышенный уровень пролактина, который диагностируется у 10–25% женщин с синдромом поликистозных яичников, появляется в результате постоянного стимулирующего влияния повышенного уровня эстрогенов на лактотрофы гипофиза. Восстановление менструальной и репродуктивной функции у данной группы пациенток проводится агонистами дофамина.

Для пациенток с гиперпролактинемией характерно нарушение МЦ, которое развивается на фоне ановуляции. У подавляющего большинства больных (65%) диагностируется вторичная аменорея. Олигоменорея отмечена у 20–35% женщин. При регулярном ритме менструаций постоянно повышенный уровень пролактина выявляется не чаще чем в 2–5%. Галакторея различной степени встречается с разной частотой: при регулярном ритме менструаций в 15% случаев, олигоменорее – 52%, аменорее (практически у всех больных) – 98%. Галакторея у 18% больных появляется за несколько лет до нарушения МЦ, 56% – одновременно с нарушением цикла и 26% – спустя несколько лет после выявления повышенного уровня гормона и нарушения менструальной функции. Первичное бесплодие диагностируется в 1,5–2 раза чаще вторичного, что указывает преимущественно на эндокринный генез нарушения репродуктивной функции у пациенток с гиперпролактинемией. При первичном бесплодии причину нарушения МЦ у подавляющего большинства женщин установить не удается. Вторичное бесплодие больных возникает после аборт, самопроизвольных выкидышей или родов [2, 8].

Основными жалобами пациенток при обращении к гинекологу являются: нарушения МЦ с галактореей или без нее и отсутствие беременности.

Диагностика и дифференциальная диагностика гиперпролактиновых состояний в гинекологии

Диагноз «гиперпролактинемия» может быть поставлен после определения достоверно повышенного уровня пролактина в двух образцах плазмы крови [8]. Забор крови проводят натощак с 8:00 до 11:00. Гинекологические или ультразвуковые исследования до взятия крови запрещены. Гормональное обследование проводят при регулярном ритме менструаций на 2–3-й день цикла, а при аменорее и олигоменорее – на любой день. Повторное исследование – при регулярном ритме на 2–3-й день следующего цикла, а при ановуляции – через 10–14 дней.

Последние годы в некоторых сообщениях высказывается мнение, что для диагностики гиперпролактинемии достаточно однократного определения уровня пролактина в плазме крови [5]. Мы считаем, что у пациенток с классической клинической картиной гиперпролактинемии (аменорея-галакторея) действительно может быть достаточно одного гормонального исследования. У пациенток с регулярным ритмом менструаций и олигоменореей, у которых в значительном проценте случаев повышение пролактина носит транзиторный характер, **определение гормона должно быть проведено дважды.**

Алгоритм дифференциальной диагностики при гиперпролактинемии включает в себя:

- Гормональный скрининг: определение уровня пролактина, тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреоглобулину и пероксидазе, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, тестостерона, кортизола, дегидроэпиандростерона и 17-оксипрогестерона.
- Рентгенологические методы обследования черепа и «турецкого седла». Основной задачей этого этапа является подтверждение или исключение опухолевого (органического) генеза заболевания. С этой целью проводится рентгенография черепа во фронтальной и сагиттальной проекциях (краниография), которая дает возможность оценить размеры, конфигурацию и особенности «турецкого седла». Краниография – доступный и максимально точный метод, позволяющий поставить диагноз макропролактиномы гипофиза. Признаками макроаденомы гипофиза являются увеличение размеров, расширение входа в «турецкое седло», истончение и укорочение клиновидных отростков, углубление дна, выпрямление, разрушение спинки седла. С гиперпролактинемией сочетаются такие органические изменения гипофиза, выявляемые на краниограмме, как пустое «турецкое седло» и кисты гипофиза.
- Если на краниограмме признаков макропролактиномы не выявлено, проводится компьютерная томография или магнитно-резонансная томография – методы, позволяющие диагностировать образование гипофиза менее 1 см, определить его расположение и степень распространения [9].
- Исследование глазного дна и полей зрения на белую и цветные метки проводят всем пациенткам с гиперпролактинемией для уточнения состояния оптико-хиазмальной области. Опухоли, распространяющиеся за пределы «турецкого седла» вверх (супраселлярно), могут сдавливать перекрест зрительных нервов, вызывая битемпоральную гемианопсию.

Сопоставление клинической картины заболевания, уровня пролактина, рентгенологических методов и данных офтальмологического исследования позволяет поставить диагноз функциональной или органической гиперпролактинемии. Пациентки с органической гиперпролактинемией подразделяются на 2 подгруппы – макро- и микропролактиномы. Пациенток с макроаденомами гипофиза направляют на консультацию к нейрохирургу. Пациенток с нарушениями менструальной и репродуктивной функции, обусловленной микропролактиномами, в дальнейшем лечит гинеколог или эндокринолог.

Анализ базальной концентрации пролактина в плазме крови позволяет предположить причину заболевания [8–10].

veropharm Берголак

Каберголин
таблетки 0,5 мг № 8, № 2



Приближаем желаемое

- Идеальный контроль уровня пролактина
- Хорошая переносимость
- Удобный режим приема — 1 раз в неделю



Реклама

Уровень пролактина до 2500–3000 мМЕ/л характерен для группы пациенток с функциональной гиперпролактинемией. Повышение уровня гормона до 2500–4000 мМЕ/л диагностируется в основном при микропролактиномах, кистах гипофиза и «пустом турецком седле». Уровень пролактина более 4000–5000 мМЕ/л характерен для пациенток с макропролактиномами гипофиза.

Уровень пролактина менее 1000 мМЕ/л выявляется преимущественно у больных с регулярным ритмом менструаций и бывает обусловлен психогенными факторами, приемом фармакологических препаратов, разными гинекологическими заболеваниями (эндометриоз, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, доброкачественные опухоли матки и придатков). В последние годы в гинекологической эндокринологии появилось такое определение, как «макропролактинемия», которая диагностируется при умеренном повышении уровня пролактина и подтверждается лабораторными методами [10–12].

Макропролактинемия – состояние, при котором в крови определяются биологически неактивные формы пролактина с высоким молекулярным весом, не являющиеся причиной эндокринных нарушений и не подлежащие лечению агонистами дофамина. О макропролактинемии думают тогда, когда выявляется несоответствие клинической картины заболевания и повышенного уровня гормона.

Диагноз функциональной гиперпролактинемии ставится после исключения органической патологии гипофиза [1, 8]. Для клинической картины заболевания в данной группе пациенток характерно нарушение МЦ преимущественно по типу ановуляции, реже – по типу недостаточности лютеиновой фазы. Гинекологические заболевания при лапароскопическом обследовании диагностируются у 68% больных, патология эндометрия – 46% и проявляется в виде наружного генитального эндометриоза, кист яичников, спаечного процесса в органах малого таза, опухолей матки, хронического эндометрита, гиперпластических процессов эндометрия и полипов. У пациенток с гиперпролактинемией и бесплодием терапию агонистами дофамина следует начинать только после завершения лечения органической патологии.

В группу органической гиперпролактинемии входят больные с изменениями со стороны гипофизарной области: микро- или макроаденомы гипофиза разных размеров, кисты гипофиза или «пустое турецкое седло». В клинической картине заболевания нарушения МЦ проявляются в виде аменореи (78%), реже – олигоменореи (22%) на фоне хронической ановуляции. У подавляющего большинства больных диагностируются галакторея различной степени (80%) и бесплодие [4, 9].

Лечение бесплодия при гиперпролактинемии

Препараты, схемы и длительность лечения нарушений МЦ при гиперпролактинемии зависят от характера заболевания и выбираются индивидуально для каждой пациентки.

При макропролактиномах гипофиза методы терапии определяются нейрохирургами, при этом проводятся хирургические или лучевые методы в комбинации с медикаментозными препаратами. Хирургическое лечение – это удаление опухолей гипофиза преимущественно трансфеноидальным доступом. Метод лучевой терапии менее травматичен, но и менее надежен по сравнению с хирургическим вмешательством. Осложнениями хирургической и лучевой терапии являются: зрительные нарушения, паралич глазодвигательных мышц, развитие пангипопитуитаризма. В результате лечения этими методами уровень пролактина в плазме крови нормализуется, однако восстановление менструальной и репродуктивной функции происходит не у всех больных. При развитии пангипопитуитаризма возникает необходимость проведения заместительной гормональной терапии с целью восстановления функции надпочечников, щитовидной железы и яичников. Для восстановления репродуктивной функции у данного контингента больных проводится стимуляция овуляции препаратами гонадотропных гормонов [8].

Пациенткам с функциональной гиперпролактинемией и микроаденомами гипофиза показана терапия медикаментозными препаратами. В случае нежелания женщин с микропролактиномами гипофиза длительно проводить терапию агонистами дофамина альтернативным методом является лучевая терапия.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы и применяются фармакологические препараты для восстановления менструальной и репродуктивной функции (агонисты дофамина). К этим препаратам относят бромокриптин и каберголин (Берголак, Достинекс).

Показаниями для назначения агонистов дофамина являются [4, 5]:

- лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией (ановуляция, аменорея, олигоменорея в сочетании с галактореей);
- пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы);
- идиопатическая гиперпролактинемия;
- синдром «пустого турецкого седла» в сочетании с гиперпролактинемией;
- предотвращение послеродовой лактации/подавление установившейся послеродовой лактации.

Бромокриптин подавляет секрецию пролактина посредством стимуляции рецепторов дофамина на лактотрофах передней доли гипофиза, не влияя на уровни других гипофизарных гормонов. В то же время препарат оказывает непосредственное влияние на опухолевые клетки пролактиномы. С целью снижения побочных реакций прием препаратов начинают с 1/4 таблетки в сутки вместе с едой, вечером перед сном. Доза увеличивается постепенно в течение 5–10 дней до необходимой. У пациенток с функциональной гиперпролактинемией суточная доза бромокриптина составляет 2,5–7,5 мг, т.е. 1–3 таблетки в сутки. Продолжительность лечения у пациенток с бесплодием – не менее 6 мес, а с целью регуляции цикла – от 6 мес до 1–1,5 года. При микропролактиномах суточная доза препарата составляет 7,5–10 мг (3–4 таблетки). Терапия проводится по непрерывной схеме, под ежемесячным контролем снижения уровня пролактина и восстановления МЦ [10]. Побочные реакции при приеме данной группы препаратов проявляются в виде снижения артериального давления, головокружения, тошноты, редко – рвоты. Бромокриптин целесообразно применять у пациенток с функциональной гиперпролактинемией, учитывая, что для регуляции менструальной и репродуктивной функции требуются невысокие дозы препарата и незначительная продолжительность терапии до наступления беременности. Кроме того, до настоящего времени это единственный препарат, на фоне терапии которым разрешена беременность.

В отличие от указанных препаратов производные каберголина являются препаратами пролонгированного действия. Отечественный препарат Берголак апробирован и рекомендован для лечения гиперпролактинемии на территории РФ в 2011 г.

Берголак – производное эрголина, стимулирует дофаминовые D₂-рецепторы лактотрофов гипофиза и в высоких дозах обладает центральным дофаминергическим эффектом. На фоне терапии этим препаратом снижается содержание пролактина в крови, что приводит к нормализации секреции гонадолиберина, гонадотропных гормонов и эстрогенов, восстановлению овуляторного цикла и наступлению беременности. Продолжительность периода действия Берголака составляет 168 ч, в связи с чем его назначают 1–2 раза в неделю по 0,25 или 0,5 мг. Доза и длительность лечения зависят от уровня пролактина, а также наличия или отсутствия пролактиномы гипофиза.

На фоне лечения производными каберголина (Берголак, Достинекс и др.) наступление беременности противопоказано. Если препараты применяются с целью лечения бесплодия, их прием должен быть прекращен за месяц до предполагаемого зачатия.

При изучении клинической эффективности Берголака у пациенток с гиперпролактинемией установлено, что сни-

жение уровня пролактина до нормы через 3 мес лечения наблюдается у 93,4% больных, а через 4 мес – 96,7%. Эффективность производных каберголина с целью восстановления репродуктивной функции в зависимости от вида гиперпролактинемии составляет 40–78%.

Терапия агонистами дофамина с целью восстановления репродуктивной функции у пациенток с гиперпролактинемией различного генеза требует соблюдения следующих сроков терапии [2, 8]:

- у пациенток с функциональной гиперпролактинемией наступление беременности возможно на фоне лечения агонистами дофамина в любом цикле приема препарата;
- пациенткам с микропролактиномой гипофиза до наступления беременности терапия должна проводиться не менее 1 года;
- при макропролактиномах гипофиза длительность терапии до наступления беременности должна составлять не менее 1,5–2 лет.

У пациенток с пролактиномами гипофиза пролактин может нормализоваться в течение 4–5 мес терапии, что приводит к быстрому восстановлению овуляторного МЦ. В этих случаях необходимо рекомендовать предохранение от беременности, причем пациенткам с гиперпролактинемией показаны только прогестагенные контрацептивы или внутриматочные средства. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты противопоказаны.

У женщин с пролактиномами гипофиза увеличение сроков лечения агонистами дофамина обусловлено необходимостью максимально уменьшить размеры опухоли или практически ее излечить перед наступлением беременности. Соблюдение указанных сроков лечения у пациенток с бесплодием и пролактиномами гипофиза позволяет максимально снизить частоту неврологических и зрительных осложнений, обусловленных рецидивом пролактином гипофиза на фоне беременности, и улучшить послеродовое течение заболевания.

Применение агонистов дофамина во время беременности, в том числе Берголака и Достинекса, показано женщинам, у которых подтвержден рецидив пролактиномы гипофиза. При функциональной гиперпролактинемии риск появления опухоли практически отсутствует, а при микропролактиномах составляет не более 1%. Группу риска по рецидиву пролактиномы гипофиза во время беременности представляют собой женщины с макропролактиномой гипофиза, у которых неадекватно была проведена терапия до наступления беременности (23%) [4, 9].

Миф о необходимости продолжения терапии агонистами дофамина с целью снижения частоты самопроизвольных аборт у пациенток с гиперпролактинемией в анамнезе, к сожалению, свидетельствует об отсутствии знаний о характере эндокринных изменений в организме

женщины во время беременности. Повышение уровня пролактина с момента имплантации оплодотворенной яйцеклетки и возрастание этого уровня к родам в 6–8 раз является нормой. До настоящего времени в мировой литературе отсутствуют данные о том, что пролактин на ранних сроках беременности является причиной самопроизвольного аборта. Таким образом, сразу же после подтверждения беременности агонисты дофамина должны быть отменены [8, 13].

Повышение же самопроизвольных аборт и осложнений при беременности и в родах в данной группе женщин может быть связано с возрастом женщин, наличием высокой частоты гинекологической и экстрагенитальной патологии и несоблюдением протоколов обследования бесплодных супружеских пар.

Литература

1. Мельниченко ГА, Марова ЕИ, Дзеранова ЛК, Вакс ВВ. Гиперпролактинемия у мужчин и женщин. Пособие для врачей. 2007; с. 53.
2. Дзеранова ЛК. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика и лечение. Автореф. д-ра мед. наук. 2007; с. 54.
3. Crosignani PC. Current treatment issues in female Hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 67: 152–64.
4. Witek P, Zielinsky G. Management of prolactinomas during Pregnancy. *Minerva Endocrinol* 2013; 38 (4): 351–63.
5. Илловатская ГА, Мельниченко ГА, Дзеранова ЛК. и др. Диагностика и терапия умеренных форм гиперпролактинемии. *Акуш. и гинекол.* 2000; 4: 29–33.
6. Pereira AM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45: 830–7.
7. Анициферов ЛШ, Свириденко НЮ. Синдром гипотиреоза: диагностика и лечение. Методические рекомендации. М.: НИЦ ЭМП, 2005; с. 52.
8. Макаров ИО, Овсянникова ТВ, Камилова ДП. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению. *Международ. мед. журн.* 2013; 1 (2): 107–10.
9. Auremma RS, Granieri L, Galdiero M et al. Effect of cabergolin on metabolism in prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2013; 98 (4): 299–310.
10. Мельниченко ГА, Гончаров НЛ, Дзеранова ЛК, Бармина ИИ. Макропролактинемия. *Вестн. Рос. академии мед. наук.* 2007; 4: 52–4.
11. Мельниченко ГА, Гончаров НЛ, Дзеранова ЛК, Бармина ИИ. Клинические и лабораторные аспекты феномена макропролактинемии. *Вестн. Рос. академии мед. наук.* 2007; 3: 52–4.
12. Sbimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: diagnosis, clinical and pathogenic significance. *Clin Dev Immunol* 2012; 167 (Review).
13. Berinder K, Hutting AL, Granatb E et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women treated with hyperprolactinaemia compared with a control group 2007; 67: 393–7.

*