

DOI: 10.26693/jmbs04.06.099

УДК 618.177:[616.154:577.175.64]-085

Авраменко Н. В., Грідіна І. Б.,
Нікіфоров О. А., Разиграсва М. О.

ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ СИНДРОМУ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

Запорізький державний медичний університет, Україна

zocrfs@meta.ua

Синдром гіперпролактинемії залишається міжфаховою проблемою і є актуальним питанням по теперішній час. Він займає друге місце у структурі ендокринного безпліддя та невиношування вагітності. У сучасному ритмі життя стан хронічного стресу провокує зміну компенсаторної функції пролактину на патологічну. Кортизол підвищує андрогени та викликає депресію рівня лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормону, що надалі проявляється у зменшенні синтезу естрадіола та прогестерону, зменшується чутливість тканини яєчників до гонадотропін релізінг гормону. Пролактин – як секундна стрілка годинника, миттєво реагує на стрес та запускає цілий механізм впливу на репродуктивну систему. За даними досліджень відомо, що жінки, які ведуть активний спосіб життя та працюють на відповідальній роботі мають більшу вірогідність виникнення гіперпролактинемії. Яка, у свою чергу, часто призводить від змін у молочній залозі, порушень менструального циклу до безпліддя та невиношування.

На сьогодні препаратом вибору у лікуванні гіперпролактинемії є препарати агоністів дофамінових рецепторів, а саме – карбеголін. Доведена ефективність та безпека використання цих препаратів. У той же час у літературі недостатньо даних про тривалість збереження клініко-лабораторного ефекту після терапії агоністами дофамінових рецепторів. З метою проаналізувати ефективність комплексної та монотерапії, відстежити тривалість утримання рівня пролактину у межах референтних значень через 1 та 3 місяці лікування було обстежено 75 жінок репродуктивного віку, що страждали на безпліддя. Жінки були розподілені на три групи: у першій групі використовувався карбеголін з плазмаферезом, у другій – карбеголін з озонотерапією, а в третій – тільки медикаментозна терапія.

Встановлено, що комплексне застосування немедикаментозних методів лікування впливає на збереження рівня пролактину у межах референтних значень більш тривалий проміжок часу, про що свідчать результати аналізів сироватки крові. Це значно підвищує позитивний прогноз у якості вагітності у пацієнток з функціональною гіперпролактинемією.

Ключові слова: пролактин, гіперпролактинемія, безпліддя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету «Нейроімуноендокринна регуляція репродуктивного здоров'я сім'ї в залежності від ступеню фертильності в умовах крупного промислового центру», № держ. реєстрації 0114U001395.

Вступ. Синдром гіперпролактинемії (ГП) є міжфаховою проблемою у медицині, що в разі підвищує її актуальність. Серед причин ендокринного безпліддя та невиношування вагітності, підвищення пролактину є найбільш розповсюдженою і становить 40% [1]. Статистичних даних щодо розповсюдженості ГП в нашій країні та серед більшості інших країн не має. За даними літератури, цей синдром складав приблизно 10/100 000 серед чоловіків та 30/100 000 серед жінок у 2009 році, (*Kars et etc.*), а дані за 2017 рік свідчать про збільшення частоти - 90/100 000 серед жінок у репродуктивному віці [2]. Складність діагностики ГП на самперед в тому, що це зазвичай відбувається вже при появі клінічних симптомів [3].

Синдром гіперпролактинемії – це збільшення цифр пролактину у лабораторних показниках у

жінок, які не знаходяться у стані вагітності та/або лактації. У нормі референтні значення цього гормону знаходяться у межах 4,79-23,3нг/мл з урахуванням фази менструального циклу. Серед причин порушення менструального циклу підвищення пролактину є найбільш частою причиною. Часто це пов'язано з шаленим ритмом сучасного життя, який впливає не тільки на психоемоційний стан, а й на рівень та продукцію гормонів. Наприклад, компенсаторне підвищення лактотропного гормону сприяє підвищенню адаптації до емоційних навантажень та регуляції біологічних ритмів (сон-неспанья), впливає на процес формування довгострокової пам'яті [2]. Але стан хронічного стресу змінює компенсаторну функцію пролактину на патологічну – підвищення продукції пролактину разом з кортикотропін-релізінг-гормоном інгібує синтез та продукцію ГнРГ (а саме дофаміну). Кортизол провокує підвищення андрогенів та депресію рівня ЛГ та ФСГ, що надалі викликає зменшення синтезу естрадіола та прогестерону, зменшується чутливість тканини яєчників до ГнРГ [4, 5, 6, 7]. Пролактин – як секундна стрілка годинника, миттєво реагує на стрес та запускає цілий механізм впливу на репродуктивну систему. За даними досліджень відомо, що жінки, які ведуть активний спосіб життя та працюють на відповідальній роботі мають більшу вірогідність виникнення гіперпролактинемії [3, 6]. Яка, у свою чергу, часто призводить від змін у молочній залозі, порушень менструального циклу до безпліддя та невиношування [3, 7, 8].

На сьогодні золотим стандартом у лікуванні ГП є препарати агоністів дофамінових рецепторів, одним з яких є карберголін. Доведена ефективність та безпека використання цих медикаментів. У той же час у літературі недостатньо даних про тривалість збереження клініко-лабораторного ефекту після терапії агоністами дофамінових рецепторів [9, 10]. У зв'язку з цим виникла необхідність дослідити тривалість проведеної медикаментозної терапії у порівнянні з використанням еферентних методів лікування.

Мета дослідження. Провести аналіз ефективності комплексної та монотерапії гіперпролактинемії, відстеження тривалості утримання рівня пролактину у межах референтних значень через 1 та 3 місяці лікування. У якості комплексної терапії маєтись на увазі застосування одного з еферентних методів лікування (плазмаферезу або озонотерапії) та медикаментозної терапії каберголіном.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 75 жінок репродуктивного віку від 20 до 35 років, які страждають на непліддя та під час обстеження було визначено рівень пролактину вище 25 нг/мл (525 МмЕ/л) та підтверджена ГП

непухлинного ґенезу (як метод діагностики використовувалось МРТ гіпофізу з контрастом 1,5 Tesla). У першій групі взяла участь 31 жінка яким було проведена комплексна терапія карберголіном та плазмаферезом, у другій – 26 яким була проведена комплексна терапія карберголіном з озонотерапією, а в третій – 18 використовувалась тільки медикаментозна терапія.

Дискретний плазмаферез проводився починаючи з 6-7 дня менструального циклу з інтервалом 2-3 дні. Обсяг одноразової ексфузії становив 450-500 мл крові, а курс лікування плазмаферезом складав 3-4 сеанси.

Пролактин визначався методом ІФА у сировотці крові, жінки здавали венозну кров на 2-4 день менструального циклу натщерце та після 2 годин від моменту пробудження.

Озонотерапію проводили у вигляді внутрішньовенних крапельних інфузій озонованого фізіологічного розчину. Для отримання розчину пропускали озонкисневу газову суміш із концентрацією в ній озону 400 мкг/л крізь флакон ємкістю 200 мл зі стерильним 0,9% розчином натрію хлориду протягом 15 хвилин. Ураховуючи нестабільність озону у водному середовищі, озонований фізіологічний розчин вводили відразу після отримання зі швидкістю 10-20 мл/хв, що забезпечує мінімальну втрату озону. Тривалість процедури складала 20 хвилин. Лікування проводили з 3 по 14 день циклу через день.

Доза каберголіну становила 0,25 мг/тиждень.

У дослідженні не брали участь жінки у яких підтвердилась ГП пухлинного та медикаментозного ґенезу; жінки, які страждають на первинний гіпотиреоз, печінкову або ниркову недостатність; вагітні або жінки які годують груддю.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожна пацієнтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

Для процесу статистичного аналізу застосовувався пакет статистичного аналізу STATISTICA 6.0 (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5). Достовірність відмінностей в групах визначена по t-критерієм Стьюдента, розходження вважалися достовірними при $p < 0,05$ [11, 12].

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження, яке характеризує динаміку рівня пролактину у сировотці крові 1-ої, 2-ої та 3-ої групи представлені у таблиці 1.

Таблиця 1 – Рівень пролактину у сировотці крові серед обстежених жінок з непліддям, $M \pm m$

Група	Початковий рівень пролактину, мМЕ/л	Через 1 місяць, мМЕ/л	Через 3 місяці, мМЕ/л
1 група	625,8± 5,8	163,8±7,1*	212,1±8,0*
2 група	737,1± 6,2	178,5±9,1*	273,3±10,4*
3 група	653,1± 7,1	321,3±8,7*	411,6±6,3*

Примітка: * $p < 0,05$ – порівняно з даними, отриманими до початку дослідження.

Аналіз представлених у **таблиці 1** даних свідчить про те, що після проведеного лікування більш ефективно зменшення пролактину відбулось у групах 1 та 2, де були комплексно застосовані немедикаментозні методи лікування такі як плазмаферез та озонотерапія. Так через 1 місяць після лікування у 1 групі пролактин знизився на 73,3 % ($p < 0,05$), в 2 групі пролактин знизився на 75,8 % ($p < 0,05$), в 3 групі пролактин знизився на 50,8 % ($p < 0,05$).

Через 3 місяці відбувся повторний аналіз рівня пролактину та достовірно визначено, що у групі 1 та 2 зберігалася менша концентрація пролактину а ніж у групі де використовувалась тільки медикаментозна терапія. А саме у жінок 1 групи пролактин залишався зниженим на 66,1 % ($p < 0,05$), порівняно з початковим рівнем, а у другій групі на 62,92 % ($p < 0,05$), у 3 групі відповідно на 36,98 % ($p < 0,05$). При порівнянні результатів через 1 та 3 місяці лікування у групі 1 та 2 зберігається більш стабільний рівень лактотрофного гормону, ніж у групі 3. Все вищенаведене свідчить про більшу ефективність комплексної терапії та пролонгований ефект, що може збільшити процент позитивного прогнозу після лікування, а саме – підвищити процент настання вагітності у таких пацієнток, що співпадає з даними сучасної літератури [6].

Деякі автори вважають, що організм, має механізмами адаптації до підвищення рівню пролактину. Але коли гіперпролактинемія є довготривалою ці

механізми адаптації перестають бути активними, та знов значно активізуються саме при використанні аферентних методів лікування [5]. Згідно з сучасними літературними даними у деяких пацієнток використання каберголіну надає недостатній ефект на рівень відновлення фертильності [4].

Проаналізувавши сучасні літературні данні можливо зробити висновок, що гіперпролактинемія є надзвичайно поширеною проблемою сьогодення та значно погіршує фертильність жінок різних вікових груп. А її терапія з використанням тільки традиційних схем лікування досить часто не є ефективною [3]. Більшість авторів визначають доцільність пошуку нових ефективних схем лікування гіперпролактинемії, особливо у жінок з нереалізованими репродуктивними планами.

Висновки

1. ГП залишається найпоширенішим гіпоталамо-гіпофізарним розладом, для лікування якого ефективними є як застосування класичної медикаментозної схеми лікування, так і застосування комбінованого методу лікування з додаванням еферентних методів лікування (а саме дискретний плазмаферез та озонотерапія).
2. Озонотерапія та плазмаферез у складі комплексної терапії підвищує ефективність лікування, порівняно із класичною медикаментозною схемою лікування, на 24%.
3. Застосування немедикаментозних методів лікування продовжує тривалість збереження рівня пролактину у межах референтних значень, про що свідчать результати аналізів сироватки крові. Це значно підвищує позитивний прогноз у якості вагітності у пацієнток з функціональною гіперпролактинемією.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним виявляється подальше дослідження еферентних методів лікування гіперпролактинемії, можливості їх включення в традиційні схеми лікування, та їх вплив на покращення фертильності у жінок репродуктивного віку.

References

1. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A systematic approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2019 Jul 1; 100(1):3 9-48.
2. Pałubska S, Adamiak-Godlewska A, Winkler I, Romanek-Piva K, Rechberger T, Gogacz M. Hyperprolactinaemia – a problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Prz Menopauzalny*. 2017 Mar; 16(1): 1–7. PMID: 28546800 PMID: PMC5437053. doi: 10.5114/pm.2017.67364
3. Sholokhov LF, Ilin VP, Kolesnikova LI, Suturina LV, Danusevich IN. Funktsionalnoe sostoyanie gipofizarno-tireoidnoy sistemy u bolnykh s gipotalamicheskim sindromom pubertatnogo perioda v zavisimosti ot urovnya prolaktina [Functional state of the pituitary-thyroid system in patients with hypothalamic syndrome of puberty depending on the level of prolactin]. *Byul Vost-Sib nauch tsentra SO RAMN*. 2000; 2(Pt 1): 269-73. [Russian]
4. Lisitsa V, Ed. *Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Materials of the international scientific-practical conference]*. Kiev; 2016 iyun 9-10. Kiev: TOV «Medichni aspekti zdorov'ya lyudini»; 2016. p. 38-44. [Russian]
5. Tatarchuk TF. Stress i reproduktyvna funktsiya zhenshchiny [Stress and reproductive function of women]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskyy zhurnal*. [Internet]. 2006; 3(5): 82-6. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2107> [Russian]

6. Dolenko OV. Kompleksnaya ekhografiya i lechenie funktsionalnoy (idiopaticheskoy) giperprolaktinemii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s pozitsii dokazatelnoy fitoterapii [Complex sonography and treatment of functional (idiopathic) hyperprolactinemia in women of reproductive age from the perspective of evidence-based herbal medicine]. *Zdorove zhenshchiny*. 2014; 9: 134-6. [Russian]
7. Szosland K, Pawlowicz P, Lewiński A. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015; 36(1): 53-8.
8. Unuade D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25(6): 861-73. PMID: 22115162. doi: 10.1016/j.beem.2011.08.001
9. Kushnir SP, Strigunova IB, Krutikova MS. Patogeneticheskaya rol i korrektsiya giperprolaktinemii u bolnykh s pechenochnym gidrotoraksom [Pathogenetic role and correction of hyperprolactinemia in patients with hepatic hydrothorax]. *Tavrish med-biol vestn*. 2017; 4(20): 74-6. [Russian]
10. Kazama T, Yasuda K, Kimura H. Infertility due to hyperprolactinemia in empty sella: a case report. *Hinyokika Kyo*. 2019 Feb; 65(2): 55-9.
11. Zaks L. Statisticheskoe otsenivanie [Statistical Evaluation]. M: Statistika; 1976. 598 p. [Russian]
12. Platonov AE. Statisticheskii analiz v meditsine i biologii: zadachi, terminologiya, logika, kompyuternye metody [Statistical analysis in medicine and biology: tasks, terminology, logic, computer methods]. M: RAMN; 2000. 52 p. [Russian]

УДК 618.177: [616.154: 577.175.64] - 085

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

**Авраменко Н. В., Гридина И. О.,
Никифоров А. А., Разыграева Н. А.**

Резюме. Синдром гиперпролактинемии остается междисциплинарной проблемой и является актуальным вопросом по настоящее время. Гиперпролактинемия занимает второе место в структуре эндокринного бесплодия и невынашивания беременности. В современном ритме жизни состояние хронического стресса провоцирует изменение компенсаторной функции пролактина в патологическую. Кортизол повышает андрогены и вызывает депрессию уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона, что в дальнейшем проявляется в уменьшении синтеза эстрадиола и прогестерона, уменьшается чувствительность ткани яичников к гонадотропин рилизинг гормону. Пролактин – как секундная стрелка часов, мгновенно реагирует на стресс и запускает целый механизм влияния на репродуктивную систему. По данным исследований известно, что женщины, которые ведут активный образ жизни и работают на ответственной работе имеют большую вероятность возникновения гиперпролактинемии. Которая, в свою очередь, часто приводит от изменений в молочной железе, нарушений менструального цикла до бесплодия и невынашивания.

На сегодня препаратом выбора в лечении гиперпролактинемии являются препараты агонистов дофаминовых рецепторов, а именно - карбегалин. Доказана эффективность и безопасность использования этих препаратов. В то же время в литературе недостаточно данных о продолжительности сохранения клинико-лабораторного эффекта после терапии агонистами дофаминовых рецепторов. С целью проанализировать эффективность комплексной и монотерапии, отследить длительность удержания уровня пролактина в пределах референтных значений через 1 и 3 месяца лечения было обследовано 75 женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием. Женщины были разделены на три группы: в первой группе использовался карбегалин с плазмаферезом, во второй – карбегалин с озонотерапией, а в третьей – только медикаментозная терапия.

Установлено, что комплексное применение немедикаментозных методов лечения влияет на сохранение уровня пролактина в пределах референтных значений более длительный промежуток времени, о чем свидетельствуют результаты анализов сыворотки крови. Это значительно повышает процент положительного прогноза в качестве беременности у пациенток с функциональной гиперпролактинемией.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, бесплодие.

UDC 618.177: [616.154: 577.175.64] - 085

Applying Complex Therapy at Treatment of Hyperprolactinemia

Avramenko N. V., Gridina I. B., Nikiforov O. A., Razygraeva M. O.

Abstract. Hyperprolactinemia is due to a major problem and current nutrition at the current hour. The loan is different from the endocrine-free structure and the miscarriage. At the current rhythm of life, the chronical stress provokes the compensatory function of prolactin for pathology. Cortisol raises androgens and reduces Luteinizing

and Follicle-stimulating hormones, which should be manifested in the decreased synthesis of estradiol and progesterone, changes in the sensitivity of the tissue to the growth of hormone-releasing hormone. Prolactin instantly responds to stress and triggers a whole mechanism of influence on the reproductive system.

According to the research, the women who lead active lifestyle and work in responsible jobs have a greater likelihood of hyperprolactinemia. This often leads to problems ranging from changes in the mammary gland, menstrual irregularities to infertility and miscarriage. The difficulty in diagnosing hyperprolactinemia is primarily because it usually occurs when clinical symptoms appear.

Today, the drug of choice in the treatment of hyperprolactinemia is dopamine receptor agonist drugs, named cabergoline. The effectiveness and safety of using these drugs was proved. At the same time, there is insufficient data in the literature about the duration of the preservation of clinical and laboratory effects after treatment with dopamine receptor agonists.

Material and methods. We examined 75 women of reproductive age who became infertile in order to analyze the effectiveness of complex and monotherapy, and to track the duration of prolactin levels within the reference values after 1 and 3 months of treatment. Women were divided into three groups: the first group, where cabergoline with plasmapheresis was used, the second group patients used cabergoline with ozone therapy, and the third group patients had only drug therapy.

Results and discussion. Discrete plasmapheresis was carried out in the first phase of the cycle every other day. Ozone therapy was carried out in the form of intravenous drip infusions of ozonized physiological saline.

After 3 months, prolactin levels were re-analyzed and it was reliably determined that group 1 and 2 had a lower prolactin concentration than group treated with drug therapy alone. Namely, in group 1 women prolactin remained decreased by 66.1 % ($p < 0.05$), compared with the initial level, and in the second group it was by 62.92 % ($p < 0.05$), in group 3 it was by 36.98 % ($p < 0.05$). Comparing the results of the 1st and 3rd months of treatment, groups 1 and 2 maintained a more stable level of lactotrophic hormone than those in group 3. All the above indicate a greater efficacy of complex therapy and a prolonged effect, which may increase the percentage of positive prognosis after treatment, namely to increase the rate of pregnancy in such patients, which is in line with the current literature.

Conclusion. The study showed that the integrated use of non-drug treatment methods affected the preservation of prolactin levels within the reference values for a longer time, as evidenced by the results of blood serum analysis. This significantly increases the positive prognosis of pregnancy quality in patients with functional hyperprolactinemia.

Keywords: prolactin, hyperprolactinemia, infertility.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 01.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування