

© О. К. Погодин, Т. А. Власова,
Е. Г. Гуменюк

Петрозаводский государственный
университет

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ ПРИ БЕСПЛОДИИ У ЖЕНЩИН

УДК: 618.177-07-08

■ В работе представлены результаты лечения 132 бесплодных женщин с функциональной гиперпролактинемией. В зависимости от активности пролактина в сыворотке крови им проводилось лечение циклодином или бромокриптином. При активности пролактина менее 900 мМЕ/мл наиболее эффективна терапия циклодином. У данной группы больных бромокриптин может приводить к резкому снижению уровня гормона. При активности пролактина более 900 мМЕ/л необходима терапия бромокриптином в дозе 2,5 мг/сутки.

■ **Ключевые слова:** функциональная гиперпролактинемия; бесплодие; лечение; бромокриптин; циклодин.

Гиперпролактинемия — состояние, характеризующееся повышением активности пролактина (ПРЛ) в плазме крови более 550 мМЕ/л (25 нг/мл). ПРЛ не относят к гормонам, которые напрямую участвуют в регуляции процессов овуляции. Увеличение его активности можно расценивать в качестве биохимического маркера неблагополучия гипоталамо-гипофизарной системы. Гиперпролактинемия может возникать первично и выступать самостоятельной формой заболевания либо формироваться вторично, как следствие эндокринных нарушений, гинекологических и соматических заболеваний. Частота выявления гиперпролактинемии при женском бесплодии составляет 19–40% [1, 3, 4, 9].

Регуляция секреции ПРЛ находится под сложным нейро-эндокринным контролем, в котором участвуют нейромедиаторы, биологические активные пептиды и гормоны периферических эндокринных желез. В противовес гонадотропинам, секреция которых стимулируется гонадотропным гормоном гипоталамуса (ГнРГ), выработка ПРЛ тормозится ПРЛ-ингибирующими факторами — в первую очередь дофамином. Дофамин секретируется в нейронах гипоталамуса и через систему портальных сосудов поступает в гипофиз, связывается с дофаминовыми D₂-рецепторами лактотрофов, что в конечном итоге приводит к уменьшению синтеза и секреции ПРЛ. Дофамин — важнейший, но не единственный ингибитор образования ПРЛ. К числу ПРЛ-ингибирующих факторов относят также γ -аминомасляную кислоту (ГАМК), гастрин, гастрин-рилизинг-пептид, гистидил-пролин-дикетопиперазин, соматостатин, гонадотропинсвязывающий белок [1, 3, 6].

ПРЛ — единственный из тропных гормонов, характеризующийся выраженными колебаниями секреции в течение суток. Увеличение активности гормона происходит через 60–90 мин после засыпания и не зависит от времени суток и фазы сна. После пробуждения в течение первого часа активность ПРЛ в плазме крови возвращается к исходным значениям. Наименьший уровень гормона в крови определяют с 8 до 11 ч утра, тогда как во второй половине дня его содержание в крови имеет тенденцию к возрастанию. Истинное биологическое значение циркадианного ритма секреции ПРЛ остается неясным. Кроме того, в литературе описаны также сезонные и годовые ритмы колебания секреции ПРЛ [1, 2, 6, 9].

Выделяют три основные разновидности гиперпролактинемии: физиологическую, фармакологическую и патологическую. Причины патологической гиперпролактинемии многообразны. Она может быть первичной (вследствие патологии гипоталамуса и гипофиза) и вторичной (на фоне заболеваний других органов). Отдельно выделяют так называемую функциональную, или идиопатическую гиперпролактинемию [1, 3, 6].

Функциональная гиперпролактинемия характеризуется увеличением секреции ПРЛ при неясной причине этого состо-

яния. Данный диагноз в качестве самостоятельного заболевания устанавливают только после исключения всех известных причин гиперпродукции ПРЛ. Этиология заболевания остается неясной. Предполагают, что в ее основе лежат нарушения нейромедиаторного контроля продукции гормона на уровне гипоталамуса [3, 4, 9]. Частота идиопатической гиперпролактинемии у женщин с бесплодием составляет 12–45% [3, 4, 7, 9]. Вариабельность показателей зависит от точности диагностики, которая, в свою очередь, определяется спектром клиничко-лабораторных и рентгенологических методов обследования. Возможно, в дальнейшем проведение фундаментальных исследований, посвященных изучению механизмов синтеза, секреции ПРЛ и его биологических эффектов, а также совершенствование методов диагностики поставят под сомнение существование такой формы заболевания, как идиопатическая гиперпролактинемия [3].

Основные клинические проявления гиперпролактинемии неопухолевого генеза — нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (~62%) на фоне ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), регулярный ритм менструаций (~38%) при наличии полноценной или неполноценной лютеиновой фазы цикла, галакторея (~30–78%). Активность ПРЛ в плазме крови не превышает 3000 мМЕ/л, и почти у каждой второй больной, особенно при регулярном ритме менструаций, нарушение его секреции имеет транзиторный характер. Преобладает первичное бесплодие. Ведущее место в структуре причин бесплодия при функциональной гиперпролактинемии и олигоменорее занимают больные с СПКЯ (~80% случаев). При этом у каждой второй женщины с СПКЯ выявляются изменения эндометрия [1, 2, 3, 9].

Интерес представляет группа больных с бесплодием, функциональной гиперпролактинемией и регулярным ритмом менструаций. Назначение им, казалось бы, патогенетически обоснованной терапии агонистами дофамина приводит к восстановлению репродуктивной функции не более чем в 20% случаев. При эндоскопическом обследовании этих женщин выявлена различная гинекологическая патология — наружный генитальный эндометриоз, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, доброкачественные опухоли матки и яичников. При этом лабильная секреция ПРЛ имеет вторичный (симптоматический) характер и обусловлена влиянием синдрома хронической тазовой боли, например при эндометриозе, на ЦНС. Подтверждением этого служит нормализация активности ПРЛ у подавляющего большинства больных после лечения выявленно-

го заболевания без назначения агонистов дофамина [3, 6, 9].

Скрининговое исследование активности ПРЛ в плазме крови у женщин с бесплодием — ключевой этап дифференциальной диагностики причин нарушения репродуктивной функции. ПРЛ выступает гормоном адаптации и универсальным маркером различных нарушений в репродуктивной системе. Проведение комплексного клиничко-лабораторного обследования с использованием лучевых и фармакологических методов диагностики позволяет выявить первичные нарушения гипоталамо-гипофизарной области, в структуре которых у женщин репродуктивного возраста ведущее место занимают пролактиномы гипофиза. Диагноз функциональной гиперпролактинемии устанавливают после исключения всех остальных причин нарушения секреции ПРЛ [3, 4, 6].

Поломка функции репродуктивной системы на фоне гиперпролактинемии может происходить на различных уровнях. Это нарушение ритма выделения ГнРГ, что соответственно изменяет выделение ФСГ и ЛГ; торможение гонадотропинзависимого синтеза стероидов; снижение чувствительности яичников к экзогенным гонадотропинам и секреции прогестерона желтым телом; повышение активности β -клеток поджелудочной железы и возникновение инсулинорезистентности; снижение синтеза ГСПС в печени, что приводит к повышению уровня биологически активного тестостерона и повышение синтеза андрогенов в надпочечниках. Все эти изменения при гиперпролактинемии обосновывают необходимость коррекции активности пролактина [1, 3, 4, 6, 9].

Широкое внедрение в клиническую практику препаратов агонистов дофамина практически решило проблему терапии гиперпролактинемических состояний. Действие всех агонистов дофамина основано на их способности связываться с D_2 -рецепторами лактотрофов и тормозить синтез и секрецию ПРЛ. Используемые в клинической практике дофаминергические препараты обладают различным сродством к определенным типам рецепторов, чем и объясняют их индивидуальное воздействие на эндокринную, центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, а также различия в частоте и выраженности побочных эффектов [1, 2, 3, 5, 8].

Агонисты дофамина (дофаминомиметики), применяемые в России.

1. Производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые):

бромокриптин (таблетки 2,5–10 мг) или абергин (таблетки 4 мг), достинекс (таблетки по 0,5 мг).

Таблица 1

Характеристика групп больных в зависимости от активности пролактина и методов лечения

№ гр	N	Средний возраст	Активность пролактина	Препарат-доза	Длительность лечения
1	7	25,83±1,72	> 900 мМЕ/л	Циклодинон (агнукастон)	3 месяца
2	53	25,83±1,72	> 900 мМЕ/л	Бромокриптин 2,5 мг/сут	1 месяц
3	51	25,91±2,02	< 900 мМЕ/л	Циклодинон (агнукастон)	3 месяца
4	21	25,5±1,90	< 900 мМЕ/л	Бромокриптин 1,25 мг/сут	1 месяц

Таблица 2

Активность пролактина до и после лечения

№ группы препарат	n	Активность пролактина, мМЕ/л		p
		До лечения	После лечения	
1 гр Агнукастон	7	1305,51±237,83	856,36±157,90	p<0,05
2 гр Бромокриптин	53	1404,46±290,66	280,70±141,47	p<0,005
3 гр Агнукастон	51	775,37±93,79	381,55±95,99	p<0,01
4 гр Бромокриптин	21	831,74±81,01	101,18±80,67	p<0,001

2. Трициклические бензогуанолины (неэрголиновые) — норпролак (таблетки 0,075 и 0,15 мг).
3. Растительный препарат циклодинон (агнукастон), содержащий спиртовой экстракт, или таблетированная форма лекарственного растения *Agnus castus* («Бионорика АГ», Германия).

При приеме синтетических аналогов алкалоида спорыньи — парлодел, бромокриптин, бромэргон ~ у 20% пациенток отмечаются выраженные побочные эффекты — тошнота, рвота, головокружение, заложенность носа.

Достинекс и норпролак в основном применяются для лечения микро- и макропролактином. Недостаточное количество данных о безопасности этих препаратов с целью индукции беременности не позволяет их считать препаратами выбора для лечения бесплодия на фоне функциональной гиперпролактинемии. Хотя, безусловно, побочных эффектов у них значительно меньше, чем у бромокриптина и подобных ему препаратов [3, 4, 6].

Цель исследования

Оценить эффективность препарата циклодинон (агнукастон) при лечении бесплодных женщин в зависимости от активности пролактина в сыворотке крови.

Материал и методы исследования

У женщин, обратившихся по поводу бесплодия в РЦПСИР г. Петрозаводска в 1992 году, повышение активности пролактина выявлено у 23,8% пациенток, в 2003 году данный показатель достиг 39,3%, а в 2005 году достиг 41,7% при двукратном определении уровня пролактина.

Обследовано 132 бесплодные женщины с гиперпролактинемией. В зависимости от ак-

тивности пролактина в сыворотке крови и методах лечения они были разбиты на 4 группы (табл. 1). Из исследования были исключены пациентки с опухолевым и лекарственным генезом гиперпролактинемии.

Терапию гиперпролактинемии проводили препаратами: циклодинон (агнукастон) внутрь по 1 таблетке или 40 капель раствора утром в течение 3 месяцев; бромокриптин внутрь по 1,25 или 2,5 мг вечером в течение 1 месяца.

У 3 обследованных женщин (3,9%) отмечалась вторичная аменорея, у 14 (18,2%) — опсоменорея, а у остальных 60 (77,9%) пациенток менструальный цикл не был нарушен. При обследовании больных (измерение базальной температуры и контроль фолликулогенеза при ультразвуковом исследовании) у 32 (41,5%) диагностированы гиполютеиновые циклы и у 28 (36,4%) — ановуляция. Уровень пролактина колебался от 550 до 2680 мМЕ/мл. Пролактин менее 1000 мМЕ/мл выявлен у 31 (40,3%) женщины.

Активность пролактина определяли на 8-й день менструального цикла методом иммуноферментного анализа на анализаторе Sunrise (TECAN Austria GmbH) с использованием наборов Bioforce, Бельгия.

Полученные результаты и их обсуждение

Эффективность терапии представлена в таблицах 2 и 3.

Монопрепарат из экстракта плодов *Vitex agnus castus* циклодинон (агнукастон) обладает пролактинингибирующим действием. Допаминэргическая активность данного препарата доказана во многих клиничко-экспериментальных исследованиях. При этом он не снижает базальный уровень пролактина. В случаях латентной

Таблица 3

Сравнение активности пролактина после лечения с контролем

№ группы препарат	n	Активность пролактина мМЕ/л		p
		После лечения	Контроль	
1гр Агнукастон	7	856,36±157,90	350,1±149,2	p<0,05
2гр Бромокриптин	33	280,70±141,47	350,1±149,2	
3гр Агнукастон	51	381,55±95,99	350,1±149,2	
4гр Бромокриптин	21	101,18±80,67	350,1±149,2	

гиперпролактинемии наблюдается некоторое снижение или по меньшей мере тенденция к снижению активности пролактина и улучшение клинической картины. В связи с этим препараты из экстрактов плодов *Vitex agnus castus* в гинекологической практике применяются при нарушениях менструального цикла, недостаточности желтого тела, предменструальном синдроме, циклической масталгии и фиброзно-кистозной мастопатии [5, 7, 8].

Данный препарат наиболее эффективен у больных с активностью пролактина менее 900 мМЕ/мл. Во время терапии циклодином отсутствуют побочные эффекты, которые возникают при применении первого поколения производных алкалоидов спорыньи. У части пациенток с умеренной или транзиторной гиперпролактинемией (активность гормона < 900 мМЕ/л) на фоне терапии бромокриптином в минимальной дозе 1,25 мг/сут возникает резкое снижение пролактина, что затрудняет подбор поддерживающей дозы препарата. При активности пролактина более 900 мМЕ/л необходима терапия бромокриптином в дозе 2,5 мг/сут.

Генез функциональной гиперпролактинемии не всегда ясен. Отмена пролактинингибирующих препаратов после нормализации активности гормона часто приводит вновь к его повышению. Терапию данной патологии при бесплодии необходимо проводить до наступления беременности. Фитопрепарат агнукастон (циклодин) с успехом может использоваться как поддерживающая терапия после нормализации активности пролактина другими препаратами в связи с тем, что он не уменьшает его нормальную базальную активность.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат циклодин (агнукастон) обладает пролактинингибирующим действием, которое проявляется у больных, имеющих уровень пролактина менее 900 мМЕ/мл. При более высоком содержании пролактина показана терапия агонистами дофамина.

Литература

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Персистирующая галакторея-аменорея. — М.: Медицина, 1985. — 256 с.
2. Иловайская И. А., Марова Е. И. Биология пролактина // Акушерство и гинекология. — 2000. — №6. — С. 3–6.
3. Корнеева И. Е. Гиперпролактинемия в клинике бесплодия // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / ред. В. И. Кулаков. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 182–214.
4. Овсянникова Т. В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии // Гинекология. — 2004. — №6. — С. 121–123.
5. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem agnus castus-haltigen arzneimittel. Ergebnisse einer randomisierten, plazebokontrollierten doppelblind-studie / Wuttke W. [et al.] // Geb. Fra. — 1997. — Bd. 57. — S. 569–574.
6. Diagnosis and management of hyperprolactinemia / Serri O. [at al.] // CMAJ. — 2003. — Vol. 169. — P. 575–581.
7. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of gyperprolactinemia and mastalgia / Kilicdag E. B. [at al.] // International Journal of Gynecology and Obstetrics. — 2004. — Vol. 85. — P. 292–293.
8. Gorow C. Klinischer kenntnisstand von agni casti fructus. Klinisch-pharmakologische untersuchugen und wirksamkeitsbelege // Z. Phytother. — 1999. — Bd. 20. — S. 159–168.
9. Orija B., Faiman C. Mypatient has elevated prolactin and infertility, but normal periods and a negative pituitary study. What should i do? // Cleveland Clinic J. Medicine. — 2004. — Vol. 71. — P. 457–459.

Статья представлена М. А. Тарасовой,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

RATIONAL APPROACH TO THE MANAGEMENT OF FUNCTIONAL HYPERPROLACTINEMIA AT WOMEN'S INFERTILITY

Pogodin O. K., Vlasova T. A., Gumenjuk E. G.

■ **Summary:** The paper presents the results of treatment of 132 infertile women with functional hyperprolactinemia. Depending

on the activity of blood serum prolactin, they were started either on Cyclodynon or on Bromocriptin. When the activity of prolactin is less than 900 mMU/liter, Cyclodionon management turns to be more efficient. In this group of patients, Bromocriptin management might result into sharp decrease of the hormone level. When the activity

of prolactin is more than 900 mMU/liter, the patients should be managed on Bromocriptin with the daily dosage of 2,5 mg.

■ **Key words:** functional hyperprolactinemia; infertility; management; Bromocriptin; Cyclodynon.

■ **Адреса авторов для переписки**

Погодин Олег Константинович — д. м. н., профессор, руководитель отделения.

Петрозаводский государственный университет, медицинский факультет.
185640 Карелия, г. Петрозаводск, Ленина 33.

E-mail: pogodin@karelia.ru

Власова Татьяна Александровна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии.

Петрозаводский государственный университет, медицинский факультет.
185640 Карелия, г. Петрозаводск, Ленина 33.

E-mail: pogodin@karelia.ru

Гуменюк Елена Гergieвна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии.

Петрозаводский государственный университет, медицинский факультет.
185640 Карелия, г. Петрозаводск, Ленина 33.

E-mail: pogodin@karelia.ru

Pogodin Oleg Konstantinovich — Associate Professor, M.D., PhD.

Petrozavodsk State University, Medical Department.

Karelia, Russian Federation, Lenina St. 33, Petrozavodsk, 185640

E-mail: pogodin@karelia.ru

Vlasova Tatiana Aleksandrovna — Associate Professor, M.D., PhD.

Petrozavodsk State University, Medical Department.

Karelia, Russian Federation, Lenina St. 33, Petrozavodsk, 185640

E-mail: pogodin@karelia.ru

Gumenyuk Elena Gergieвна — Professor, M.D., PhD.

Petrozavodsk State University, Medical Department.

Karelia, Russian Federation, Lenina St. 33, Petrozavodsk, 185640

E-mail: pogodin@karelia.ru