

Т. О. Єрмоленко, Н. М. Рожковська, О. Г. Андріївський

## ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЧНИЙ ГІПОГОНАДИЗМ: ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ І ТАКТИКА ВЕДЕННЯ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 618.73:618.3-008.6

DOI 10.54229/2226-2008-2021-6-5

Т. О. Єрмоленко, Н. М. Рожковська, О. Г. Андріївський

### ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЧНИЙ ГІПОГОНАДИЗМ: ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ І ТАКТИКА ВЕДЕННЯ

*Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна*

У статті наведено результати визначення типів сироваткового профілю гонадотропних гормонів (ГГ) і ефективності лікування порушень менструальної та репродуктивної функцій, що зумовлені гіперпролактинемією (ГПРЛ), залежно від характеру взаємовідношень ГГ. Виявлення чотирьох типів секреції ГГ при ГПРЛ свідчить про наявність різних патогенетичних особливостей даної патології, що необхідно враховувати при призначенні персоналізованої терапії під час відновлення функції яєчників і фертильності, своєчасно застосовувати допоміжні репродуктивні технології.

**Ключові слова:** гіперпролактинемія, гіпогонадізм, патогенетичні особливості, прогнозування, терапія.

UDC 618.73:618.3-008.6

DOI 10.54229/2226-2008-2021-6-5

T. O. Yermolenko, N. M. Rozhkovska, O. G. Andriyivskyy

### HYPERPROLACTINEMIC HIPOGONADISM: TREATMENT EFFECTIVENESS PREDICTION AND MANAGEMENT

*Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine*

Hyperprolactinemia syndrome (HPRL) is one of the most common neuroendocrine diseases, leading to the development of hypogonadism in young women. The aim of the study was to study the effectiveness of treatment of menstrual and reproductive disorders caused by hyperprolactinemia, depending on the nature of the relationship of gonadotropic hormones.

**Materials and methods.** 98 women of reproductive age were monitored, of which 78 — with functional HPRL and 20 healthy women. Clinical-anamnestic, enzyme-linked immunosorbent, instrumental (perimetry, computed tomography), functional, statistical research methods were used. The effectiveness of therapy for menstrual and reproductive disorders caused by HPRL, depending on the nature of the relationship of gonadotropic hormones (GH).

**Results.** In patients of reproductive age with HPRL there are four types of GH secretion: the first — LH and FSH levels are reduced; the second — the level of LH is increased and FSH is reduced; third — the level of LH is reduced and FSH is increased; the fourth type — LH and FSH levels are both elevated. As a result of the treatment, ovarian function was restored in the first type of GH secretion in 83.6% of patients, in the second type — in 66.7% of patients, in the third — in 37.5%. In the group of women with HPRL and high levels of GH normalization of the menstrual cycle and restoration of reproductive function did not occur.

**Conclusions.** Detection of four types of GH secretion in HPRL indicates the presence of different pathogenetic features of this pathology, which must be taken into account when prescribing personalized therapy to restore ovarian function and fertility, timely use of assisted reproductive technologies.

**Key words:** hyperprolactinemia, hypogonadism, pathogenetic features, prognosis, therapy.

Гіперпролактинемія (ГПРЛ) — це стан організму, що характеризується підвищенням вмісту гормону пролактину (ПРЛ) в крові. Трапляється ГПРЛ у вигляді фізіологічної

(у період вагітності та лактації) і патологічної форм. Синдром ГПРЛ — одне з найбільш поширених нейроендокринних захворювань, яке призводить до розвитку гіпо-

гонадізму у молодих жінок [1–4].

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, одним з перших гормональних досліджень, проведеним у жінки з порушенням репродуктивної функції (після



виключення чоловічого фактора безпліддя), має бути визначення сироваткової концентрації ПРЛ [2, 3, 5].

Пролактин — це поліпептидний гормон, який секретується переважно лактотрофними клітинами передньої частки гіпофіза, що розташовуються в його задньолатеральній ділянці; має молекулярну масу 23 кДа, містить 199 амінокислотних залишків. Цей гормон бере участь у понад 80 біологічних процесах в організмі, що значно більше, ніж функції всіх разом узятих інших гіпофізарних гормонів. Ідентифікований ПРЛ як окремий гормон людини тільки в 1970 р. [1, 3, 6].

Гіперпролактинемічний стан супроводжується недостатністю лютеїнової фази (НЛФ) з подальшою стійкою ановуляцією, олігоменореєю, аменореєю, галактореєю, себореєю, гірсутним синдромом, вірилізацією, зниженням лібідо і низкою метаболічних порушень. Так, порушення менструального циклу (оліго-, аменорея) спостерігаються у 80 % хворих з ГПРЛ, безпліддя — у 70 %, галакторея — у 78 % випадків. При збереженому регулярному менструальному циклі, як правило, відзначається ановуляція або НЛФ. Також ГПРЛ діагностується у 15–47 % жінок з вторинною аменореєю або олігоменореєю, у 30–70 % жінок — з безпліддям [1, 3, 4, 7].

Гіпогонадізм розвивається внаслідок інгібуючого впливу високого рівня ПРЛ на викид гіпоталамусом гонадотропін-рилізінг гормону і призводить до порушення секреції гонадотропних гормонів (ГГ) гіпофізом. Гіперпролактинемія безпосередньо впливає на яєчники, конкурентно зв'язуючись із рецепторами ГГ на рівні яєчників, гальмує вплив ГГ на стероїдогенез і знижує чутливість

яєчників до екзогенних і ендогенних ГГ, інгібує синтез естрогенів і прогестерону [3, 4, 6, 8]. Однак порушення репродуктивної функції — не єдиний прояв ГПРЛ [1, 9]. Гіпоестрогенія при ГПРЛ відіграє роль пускового чинника в розвитку комплексу взаємопов'язаних метаболічних порушень. Пролактин бере участь у регуляції активності ферментів і транспортних факторів у жировій тканині, є модулятором будови і маси тіла, тому розвиток ожиріння часто асоційований саме з високим рівнем ПРЛ. Гіперпролактинемія підвищує активність  $\beta$ -клітин підшлункової залози, призводить до зниження толерантності до глюкози і розвитку інсулінорезистентності [4, 7, 10, 11].

У деяких дослідженнях показано, що у жінок перехід від сприятливих до несприятливих метаболічних процесів пов'язаний не з віком, а саме зі згасанням функції яєчників [1, 4, 9]. Це дозволяє вважати гіпофункцію яєчників унікальним «жіночим» фактором ризику захворювань кісткової та серцево-судинної систем.

Лікування при ГПРЛ має бути спрямоване на нормалізацію рівня ПРЛ і менструального циклу, відновлення фертильності, уповільнення росту аденоми, усунення психовегетативних, ендокринно-обмінних і емоційно-особистісних порушень. Найбільш доцільним підходом при ГПРЛ є медикаментозна терапія з призначенням ПРЛ-інгібуючих лікарських засобів, зокрема препаратів групи агоністів дофаміну [3, 5, 12–14].

**Мета роботи:** вивчити ефективність лікування порушень менструальної та репродуктивної функцій, зумовлених гіперпролактинемією, залежно

від характеру взаємовідношень гонадотропних гормонів.

### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебувало 98 жінок репродуктивного віку (середній вік —  $(29,5 \pm 1,7)$  року), з яких 78 осіб основної групи — із функціональною ГПРЛ і 20 здорових жінок (контрольна група). З урахуванням мети роботи на першому етапі дослідження вивчали прояви гіпофункції яєчників (клінічні, гормональні). На другому етапі досліджували ефективність терапії порушень менструальної та репродуктивної функцій, зумовлених ГПРЛ, залежно від характеру взаємовідношень ГГ. Проводили анкетування, клінічне обстеження, оцінку функції яєчників за допомогою тестів функціональної діагностики. Визначали в сироватці крові рівні ПРЛ, фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), тиреотропного (ТТГ), естрадіолу (E2) на імуоферментному аналізаторі Humanreader Plus за допомогою діагностичних наборів фірми Human (Німеччина). Вивчали поля зору за допомогою периметрії. Дослідження гіпофіза (турецьке сідло) проводили на комп'ютерному томографі (Siemens SOMATOM HiQ, Німеччина). Для лікування ГПРЛ використовували препарат каберголін, який пригнічує секрецію ПРЛ і не впливає на рівень інших гіпофізарних гормонів. За неефективності лікування для відновлення менструальної функції призначали препарати замісної гормональної терапії (ЗГТ). Статистична обробка даних виконана на індивідуальному комп'ютері за допомогою електронних таблиць "Microsoft Excel". Усі отримані дані



оброблені методом варіаційної статистики, використовували критерій Вілкоксона.

### Результати дослідження та їх обговорення

Порушення менструального циклу виявлено у 79,5 % пацієнток, безпліддя — у 94,9 %, галакторею — у 35,9 %, зниження лібідо — у 94,9 %, головний біль — у 61,5 %. Порушення менструальної функції було представлено аменореєю у 44,9 % жінок і олігоменореєю — у 34,6 %. На первинне безпліддя страждали 41,0 % пацієнток, на вторинне — 53,5 %. При обстеженні за тестами функціональної діагностики у 53,8 % пацієнток симптом «зіниці» був негативним, базальна температура — монофазною.

На тлі клінічних проявів естрогендефіциту в жінок основної групи з аменореєю й олігоменореєю був виявлений підвищений рівень ПРЛ —  $(48,5 \pm 2,7)$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), тимчасом як у контрольній групі він дорівнював  $(12,6 \pm 2,3)$  нг/мл. Офтальмологічне обстеження не виявило дефектів полів зору, проведена комп'ютерна томографія не показала наявності органічної патології гіпофіза у жінок з ГПРЛ. Рівень ТТГ у всіх жінок був у межах референтної норми.

У результаті проведеного поглибленого гормонального обстеження пацієнток з ГПРЛ виділено чотири типи секреції ГГ: перший — рівні ЛГ  $(1,30 \pm 0,39)$  МО/л;  $p < 0,05$ ) і ФСГ  $(2,50 \pm 0,47)$  МО/л;  $p < 0,05$ ) знижені; другий — рівень ЛГ  $(12,7 \pm 1,1)$  МО/л;  $p < 0,05$ ) підвищений, а ФСГ  $(2,3 \pm 0,5)$  МО/л;  $p < 0,05$ ) нижче базального рівня; третій — рівень ЛГ  $(1,2 \pm 0,7)$  МО/л;  $p < 0,05$ ) знижений, а ФСГ  $(18,4 \pm 4,6)$  МО/л;  $p < 0,05$ ) підвищений; четвертий тип — рівні ЛГ  $(19,96 \pm 5,77)$  МО/л;

$p < 0,05$ ) і ФСГ  $(25,1 \pm 3,1)$  МО/л;  $p < 0,05$ ) підвищені. У контрольній групі в усіх жінок був регулярний ритм менструацій, вміст у крові ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, Е2 відповідав фізіологічній нормі вікового періоду.

Унаслідок проведеного лікування відновлення функції яєчників в основній групі досягли при першому типі секреції ГГ 83,6 % пацієнток, при другому типі — 66,7 %, при третьому — 37,5 %. У групі жінок з ГПРЛ і підвищеним вмістом ГГ нормалізації менструального циклу і відновлення репродуктивної функції не відбулося.

Відсутність самостійних менструацій на тлі лікування при нормальному рівні ПРЛ, підвищеному рівні ГГ стало показанням для додаткового призначення препаратів ЗГТ, що містять натуральні естрогени, з метою профілактики метаболічних порушень.

Проведення комплексної терапії (каберголін, ЗГТ) забезпечувало ритмічність менструальноподібних реакцій, поліпшення самопочуття пацієнток, сприяло профілактиці метаболічних порушень, захворювань кісткової та серцево-судинної систем. Жінки з ГПРЛ і підвищеним рівнем ГГ, які зацікавлені у вагітності, вже на етапі діагностики були поінформовані про сучасні допоміжні репродуктивні технології.

Таким чином, виявлення чотирьох типів секреції ГГ при ГПРЛ свідчить про наявність різних патогенетичних особливостей даної патології, що необхідно враховувати при персоналізованому призначенні ЗГТ-терапії, в аналізі й оцінці ефективності терапії з метою відновлення функції яєчників, фертильності та своєчасно використовувати допоміжні репродуктивні технології.

### Висновки

Ефективність лікування гіпофункції яєчників при гіперпролактинемії залежить від патогенетичних особливостей захворювання. Урахування рівня секреції та характеру взаємовідношень гонадотропних гормонів при гіперпролактинемії дає змогу прогнозувати відновлення менструальної та репродуктивної функцій під впливом патогенетичної терапії, своєчасно спрямовувати жінок на лікування із застосуванням сучасних допоміжних репродуктивних технологій, а також своєчасно призначати замісну гормональну терапію для профілактики розвитку метаболічних порушень.

**Перспективи подальших наукових досліджень.** Отримані результати свідчать про перспективність подальшого дослідження ефективності персоналізованих, патогенетично обґрунтованих підходів при лікуванні гіперпролактинемічного гіпогонадізму.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Ключові слова:** гіперпролактинемія, гіпогонадізм, патогенетичні особливості, прогнозування, терапія.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Пирогова В. І., Вереснюк Н. С., Шурпяк С. О. Синдром гіперпролактинемії в амбулаторній практиці акушера-гінеколога. *Здоров'я жінки*. 2017. № 125 (9). С. 10–16.
2. Рыкова О. В. Гиперпролактинемия: оптимальный алгоритм лабораторной диагностики. *Здоровье женщины*. 2016. № 3 (109). С. 126–128.
3. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією / Тронько М. Д. та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 4 (10). С. 8–18.
4. Hyperprolactinaemia — a problem in patients from the reproductive period to the menopause / S. Patubaska,



A. Adamiak-Godlewska, I. Winkler et al. *Prz Menopauzalny*. 2017. № 16. C. 1–7. DOI: 10.5114/pm.2017.67364.

5. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed, F. F. Casanueva, A. R. Hoffman et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. № 96 (2). P. 273–88.

6. Capozzi A., Scambia G., Pontecorvi A., Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Jul. № 31 (7). P. 506–10. DOI: 10.3109/09513590.2015.1017810. Epub 2015 Jul 6.

7. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review / M. Matalliotakis, I. Koliarakis, C. Matalliotaki et al. *Acta Biomed.* 2019. № 90 (1). P. 149–157. DOI: 10.23750/abm.v90i1.8142.

8. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia / L. Vilar, C. F. Vilar, R. Lyra, M. D. C. Freitas. *Neuroendocrinology.* 2019. № 109 (1). P. 7–19. DOI: 10.1159/000499694. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30889571

9. Macotela Y., Triebel J., Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2020. № 31 (4). P. 276–286. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.004>

10. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia / J. F. S. Pereira-Lima, C. G. S. Leães, F. M. F. Neto et al. *Res J Endocrinol Metab.* 2013. № 1 (1). P. 2. <https://doi.org/10.7243/2053-3640-1-2>.

11. Мельниченко Г. А., Дзеранова Л. К., Пигарова Е. А. Национальный опрос по лечению гиперпролактинемии в условиях реальной клинической практики. *Ожирение и метаболизм.* 2016. № 13 (2). С. 14–19.

12. Salvatori R. Dopamine agonist withdrawal in hyperprolactinemia: when and how. *Endocrine.* 2018. № 59 (1). P. 4–6. DOI: 10.1007/s12020-017-1469-0

13. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis / M. Y. Xia, X. H. Lou, S. J. Lin, Z. B. Wu. *Endocrine.* 2018. № 59 (1). P. 50–61. DOI: 10.1007/s12020-017-1444-9

14. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis / A. T. Wang, R. J. Mullan,

M. A. Lane et al. *Syst Rev.* 2012 Jul 24. № 1. P. 33. DOI: 10.1186/2046-4053-1-33.

## REFERENCES

1. Pyrohova VI, Veresnyuk NS, Shurpyak SO. Syndrome of hyperprolactinemia in ambulatory practice of obstetrician-gynaecologist. *Zdorovye zhenschiny.* 2017;(9)125:10-16.

2. Rykova OV. Hyperprolactinemia: optimal algorithm of laboratory diagnostics. *Zdorovye zhenschiny.* 2016;3(109):126-128.

3. Tronko MD, Antipkin YuG, Kaminskiy VV, Tatarchuk TF. et al. National consensus as for management of patients with hyperprolactinemia. *Reproduktivna endokrinologiya.* 2016;4(10):8-18.

4. Paiubska 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;16:1-7. DOI: 10.5114/pm.2017.67364.

5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(2):273-88.

6. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Jul;31(7):506-10. DOI: 10.3109/09513590.2015.1017810. Epub 2015 Jul 6.

7. Matalliotakis M, Koliarakis I, Matalliotaki C, Trivli A, Hatzidaki E. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review. *Acta Biomed.* 2019;90(1):149-157. DOI: 10.23750/abm.v90i1.8142.

8. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MDC. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):7-19. DOI: 10.1159/000499694. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30889571

9. Macotela Y., Triebel J., Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(4):276-286. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.004>

10. Pereira-Lima JFS, Leres CGS, Neto FMF, Barbosa MV, Silva ALM, Oliveira M. Hyperprolactinemia and

body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia. *Res J Endocrinol Metab.* 2013;1(1):2. <https://doi.org/10.7243/2053-3640-1-2>.

11. Melnichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA. National questionnaire about management of hyperprolactinemia under real clinical practice. *Ozhirenie i metabolizm.* 2016;13 (2):14-19.

12. Salvatori R. Dopamine agonist withdrawal in hyperprolactinemia: when and how. *Endocrine.* 2018;59 (1):4-6. DOI: 10.1007/s12020-017-1469-0

13. Xia MY, Lou XH, Lin SJ, Wu ZB. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;59(1):50-61. DOI: 10.1007/s12020-017-1444-9

14. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, Fernandez-Balsells MM, Bagatto A, Coto-Yglesias F, Carey J, Elraiyah TA, Erwin PJ, Gandhi GY, Montori VM, Murad MH. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2012 Jul 24;1:33. DOI: 10.1186/2046-4053-1-33.

Надійшла до редакції  
07.02.2022 р.

Прийнята до друку 21.02.2022 р.

Електронна адреса  
для листування  
nrozhkovska@ukr.net

