



# О лечении гиперпролактинемии и современных возможностях малоинвазивной хирургии в гинекологии

**FERRING**  
PHARMACEUTICALS

По материалам I студии по эндокринной гинекологии

**24 марта в г. Киеве на базе медицинского центра «Универсальная клиника «Оберіг» состоялась I студия по эндокринной гинекологии для практических врачей, посвященная теме «Проблема гиперпролактинемии и пути ее решения». Партнером медицинского центра при проведении мероприятия выступила фармацевтическая компания Ferring Pharmaceuticals (Швейцария).**

В ходе мероприятия рассматривались вопросы формирования и возможных способов коррекции гиперпролактинемии, а также возможности оперативной гинекологии, доступной на базе «Универсальной клиники «Оберіг».

«Универсальная клиника «Оберіг» — это современный комплекс, обеспечивающий качественную диагностику, лечение (терапевтическое, хирургическое), профилактику и реабилитацию взрослых и детей. В число подразделений клиники входит Центр здоровья женщины, в котором в полной мере предоставляется медицинская помощь женщинам в направлениях оперативной гинекологии, урогинекологии, реконструктивной хирургии тазового дна, репродуктивной медицины. Успешное функционирование центра, а также возможность оказания медицинской помощи согласно самым современным стандартам обеспечиваются благодаря работе диагностического отделения (оснащенного аппаратами для проведения УЗИ экспертного класса, МРТ, МСКТ, маммографии, стереотаксической биопсии и др.), отделений эндоскопии и малоинвазивной хирургии (оборудованных единственным в Украине модулем OR-1 Karl Storz), клинично-диагностической лаборатории, отделений интенсивной терапии и анестезиологии, а также хирургического и патогистологического центров.



Открыл конференцию доцент кафедры эндокринологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Александр Максимович Приступок, выступая с докладом на тему «Эндокринологические аспекты ведения пациентов с гиперпролактинемией».

— Прولاктин (лактотропный, лактогенный, маммотропный гормон, маммотропин) — полипептидный гормон, синтезируемый лактотрофами передней доли гипофиза, который состоит из 198 аминокислотных остатков и относится к семейству пролактиноподобных белков наряду с соматотропином и плацентарным лактогеном.

Кроме гипофиза, пролактин выделяется также децидуальными клетками плаценты и иммунокомпетентными клетками. Секреция этого гормона происходит в импульсном режиме, усиливаясь во время сна (в любое время суток), под влиянием тиролиберина, эстрогенов, при раздражении сосков, во время полового акта; торможение секреции происходит под влиянием гипоталамического гормона дофамина. Рецепторы пролактина представлены в гипоталамусе, молочных железах, яичниках, матке, плаценте, яичках, предстательной железе, семенных пузырьках, печени, фоторецепторах сетчатки, лимфоцитах,  $\beta$ -клетках островкового аппарата поджелудочной железы.

Секретируясь в организме женщины, пролактин оказывает следующие физиологические эффекты: способствует созреванию фолликула, овуляции, функционированию желтого тела и выделению прогестерона; во время беременности регулирует транспорт воды и ионов через амнион; усиливает секрецию андрогенов надпочечниками; уменьшает чувствительность яичников к гонадотропину; стимулирует рост и развитие молочных желез; усиливает выделение молозива; снижает секрецию

эстрогенов фолликулами яичников и секрецию прогестерона желтым телом; тормозит овуляцию и вызывает лактационную аменорею. У мужчин пролактин выступает в роли синергиста тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ); совместно с ЛГ регулирует уровень предшественников тестостерона и конверсию их в тестостерон; способствует правильной работе тестикул, развитию вторичных половых признаков; в клетках Лейдига стимулирует стероидогенез и продукцию андрогенов; в клетках Сертоли увеличивает количество рецепторов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ); обеспечивает подвижность сперматозоидов после эякуляции, поддерживает прикрепление их к ооцитам и уменьшение времени капацитации. Кроме этого, пролактин оказывает иммуностимулирующий эффект, а также анальгезирующее действие. Причины увеличения уровня пролактина могут быть как физиологическими, так и патологическими (опухоль гипофиза, идиопатические гиперпролактинемии, первичный гипотиреоз, хроническая болезнь почек, цирроз печени, синдром поликистозных яичников, употребление некоторых лекарственных средств, период после операций и травм в области грудной клетки, частые выскабливания полости матки).



Гиперпролактинемия у женщин приводит к развитию синдрома галактореи-аменореи, характеризующегося недостаточностью II фазы менструального цикла, ановуляцией, нарушением менструального цикла, выделением молозива или молока из молочных желез, атрофией гениталий. У женщин возникает макромastia, могут появляться кисты, аденомы, рак молочной железы. Уменьшение содержания эстрогенов и тестостерона вследствие гиперпролактинемии ослабляет анаболические процессы в организме, особенно в костях: возникает остеопороз, стимулируется выделение инсулина и формируется печеночная и периферическая резистентность к нему. Диагностика этого состояния подразумевает определение пролактина в крови; для выявления опухолей и аденом используются краниография, компьютерная и магнитно-резонансная томография области гипофиза. Лечение гиперпролактинемии позволяет избежать развития отдаленных последствий заболевания, таких как гипозестрогения, остеопения, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания.

С целью терапии гиперпролактинемии применяются агонисты дофамина. В настоящее время используются производные алкалоидов маточных рожков (дериваты эрготамина) — бромкриптин, каберголин, а также

препараты, не относящиеся к производным алкалоидов спорыньи, например хинаголид (Норпролак, компания Ferring Pharmaceuticals, Швейцария). Преимуществом этого препарата является его селективность в отношении стимуляции  $D_2$ -рецепторов гипофиза, при этом стимуляция  $D_1$ -рецепторов минимальна, что позволяет значительно уменьшить число и выраженность побочных эффектов от лечения по сравнению с бромкриптином. Кроме этого, Норпролак имеет незначительный период полувыведения, что позволяет применять его непосредственно до времени подтверждения беременности, не оказывает тератогенного и эмбриотоксического влияния, удобен и прост для подбора необходимой дозы, выпускается в различных дозировках (таблетки по 25, 50, 75 и 150 мкг), что значительно упрощает лечение.



Об оптимизации лечения синдрома гиперпролактинемии рассказала в своем выступлении гинеколог-эндокринолог Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, кандидат медицинских наук Людмила Ивановна Бондаренко.

— В настоящее время среди причин развития синдрома гиперпролактинемии выделяют такие:

- Физиологические:
  - период беременности и послеродовой лактации;
  - период сна;
  - прием белковой пищи;
  - медицинские манипуляции;
  - половой акт (у женщин);
  - гипогликемические состояния;
  - физические и эмоциональные перегрузки.
- Также уровень пролактина повышен у новорожденных девочек.
- Патологические на фоне:
  - эндокринных заболеваний (синдромы Нельсона, Цондека, Ван-Вика, болезнь Иценко-Кушинга, сахарный диабет 1 типа с частыми гипогликемиями);
  - гипофизарных и внегипофизарных опухолей головного мозга;
  - пролактинсекретирующих гипернефром и бронхогенных опухолей;
  - инфицирования VZV;
  - цирроза печени.
- Ятрогенные (прием резерпина, амитриптилина, метоклопрамида, домперидона, эстрогенов, антибиотиков группы макролидов, сульпирида, ранитидина, противосудорожных и ряда других препаратов).

Патологическая гиперпролактинемия у женщин — это стабильное повышение концентрации пролактина в сыворотке крови при отсутствии беременности или послеродовой лактации. Ее частота составляет 0,5-17%, при этом у каждой 4-й женщины выявляется аденома гипофиза (пролактинома), у каждой 3-й — роды в анамнезе. Для этого синдрома характерен ряд клинических проявлений: стабильная гиперпролактинемия — 100% случаев, галакторея — 95%, аменорея и другие нарушения менструального цикла — 95%, бесплодие — 95%, гипоплазия гениталий — 95%; аденома гипофиза — у 25% больных. В основе развития бесплодия при гиперпролактинемии лежит блокада пульсирующего выброса гонадотропин-рилизинг-гормона, а также стимулирующего влияния эстрогенов на секрецию гонадотропина и рецепторов ФСГ и ЛГ в яичниках.

Основные цели лечения женщин с гиперпродукцией пролактина предусматривают достижение стойкой нормализации уровня пролактина, восстановление физиологической секреции гонадотропинов и репродуктивного статуса, излечение пролактиномы гипофиза и предотвращение симптомов сдавливания окружающих ее

тканей, а также профилактику развития рецидива (прогрессирования) заболевания. В настоящее время разработаны методы как консервативной терапии (основной метод лечения, осуществляется при помощи агонистов дофамина), так и хирургического лечения (в случаях макроаденомы гипофиза с экстраселлярным ростом, резистентностью к проводимой лекарственной терапии или при непереносимости лекарственных препаратов). Механизм действия дофаминомиметиков заключается в возбуждении дофаминовых рецепторов аденогипофиза, усилении синтеза и блокировании распада дофамина. В настоящее время существует 3 поколения препаратов, снижающих уровень пролактина: лекарственные средства I (бромкриптин) и II поколения (каберголин) являются производными алкалоидов спорыньи в отличие от препарата III поколения, в частности хинаголида (Норпролак, Ferring Pharmaceuticals, Швейцария).

Препарат Норпролак специально синтезирован для снижения уровня пролактина, обладает лучшей переносимостью по сравнению с бромкриптином, может применяться всего 1 раз в сутки. Показания к назначению этого препарата: идиопатическая гиперпролактинемия, гиперпролактинемия, вызванная пролактинсекретирующей микро- или макроаденомой гипофиза. Преимущества лечения Норпролаком обусловлены тем, что в отличие от бромкриптина хинаголид — селективный стимулятор D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов, значительно реже вызывающий нежелательные эффекты; по сравнению с каберголином он обладает меньшим периодом полувыведения, что позволяет назначать хинаголид женщинам непосредственно до времени подтверждения беременности.

Согласно данным исследования Nomburg и соавт. (1990) терапия Норпролаком (75 мкг/сут) позволила нормализовать уровень пролактина у 8 из 11 пациенток после 8 нед лечения, в то время как терапия бромкриптином (5 мг/сут) нормализовала уровень этого гормона лишь у 2 из 9 пациенток. После 24 нед лечения хинаголидом менструальный цикл восстановился у 91% женщин по сравнению с 82% пациенток, получавших терапию бромкриптином.

Rasmussen в 2000 г. показал, что клиническая эффективность Норпролака среди женщин с гиперпролактинемией, резистентной к терапии бромкриптином, составила 100% для достижения нормального уровня пролактина, 86% для нормализации менструального цикла и 80% для устранения галактореи.

Норпролак применяется по следующей схеме: 1-3-й день — по 25 мкг, 4-6-й — 50 мкг, с 7-го дня — по 75 мкг. Противопоказаниями к назначению препарата служат повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам лекарственного средства, выраженные нарушения функции почек или печени, наличие в анамнезе пациентки психических расстройств.



Возможностям лапароскопии, гистерорезектоскопии, хирургии тазового дна в оперативной гинекологии на базе «Универсальной» клиники «Оберіг» посвятил свой доклад **руководитель Центра здоровья женщины, кандидат медицинских наук Владимир Данилович Лищук.**

— На протяжении последнего столетия хирургический подход стал одним из главных инструментов медицинской практики. Трансформация лечебных стратегий стала возможной благодаря малоинвазивности большинства новых вмешательств. Сегодня почти 90% гинекологических операций могут быть выполнены эндоскопическим доступом, существенно снижающим продолжительность госпитализации и сроки утраты трудоспособности.

Учитывая современные возможности хирургического оборудования и усовершенствования оперативных техник, становится возможным говорить о методе fast-track (быстром пути), который позволяет достичь более быстрых результатов, чем традиционный. Технологии fast-track в оперативной гинекологии представлены минимальной травматичностью операций, оптимальным анестезиологическим пособием и контролем боли, интенсивной послеоперационной реабилитацией. На базе нашей клиники возможно проведение хирургического лечения гинекологических заболеваний с применением традиционных методик (абдоминальная хирургия), лапароскопии (в том числе и однопортовой), гистероскопии и гистерорезектоскопии, хирургической коррекции генитального пролапса и стрессового недержания мочи, эмболизации маточных артерий при миоме матки, симультанных операций на брюшной полости (например, лапароскопических миом- и холецистэктомий), доступных благодаря оснащению операционной единственным

в Украине модулем OR-1 Karl Storz, а также проведению низкотоковой анестезии с использованием ингаляционного анестетика севофлурана, позволяющим уменьшить потребность в наркотических анальгетиках и мышечных релаксантах. Применение мышечного релаксанта последнего поколения рокурония бромидом обеспечивает максимально быстрое восстановление мышечного тонуса.

Наиболее частым показанием к хирургическому лечению у гинекологических больных является миома матки, составляющая 80% от общего числа плановых хирургических вмешательств. В хирургическом лечении этой патологии используются радикальные и консервативные методы. Молодым женщинам, заинтересованным в сохранении репродуктивной функции, производится миомэктомия (лапароскопическим или лапаротомическим доступом) с последующей метропластикой. Благодаря внедрению гистероскопии, а соответственно, и методик внутриматочной хирургии при субмукозной локализации узлов удается избежать гистерэктомии и сохранить менструальную и репродуктивную функции.

Гистероскопическая резекция субмукозных миоматозных узлов стала золотым стандартом оперативного лечения этой категории больных. Метод гистероскопии имеет также огромную ценность в выявлении и лечении различной внутриматочной патологии: гиперплазии и полипов эндометрия, внутриматочных сращений, аномалий развития матки, являющихся причиной бесплодия. В настоящее время для всех пациенток, которым планируется выполнение методик вспомогательных репродуктивных технологий, проведение гистероскопии считается обязательным.

Внедрение лапароскопии позволило отказаться от традиционной лапаротомии у большинства гинекологических больных, требующих хирургического лечения. Так, при трубно-перитонеальном бесплодии, доброкачественных опухолях яичников, воспалительных заболеваниях маточных труб и яичников, внематочной беременности, апоплексии яичника методом выбора является лапароскопия. Операции при этом малотравматичны и непродолжительны по времени, а послеоперационный период протекает без болевого синдрома и температурной реакции, что сокращает срок пребывания пациенток в стационаре и ускоряет их возвращение к трудовой деятельности.

Подготовил **Антон Пройдак**



## Акушерство и гинекология • Дайджест

### Отец имеет значение? Влияние «отцовского» фактора на риск рождения детей с НМТ и низким гестационным возрастом

Ученые, входящие в состав международной Группы по изучению детерминант преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела (НМТ), недавно опубликовали данные проведенного ими систематического обзора, целью которого было установить, оказывают ли «отцовские» факторы какое-либо влияние на риск данных исходов родов.

В ходе поиска в базах данных Medline, Embase и по другим библиографическим источникам было обнаружено 36 исследований по этой тематике, удовлетворяющих критериям включения и характеризующихся низким или умеренным риском системных ошибок. В данных исследованиях рассматривались такие «отцовские» факторы, как возраст, рост, масса тела мужчины в настоящее время и на момент рождения, место работы, образовательный уровень, сведения об употреблении алкоголя.

Было показано, что экстремальные значения возраста отца будущего ребенка (слишком молодые и слишком старые отцы) достоверно ассоциированы с повышенным риском рождения детей с НМТ. В подгруппе детей, отцами которых были рослые мужчины, масса тела при рождении оказалась выше примерно на 125-150 г по сравнению с младенцами, рожденными от мужчин с низким ростом. Интересно, что если сам отец появился на

свет с НМТ, риск рождения от него детей с НМТ также достоверно повышается. Авторы систематического обзора высказывают предположение о том, что профессия отца ребенка и низкий образовательный уровень также могут быть связаны с риском рождения от него детей с НМТ, однако для окончательного прояснения данного вопроса необходимо проведение дальнейших исследований.

Misra D.P. et al., American Journal of Obstetrics & Gynecology, Feb 2010, vol. 202, issue 2, pp. 103-123

### Ухудшение акушерских исходов и наличие у женщин пептической язвы: связь существует

В ходе недавно завершеного популяционного исследования было установлено, что у женщин с пептической язвой отмечается независимое повышение риска ряда неблагоприятных акушерских исходов. В исследовании были проанализированы отобранные из национального регистра данные о 2120 женщинах, родивших ребенка в период с 2001 по 2003 год, у которых во время беременности была диагностирована пептическая язва. В группу сравнения, данные участниц которой были сопоставлены с женщинами основной группы по возрасту и году рождения детей, было включено 10 600 здоровых беременных. Для оценки полученных результатов использовался метод многофакторного логистического регрессионного анализа. Было установлено, что даже после исключения возможного влияния сопутствующих заболеваний наличие у беременной пептической язвы независимо ассоциировано с повышением риска рождения детей с НМТ (в 1,18 раза, 95%

ДИ 1,01-1,30), риска преждевременных родов (в 1,2 раза 95% ДИ 1,02-1,41), риска рождения ребенка с низким гестационным возрастом (в 1,25 раза, 95% ДИ 1,11-1,41). При этом при последующей оценке не было установлено какого-либо положительного влияния на данные исходы лечения, проводимого по поводу пептической язвы во время беременности.

Chen Y.H. et al., American Journal of Obstetrics & Gynecology, Feb 2010, vol. 202, issue 2, p. 164

### Получены новые данные, подтверждающие безопасность применения парацетамола в I триместре беременности

Прием монопрепаратов парацетамола в I триместре беременности не связано с риском врожденных пороков развития плода. Это подтверждают результаты анализа, выполненного на основании данных крупного популяционного исследования «случай-контроль» National Birth Defects Prevention Study. В него были включены женщины, родившие ребенка в период с 1 января 1997 г. по 31 декабря 2004 г., которые сообщили исследователям о продолжительности и режиме приема ими препаратов парацетамола. Женщины, принимавшие комбинированные препараты, в составе которых парацетамол являлся лишь одним из нескольких компонентов, были исключены из анализа. В целом были проанализированы данные об



11 610 детях, рожденных женщинами основной группы и о 4500 детях, матери которых составили контрольную группу. Частота самостоятельного использования монопрепаратов парацетамола была вполне сопоставима в обеих группах: 46,9% и 45,8% соответственно (p=0,21). Было установлено, что прием парацетамола в I триместре беременности не приводит к повышению риска любых врожденных аномалий развития плода.

Более того, в подгруппе беременных, которые принимали монопрепараты парацетамола по поводу различных инфекционных заболеваний и повышения температуры тела, использование этого лекарственного средства было ассоциировано со статистически достоверным снижением относительного риска (ОР) таких тяжелых аномалий развития центральной нервной системы, как анэнцефалия и краниорахишизис (скорректированный ОР 0,35, 95% ДИ 0,08-0,80), энцефалоцеле (скорректированный ОР 0,17, 95% ДИ 0,03-0,87), а также аномалии и микротии (скорректированный ОР 0,25, 95% ДИ 0,07-0,86), заячьей губы в сочетании с волчьей пастью или без такового (скорректированный ОР 0,44, 95% ДИ 0,26-0,75), гастрошизиса (скорректированный ОР 0,41, 95% ДИ 0,18-0,94). Таким образом, заключают авторы анализа, применение монопрепаратов парацетамола в I триместре беременности не только не сопряжено с увеличением частоты врожденных пороков развития, но и может избирательно снижать риск отдельных анатомических аномалий.

Feldkam M.L. et al., Obstetrics & Gynecology, Jan 2010, 115(1):109-115