

«ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА»: АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Незважаючи на воєнні дії, що тривають, фахівці різноманітних спеціальностей продовжують поглиблювати свої знання за допомогою онлайн-платформ. Одним із таких хабів є освітня платформа EndoTime, яка популяризує сучасні підходи до діагностики та лікування ендокринної патології за допомогою проекту «Школа ендокринолога». Під час останньої зустрічі в межах цього науково-освітнього проекту, що відбулася 16-20 квітня, провідні вітчизняні спеціалісти представили новітню інформацію щодо діагностики та лікування хвороб, зумовлених порушенням ендокринної регуляції. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з доповіддю «Дієнцефальна дисфункція: у фокусі – гіперпролактинемія», презентованою на 5-й день конференції завідувачкою відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», докторкою медичних наук, професоркою Наталією Андріївною Спринчук.

ДИСФУНКЦІЯ ГІПОТАЛАМУСА: ВІД ДЕФІНІЦІЇ ДО ПАТОГЕНЕЗУ

Дисфункція гіпоталамуса (ДГ) лежить в основі різних ендокринних захворювань: усесвітньо поширений метаболічний синдром являє собою наслідок ДГ та характеризується виникненням сукупності таких коморбідних станів, як ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу. Нині ДГ визначають як симптомокомплекс, який виникає при ураженні гіпоталамічної ділянки й характеризується вегетативними, ендокринними, обмінними та трофічними розладами. ДГ майже вдвічі частіше розвивається в дівчат, аніж у хлопців; ДГ у дівчат клінічно проявляється передчасним або раннім статевим розвитком, у хлопців статевий розвиток, навпаки, затримується.

Розрізняють декілька клінічних форм ДГ: вегетосудинна форма маніфестує симпатоадреналовими (підвищення артеріального тиску) та вагоінсулярними (зниження артеріального тиску) кризами,

цефалгічним синдромом, непритомністю, панічними атаками, синкопальними станами, порушеннями циклу сну та бадьорості. На нейротрофічну форму ДГ вказують типові стрії, не пов'язані зі стійким гіперкортицизмом, мармуровий рисунок на стегнах, сухість шкіри, явища фолікуліту на кінцівках і тулубі, чорний акантоз тощо. Нейроендокринна форма ДГ супроводжується ожирінням, булімією, спрагою, порушенням водно-сольового обміну, терморегуляції та менструального циклу, виникненням акне.

Особливе місце в розвитку нейро-обмінно-ендокринної ДГ посідає підвищення рівня пролактину – ПРЛ (рис. 1), який синтезується лактогенними ацидофільними клітинами передньої частки гіпофіза, а також може вироблятися поза межами мозку: в невеликих кількостях його синтезують епітелій слізних і потових залоз, лімфатичні вузли, молочні залози, шкіра, селезінка, міометрій, тимус, кістковий мозок. Усе це вказує на його додаткову нейропептидну активність; нині відомо понад 390 функцій, які виконує ПРЛ в організмі людини.



Рис. 1. Патогенез нейро-обмінно-ендокринної ДГ

На синтез і виділення ПРЛ впливають декілька факторів, найвпливовішим інгібітором його синтезу є допамін, тоді як норадреналін і серотонін визнані основними стимуляторами. Період напіввиведення ПРЛ із крові становить 30 хвилин; у фізіологічних умовах сироватковий рівень ПРЛ різко збільшується через 60-90 хвилин від моменту засинання та зберігається таким до пробудження, після чого вміст ПРЛ знижується до нормального. Добові коливання сироваткового вмісту ПРЛ зумовлені нейроендокринною регуляцією синтезу та секреції цього гормону (рис. 2).

Нейропептид допамін надходить у портальну систему гіпофіза, де він зв'язується з рецепторами допаміну-2 (D2R) та блокує секрецію ПРЛ. Антагоністичний вплив на D2R, який виникає на тлі супераселярних/інфундибулярних уражень або прийому фармакологічних препаратів, може призвести до активації секреції ПРЛ. Деякі інші гормони мають здатність підвищувати секрецію ПРЛ у гіпофізі: це тиреотропін-рилізінг-гормон, вазоактивний інтестинальний пептид, естроген. Хронічна хвороба нирок, на тлі якої порушується виведення ПРЛ з організму, також здатна спричинити зростання ПРЛ.

ЕТИОЛОГІЯ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

Виникнення гіперпролактинемії (ГПРЛ) провокують як різноманітні фізіологічні (фізичне навантаження, сон, стрес, статевий акт, період новонародженості, пубертатний період, вагітність, лактація), так і патологічні чинники. ГПРЛ супроводжує перебіг таких захворювань, як гіпотиреоз, справжній передчасний статевий розвиток, ДГ, внутрішньочерепна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, синдром полікістозних яєчників, акромегалія, цироз печінки, мікро- та макроаденоми гіпофіза, параселярні утворення головного мозку. Ятрогенну ГПРЛ спричиняють різноманітні медикаменти: антидепресанти, протисудомні, антигістамінні

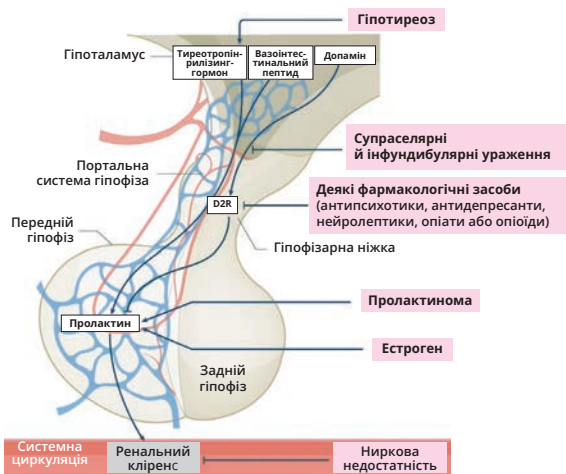


Рис. 2. Нейроендокринна регуляція секреції ПРЛ

та гіпотензивні засоби. У деяких випадках діагностують ідіопатичну форму ДГ, яка зазвичай виникає внаслідок внутрішньоутробної патології в дітей молодшого віку; генетично детермінована форма зумовлена рідкісними нейрометаболічними розладами з недостатнім синтезом моноамінових нейромедіаторів, включаючи допамін.

ГПРЛ є типовою ознакою пролактином: щороку аденоми гіпофіза діагностують в 0,1 млн дітей і підлітків. Макропролактиноми, які можуть спричиняти мас-ефект, що ставлять під загрозу ріст, статеве дозрівання та зір, частіше трапляються в дітей і підлітків. Частою клінічною ознакою макропролактином є ожиріння: 46% дітей і підлітків із цією пухлиною мають ожиріння на момент

установлення діагнозу, 23% з них називають зайву вагу як одну з провідних причин звернення до лікаря.



Клінічною ознакою ГПРЛ у дівчаток молодшого віку може бути передчасний статевий розвиток за типом ізольованого телархе без інтенсивного збільшення швидкості росту та прискорення кісткового росту; ця форма зазвичай не потребує лікування. Серйознішими проявами ГПРЛ у дівчаток можуть бути затримка росту та статевого розвитку, аменорея, галакторея, гірсутизм, ожиріння, остеопороз, безпліддя; в хлопців з'являються ознаки

ТАБЛИЦЯ. Консенсусна настанова з діагностики та лікування аденом гіпофіза в дітей і підлітків (2024)

Положення щодо діагностики
Рекомендація 1. Визначаєте ПРЛ за наявності одного/кількох ознак ГПРЛ
Рекомендація 2. За наявності ознак/симптомів ГПРЛ достатньо визначити ПРЛ в одному зразку крові, отриманому в будь-який час доби
Рекомендація 3. У разі помірно підвищеного вмісту ПРЛ слід розглянути можливість його дослідження шляхом серійних вимірювань із метою виключення впливу стресу та «пульсації» рівня ПРЛ. У пацієнтів із підвищеним початковим рівнем ПРЛ забір проб слід повторити в інший день шляхом отримання 2-3 проб із 20-60-хвилинним інтервалом для диференціювання стрес-індукованої й органічної ГПРЛ
Рекомендація 4. Концентрація ПРЛ змінюється залежно від статі та віку: найвищий уміст реєструють у перші 2 роки життя з поступовим зниженням до найнижчої позначки в середині дитинства та наступним значним підвищенням у підлітковому віці. Педіатричні дослідження пролактином повідомляють про діагностичні концентрації ПРЛ, які зазвичай перевищують 4000 МОД/л (188 нг/мл), хоча нижчі рівні можна спостерігати в пацієнтів із мікропролактиномами. З метою виключення змішаної гіперсекреції потрібно визначити вміст інсуліноподібного фактора росту-1. Слід розглянути доцільність візуалізації гіпофіза
Рекомендація 5. Визначте базові рівні макропролактину, якщо сироваткова концентрація ПРЛ помірно або випадково підвищена. Крім мономерного ПРЛ можуть циркулювати димерні та полімерні форми макропролактину, які мають низьку біологічну активність
Рекомендація 6. Виконайте серійні розведення сироватки для вимірювання ПРЛ у дітей і підлітків із великими ураженнями гіпофіза й нормальним / помірно підвищеним рівнем ПРЛ. Рівень ПРЛ прямо корелює з розміром пролактиноми та є важливим маркером відповіді на лікування
Положення щодо лікування
Рекомендація 7. Дітям і підліткам із пролактиномою запропонуйте агоніст допаміну як терапію першої лінії з метою зниження концентрації ПРЛ та індукування зменшення розміру пухлини; каберголін (агоніст допаміну) є препаратом вибору завдяки високій ефективності та доброму профілю безпеки
Рекомендація 8. Дітям і підліткам із пролактиномою запропонуйте каберголін як терапію першої лінії, навіть за наявності порушень зору й апоплексії гіпофіза, уважно спостерігаючи за будь-яким погіршенням зору, функцією гіпофіза, загальним станом. У дослідженні, в якому взяли участь діти та підлітки з пролактиномами, розмір яких становив <13,5 мм у діаметрі (n=28), 13 хворих досягли нормалізації рівня ПРЛ без хірургічного втручання, приймаючи каберголін у дозі до 2 мг на тиждень
Рекомендація 9. Дітям і підліткам, резистентним до стандартних доз каберголіну, запропонуйте поступове збільшення дози препарату до 3,5 мг на тиждень або у виняткових випадках до 7 мг на тиждень
Рекомендація 10. Дітям і підліткам із пролактиномами пропонують хірургічне втручання, якщо пацієнт не переносить високі дози каберголіну або має резистентність до нього, а також у разі погіршення зору на тлі прийому каберголіну. Дітям і підліткам із пролактиномами рекомендовано променеву терапію, якщо оперативне втручання неможливе
Рекомендація 11. Призначення темозоломиду може бути розглянуто в дітей і підлітків з агресивними пухлинами гіпофіза, які резистентні до медикаментозної, хірургічної та променевої терапії
Рекомендація 12. Якщо рівень ПРЛ нормалізувався на тлі принаймні 2 років медикаментозної терапії та за відсутності видимої залишкової пролактиноми на МРТ, слід розглянути доцільність поступового зниження дози каберголіну для підтримки нормо-пролактинемії та припинення лікування з продовженням моніторингу рівня ПРЛ не менш як 2 рази на рік. Слід контролювати такі клінічні показники, як ріст, статеве дозрівання, галакторея, анамнез менструального циклу, гінекомастія, втрата лібідо; біохімічно – вимірювати рівень ПРЛ

гіпогонадизму, гінекомастії, при аденомах гіпофіза констатують випадіння полів зору. Безсимптомний перебіг ГПРЛ спостерігають у 80% випадків і пов'язують із макропролактинемією.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Опублікована цьогоріч міжнародна настанова з діагностики та лікування аденом гіпофіза в дітей і підлітків наполегливо рекомендує визначати сироватковий уміст ПРЛ і ретельно обстежувати хворих (табл.) перед призначенням медикаментозного лікування.

Згідно з положенням зазначеної настанови слід розглянути доцільність проведення контрольної магнітно-резонансної томографії (МРТ) через 3-6 місяців після початку лікування каберголіном; терміни виконання повторної МРТ у разі мікропролактиному залежать від результатів клінічного та біохімічного спостереження. Перед можливим скасуванням каберголіну також рекомендується виконати візуалізацію гіпофіза. Оптимальна частота проведення контрольних МРТ після припинення лікування невідома; сироватковий рівень ПРЛ слід оцінювати що 3-6 місяців, використовуючи його як маркер рецидиву пухлини, хоча біохімічний рецидив не завжди супроводжується радіологічними змінами на МРТ.

ЛІКУВАННЯ ГПРЛ У РАЗІ ДГ

За відсутності пролактиному та незначної ГПРЛ, яка супроводжується характерними клінічними ознаками, слід розпочинати терапію з призначення препаратів γ-аміномасляної кислоти (від 1 г на добу протягом 6 місяців). Агоністи допамінових рецепторів приймають не менш як 6 місяців, починаючи з мінімальних доз: каберголін 0,125-0,5 мг на тиждень, бромокриптин 1,25-5,0 мг на добу. При безсимптомній формі ГПРЛ рекомендують проводити динамічне спостереження за станом хворого; при ідіопатичній ГПРЛ у 30% випадків спостерігають спонтанну нормалізацію ПРЛ.

У разі виникнення медикаментозної ГПРЛ експерти рекомендують змінити препарат, за потреби призначити агоністи допамінових рецепторів та статеві гормони (рис. 3).

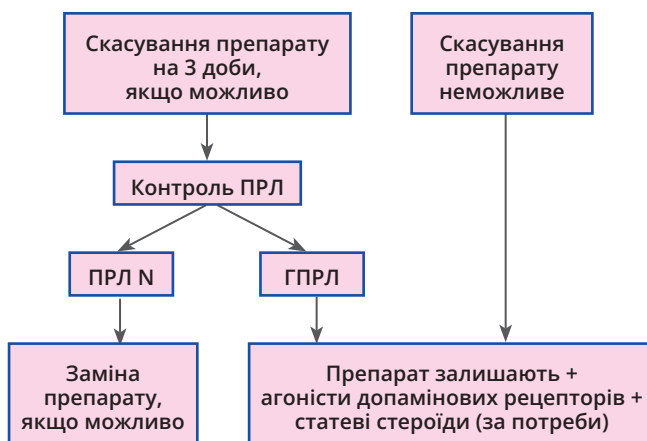


Рис. 3. Лікування ятрогенної ГПРЛ

СТРЕС-ІНДУКОВАНА ГПРЛ

Характерною лабораторною ознакою стрес-індукованої ГПРЛ є відсутність постійного підвищення рівня ПРЛ у сироватці крові; коливання його вмісту протягом доби відбувається залежно від стресових ситуацій. Основними клінічними проявами цієї форми ГПРЛ є розвиток передменструального синдрому, дисгормональних змін. Лікування спрямоване на боротьбу зі стресом, модифікацію способу життя з одночасним прийомом заспокійливих і антидепресивних засобів, вітамінів групи В та за потреби корекцією ГПРЛ.

Синдром ГПРЛ являє собою симптомокомплекс, що виникає на тлі ГПРЛ, найхарактернішим проявом якого є порушення функції репродуктивної системи. Різні фізіологічні та патологічні стани призводять до виникнення ГПРЛ. Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями (2024) основний спосіб діагностики ГПРЛ у дітей і підлітків полягає у визначенні сироваткового вмісту ПРЛ, основний спосіб лікування ґрунтується на призначенні агоністів допаміну, при пухлинному генезі ГПРЛ також застосовують оперативне втручання та променеву терапію. З метою запобігання патологічним змінам, зумовленим ГПРЛ, украй важливими є своєчасна діагностика й оптимальне лікування.