



УДК 612.433.664:616-071

DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-415-422

«Журнал НАМН України» | 2019 | т. 25 | № 4 | С. 415–22

Клініко-гормональний статус хворих на органічну гіперпролактинемію

О. О. Хижняк¹, М. Р. Микитюк²,
Т. Г. Гогітідзе³, Н. Є. Барабаш⁴,
К. Г. Манська¹, Т. М. Тихонова⁴,
Р. С. Ніколаєв¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, Харків 61002, Україна

² Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, вул. Амосова, 58, Харків 61176, Україна

³ Батумський міжнародний університет БАУ, вул. Генерала Аслана Абашидзе, 14, Батумі 6010, Грузія

⁴ Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, Харків 61000, Україна

Мета дослідження: провести аналіз клініко-анамнестичних даних хворих на ізольовану пролактиному при первинному обстеженні (тобто до початку патогенетичного лікування) для надання їх клініко-гормональної характеристики.

Матеріали і методи: проведено дослідження клініко-гормонального статусу у хворих з гіперпролактинемією пухлинного генезу: у 61 пацієнта (9 чоловіків і 52 жінок) віком від 16 до 66 років. Оцінювали сумарну секреторну активність, парціальну секреторну активність пролактиноми і швидкість пухлинного росту.

Результати та обговорення: Встановлено відмінності в клінічній маніфестації пролактином у жінок та чоловіків. В цілому по групі всіх пацієнтів виявлена статистично значуща негативна регресійна залежність парціальної секреторної активності пролактиноми від розмірів аденоми, а також парціальної секреторної активності пролактиноми і швидкості пухлинного росту. Виявлено регресійну залежність між парціальною секреторною активністю пролактиноми,

Clinical and hormonal status of patients with organic hyperprolactinemia

Oksana O. Khyzhnyak¹, Myroslava R. Mykytyuk², Teona G. Gogitidze³,
Nadiya Ye. Barabash⁴, Kateryna G. Manska¹,
Tetiana M. Tykhonova⁴, Roman S. Nikolayev¹

¹ V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine”, NAMSU, 10, Alchevskih St., Kharkiv 61002, Ukraine

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 58, Amosov St., Kharkiv 61176, Ukraine

³ BAU International University, 14, General Aslan Abashidze St., Batumi 6010, Georgia

⁴ V. N. Karazin Kharkiv National University, 4, Svoboda sq., Kharkiv 61000, Ukraine

The aim of the study: to analyze the clinical and medical history of patients with isolated prolactinoma during the initial examination (before the start of pathogenetic treatment) to present their clinical and hormonal characteristics.

Materials and methods: a study of the clinical and hormonal status in patients with tumor hyperprolactinemia was performed in 61 patients (9 men and 52 women) aged 16 to 66 years. The total secretory activity, partial secretory activity of prolactinoma, and tumor growth rate were evaluated.

The results of the study: Differences in the clinical manifestation of prolactinoma in women and men were established. On the whole, a statistically significant negative regression dependence of the partial secretory activity of prolactinoma from the size of the adenoma, as well as the partial secretory activity of prolactinoma and tumor growth rate was found in the group of all patients. A regression relationship was found between the partial secretory

про яку можна стверджувати, ґрунтуючись на показниках вихідного рівня пролактину в крові, і обсягом гіпофіза.

Отже, у чоловіків органічна гіперпролактинемія характеризується перевагою загальносоматичних і неврологічних скарг, а порушення статевої функції не є причиною своєчасного звернення до лікаря, що призводить до пізньої діагностики основного захворювання, в більшості випадків на стадії макропролактиному. Для жінок репродуктивного віку з пролактиномою, як і при синдромі гіперпролактинемії неорганічного генезу, основною скаргою можна вважати порушення менструальної функції, а неврологічні і загальносоматичні скарги не є пріоритетними для хворих. Для жінок в періоді менопаузи насамперед характерні загальносоматичні і неврологічні скарги, що і змушує хворих звертатися за медичною допомогою до лікарів загальної практики – сімейної медицини та невропатологів. Вища активність пухлинного процесу виявлена у чоловіків. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем пролактину і розміром пухлини, сумарною секреторною активністю і парціальною секреторною активністю пролактиному, що потребує диференційованих підходів до супресивної терапії.

Ключові слова: органічна гіперпролактинемія, пролактиному, соматомаммотропінома, аденома гіпофіза, галакторея, сумарна секреторна активність, парціальна секреторна активність, швидкість пухлинного росту.

Для цитування: Хижняк ОО, Микитюк МР, Гогітідзе ТГ, Барабаш НЄ, Манська КГ, Тихонова ТМ, Ніколаєв РС. Клініко-гормональний статус хворих на органічну гіперпролактинемію. Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(4):415–22. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-415-422.

Стаття надійшла до редакції 15 жовтня 2019 року
Направлена на рецензування 2 листопада 2019 року
Прийнята до друку 17 грудня 2019 року

activity of prolactinoma, which can be assessed by the initial level of prolactin in the blood, and the volume of the pituitary gland.

Conclusions: In men, organic hyperprolactinemia is characterized by a predominance of general somatic and neurological complaints, and sexual dysfunction is not the reason for timely medical attention, which leads to late diagnosis of the underlying disease, in most cases at the stage of macroprolactinoma. For women of reproductive age with prolactinoma, just as in the case of inorganic hyperprolactinemia syndrome, the main complaint can be considered a violation of menstrual function, and neurological and general somatic complaints are not priority for patients. For women during menopause, somatic and neurological complaints come to the fore, which cause patients to seek medical help from general practitioners and neurologists. A higher activity of the tumor process was detected in men. A positive correlation was established between the level of prolactin and tumor size, total secretory activity and partial secretory activity of prolactinoma, which requires differentiated approaches to suppressive therapy.

Key words: organic hyperprolactinemia, prolactinoma, somatomammotropinoma, adenoma of hypophysis, galactorrhea, total secretory activity, partial secretory activity, speed of tumor growth.

For citation: Khyzhnyak OO, Mykytyuk MR, Gogitidze TG, Barabash NY, Manska KG, Tykhonova TM, Nikolayev RS. Clinical and hormonal status of patients with organic hyperprolactinemia. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2019;25(4):415–22. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-415-422.

The article was received on October 15, 2019
For review, November 2, 2019
Accepted for publication on December 17, 2019



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Хижняк Оксана Олегівна – завідувачка відділу клінічної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», д.м.н., проф.,
ORCID: 0000-0002-4541-5248

Микитюк Мирослава Ростиславівна – професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, д.м.н., доцент,
ORCID: 0000-0002-6169-7628

Гогітідзе Теона Гурамівна – асистент професор Батумського міжнародного університету БАУ, доктор медицини

Барабаш Надія Євгенівна – доцент кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, к.м.н.,
ORCID: 0000-0001-9807-2683

Манська Катерина Геннадіївна – молодший науковий співробітник відділення вікової ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»

Тихонова Тетяна Михайлівна – завідувачка кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, старший науковий співробітник, д.м.н.,
ORCID: 0000-0001-9196-9113

Ніколаєв Роман Сергійович – відділення вікової ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», молодший науковий співробітник



INFORMATION ABOUT AUTHORS

Oksana O. Khyzhnyak – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Clinical Endocrinology of the V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine,
ORCID: 0000-0002-4541-5248

Myroslava R. Mykytyuk – Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
ORCID: 0000-0002-6169-7628


Teona G. Gogitidze – MD, PhD, Assistant Professor of BAU International University

Nadiya Ye. Barabash – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine of V. N. Karazin Kharkiv National University, ORCID: 0000-0001-9807-2683

Kateryna G. Manska – Junior Researcher of the Department of Age Endocrinology of the V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine

Tetiana M. Tykhonova – Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of the Department of Internal Medicine of the V. N. Karazin Kharkiv National University, ORCID: 0000-0001-9196-9113

Roman S. Nikolayev – Junior Researcher of the Department of Age Endocrinology of the V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine

Oksana O. Khyzhnyak 
ORCID: 0000-0002-4541-5248
oksana210562@gmail.com

ВСТУП

В останні десятиріччя амбулаторно-поліклінічна ендокринологічна допомога населенню набула статусу одного з пріоритетних напрямків розвитку медицини. Який би аспект ендокринології ми не розглядали – діагностику, профілактику, терапію гормонально-метаболических порушень, диспансеризацію груп ризику – вітчизняна концепція охорони здоров'я в сучасному розумінні передбачає зміщення основних акцентів надання ендокринологічної допомоги зі стаціонарного на амбулаторний етап [1]. У цьому контексті надзвичайно важливе соціальне і медико-демографічне значення набув такий розділ сучасної ендокринології, як нейроендокринологія – наука, що вивчає нормальну і патологічну фізіологію, морфологію і функцію гіпоталамо-гіпофізарної системи, а також захворювання, пов'язані з порушеннями центральної регуляції функцій ендокринних залоз і організму в цілому [2].

Одним з таких патологічних станів є синдром гіперпролактинемії (гіперПРЛ), який вимагає тривалого медикаментозного лікування і диспансерного спостереження. Згідно з визначенням, термін гіперПРЛ використовується при наявності підвищеного рівня пролактину (ПРЛ) незалежно від джерела його секреції, що призводить до порушень функції репродуктивної системи, безпліддя, галактореї, не пов'язаної з дітонародженням [2–4].

ГіперПРЛ є досить поширеним захворюванням, вкрай різномірним за клінічними проявами і часто драматичним за своїми наслідками [5]. За даними епідеміологічних досліджень, цей стан спостерігається у 17 осіб з 1000 населення обох статей, причому у жінок він зустрічається в 10 разів частіше, ніж у чоловіків [6]. Серед пацієнток з галактореєю підвищений рівень ПРЛ виявляється у кожній десятій, а при наявності ще й порушень менструального циклу поширеність гіперПРЛ зростає в 7,5 разів [2].

Медико-соціальна значимість гіперПРЛ обумовлена розвитком синдрому гіперпролактинемічного гіпогонадизму і є причиною безпліддя як у жінок, так і у чоловіків [7–12]. Однією з причин патологічної гіперПРЛ є ПРЛ-секретуючі аденоми гіпофіза – ізольована пролактинома (ПРОЛ) і змішана пухлина – соматомаммотропінома [13]. У структурі гормонально активних аденом гіпофіза питома вага ізольованих ПРОЛ становить до 40 % [10, 14, 15]. Поширеність ПРОЛ в світі варіює від 62 до 100 випадків на мільйон населення [16, 17] і, як повідомляється в багатьох дослідженнях, залежить від віку і статі хворого [3, 5, 18, 19]. Найчастіше ПРОЛ зустрічаються у жінок молодого віку, співвідношення жінки / чоловіки становить приблизно 10 : 1 [20–22]. Однак останні дослідження показали, що частота всіх видів аденом гіпофіза, в тому числі ПРОЛ, може бути в 3–5 разів вищою за дані офіційної статистики [17, 23–25]. При цьому ПРОЛ відносять до рідкісних захворювань і тому, незважаючи на досить велику кількість досліджень стосовно даного питання, в сучасній нейроендокринології вивчення клінічних, гормональних, метаболічних, біохімічних показників у таких хворих є актуальним. У літературі часто наводяться дослідження, проведені на невеликих групах пацієнтів і навіть поодинокі клінічні випадки, що в подальшому дозволяє провід-

ним європейським і американським експертам вносити поправки в існуючий консенсус щодо тактики ведення пацієнтів з гіперПРЛ. Нині підкомітет з розробки клінічних настанов Європейського ендокринологічного суспільства визначив питання діагностики та лікування гіперПРЛ як пріоритетну клінічну проблему.

Зараз не викликає сумніву той факт, що рання діагностика, мультидисциплінарний підхід і раціональна медикаментозна терапія дозволяють значно підвищити ефективність лікування пацієнтів з ПРОЛ і в більшості випадків домогтися стійкої ремісії захворювання.

Клінічна симптоматика гіперПРЛ добре викладена в фундаментальних роботах Дедова І. І., Мельниченко Г. А., Марової Е. І., Horseman N. D. [26–28]. Однак детальний аналіз початкових симптомів гіперПРЛ у хворих різного віку та статі представляється важливим як для діагностики, так і для визначення подальшої тактики лікування хворих і оцінки його результатів [29]. Ми провели аналіз клініко-анамнестичних даних хворих на ізольовану ПРОЛ при первинному обстеженні (тобто до початку патогенетичного лікування) для надання їх клініко-гормональної характеристики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 61 хворого з ПРОЛ. За статтю пацієнти розподілялися наступним чином: 52 жінки (85,2 %) і 9 чоловіків (14,8 %), таким чином, їх співвідношення склало 5,8 : 1, відповідно. Всі хворі до моменту обстеження не отримували ані медикаментозного лікування, ані хірургічної або променевої терапії. Діагноз гіперПРЛ встановлено згідно з практичними рекомендаціями Європейського товариства ендокринологів (2011) [30]. Підтвердженням органічної гіперПРЛ в обстежених хворих служили результати магнітно-резонансного дослідження гіпофіза і висновок радіолога про наявність аденоми гіпофіза. Магнітно-резонансну томографію (МРТ) проводили на томографі Siemens Magnetom Impact з напругою магнітного поля 1 Тл з використанням поверхневої котушки для голови. При необхідності проводили внутрішньовенне болюсне контрастування парамагнітним засобом «Мagneвіст» (Schering AG, Німеччина) з розрахунку 0,6 мл/кг. Мікроаденому гіпофіза реєстрували за діаметром утворення ≤ 10 мм, макроаденому – 11–30 мм і гігантську аденому – > 30 мм. Обсяг гіпофіза (см³) розраховували за формулою Di-Chiro-Nelson [31] з використанням поправкового коефіцієнта 1,33 [32].

Для диференціальної діагностики ізольованої гіперПРЛ і соматомаммотропіноми за наявності аденоми гіпофіза проводили оцінку гормонального статусу шляхом дослідження базального рівня соматотропного гормону гіпофіза (СТГ), концентрації інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), рівнів лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів в крові. Критеріями виключення СТГ / ПРЛ-секретуючої аденоми гіпофіза і відсутності акромегалії служили: відсутність клінічних ознак акромегалії, базальний рівень СТГ в крові менше за 2,50 нг/мл і концентрація ІФР-1 в межах референтних значень для віку і статі хворого [33].

На клінічному етапі визначали вік хворого (вік маніфестації) і його скарги на момент маніфестації захворювання, вік хворого (паспортний вік) і скарги на момент проведення обстеження, тривалість періоду від появи перших скарг до медичної верифікації діагнозу (донозологічний період – ДНП), наявність і ступінь вираженості органних і системних порушень, які впливають на якість життя пацієнта. Всі обстежувані були оглянуті невропатологом, кардіологом, окулістом, гінекологом (жінки) і андрологом (чоловіки).

Відбір венозної крові для гормонального дослідження проводили натщесерце. Визначення рівня гормонів здійснювали імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США). Концентрації ПРЛ (нг/мл), ІФР-1 (нг/мл), рівнів СТГ (нг/мл) визначали з використанням комерційних наборів реактивів фірми «ELISA» DRG Diagnostics (США).

Оцінювали сумарну секреторну активність (ССА), парціальну секреторну активність (ПарСА) ПРОЛ і швидкість пухлинного росту (ШПР) за В. С. Проніним [34]. ШПР (см³/рік) розраховували як відношення об'єму аденоми гіпофіза (см³) до тривалості ДНП (років), ССА – за рівнем базального ПРЛ (нг/мл) і ПарСА – за відношенням базального рівня ПРЛ до об'єму аденоми гіпофіза (см³) (нг/мл/м³).

Статистичний аналіз отриманих даних проведено з використанням програмного комплексу Statgraphics Plus for Windows 7.0 (Manugistic Inc., USA). Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Для порівняння декількох груп з ненормальним розподілом змінних використовували критерій Крускала-Уолліса. Для порівняння парних змінних в групах з нормальним їх розподілом використовували критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. Для статистичної оцінки відмінностей між емпіричними і теоретичними частотами варіаційного ряду застосовували критерій «хі-квадрат» (χ^2) з поправкою Yates. Отримані результати представлені в таблицях у вигляді n ; $M \pm m$; $M \pm SD$; Me [Min-Max]; $L.q.-U.q.$, де n – кількість спостережень, M – середнє арифметичне, m – середнє відхилення, SD – стандартне відхилення, Me – медіана, Min – мінімальне значення показника у вибірці, Max – максимальне значення показника у вибірці, $L.q.$ – нижній кuartиль [5P], $U.q.$ – верхній кuartиль [95P].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Всього в групі обстежених з діагнозом мікроПРОЛ було 42 (68,9 %) хворих і 19 (31,1 %) з макроПРОЛ. Серед жінок мікроПРОЛ мали 40 осіб (76,9 %), макроПРОЛ – 12 (23,1 %); серед чоловіків на мікроПРОЛ страждали 2 пацієнти (22,2 %), на макроПРОЛ – 7 (77,8 %). Вік обстежених коливався від 16 до 66 років ($Me = 45,5$ років), середній вік склав $45,4 \pm 13,7$ року. Середній вік на момент діагностики захворювання у жінок був $Me = 35$ років [Min: 16 – Max: 66], у чоловіків – $Me = 34$ роки [Min: 20 – Max: 42] ($p > 0,05$). Тривалість ДНП захворювання в цілому по групі хворих склала $Me = 26,0$ [Min: 2,0 – Max: 325,0] місяців, при цьому у чоловіків середня тривалість ДНП була $51,5 \pm 13,3$ міс., $Me = 50,0$ [Min: 3,0 – Max: 132,0] міс., а у жінок – в середньому $49,4 \pm 8,7$ міс., $Me = 24,0$ [Min: 2,0 – Max: 325,0] міс.

На момент обстеження вік жінок в групі хворих з ПРОЛ в середньому склав $35,8 \pm 13,3$ року, $Me = 35,0$ [Min: 16,0 – Max: 66,0] року.

На відміну від соматотропіном [35], маніфестація яких частіше трапляється у віці старше 50 років, виникнення ПРОЛ у жінок відбувається в більш молодому віці ($Me = 35,0$ років).

У фертильному віці перебувало 36 жінок (69,2 %), відповідно, у 16 (30,8 %) осіб ПРОЛ було діагностовано в менопаузі. При аналізі анамнестичних даних встановлено, що на момент маніфестації захворювання у жінок молодого віку основними скаргами з боку репродуктивної системи були: порушення менструального циклу (100 %), галакторея (50 %), зниження лібідо (50 %). Всі жінки фертильного віку пред'являли скарги на порушення менструального циклу різного ступеня вираженості: олігоменорею – 63,9 % ($n = 23$), альгодисменорею – 22,2 % ($n = 8$) і аменорею – 13,9 % ($n = 5$), в той час як у жінок в менопаузі переважали неврологічні і загальносоматичні скарги.

Галакторея була відзначена у 26 хворих (50 %), з них, відповідно до класифікації ВООЗ, у 18 осіб (69,2 %) вона була 1-го ступеня, у 6 (23,1 %) – 2-го ступеня і у 2 жінок (7,7 %) – 3-го ступеня [36]. Звертає на себе увагу той факт, що у 7 жінок галакторея виникла вже після настання менопаузи, причому у всіх цих пацієнток вона була 1-го ступеня. Тільки в однієї хворої основною скаргою було безпліддя, інші жінки репродуктивного віку виникнення захворювання відзначають через 2–3 роки після пологів.

Другою за частотою скаргою у жінок був головний біль (57,7 %). Скаргами на головний біль ми приділяли особливу увагу, оскільки цей симптом може бути одним з перших ознак пухлини гіпофізарної області [37]. Відомо, що 10 % всіх амбулаторних звернень з приводу різних патологій пов'язані зі скаргами на головний біль різної локалізації, тривалості та інтенсивності [38]. На головний біль, який супроводжувався минулими порушеннями координації рухів, скаржилися 78,7 % хворих. Головний біль у пацієнтів локалізувався переважно в лобовій частині і в області очних ямок і виникав переважно вночі. Головний біль, який супроводжувався нудотою, локалізувався в потиличній області, частково в області очниць і виникав переважно вдень.

30,8 % хворих відзначали запаморочення, 61,7 % – порушення сну. Звертала також на себе увагу вираженість скарг загального характеру: слабкість (53,8 %), підвищена стомлюваність (63,5 %), прогресуюче збільшення маси тіла (44,2 %), що в деяких випадках маскувало основні клінічні прояви захворювання і ускладнювало його своєчасну діагностику.

Середній вік чоловіків з ПРОЛ був $34,2 \pm 7,0$ років, $Me = 34,0$ [Min: 20,0 – Max: 42,0] року, тобто всі пацієнти чоловічої статі були в молодому репродуктивному віці.

За даними літератури середній вік чоловіків з ПРОЛ на момент діагностики захворювання був на 10 років більше, ніж у жінок, однак в нашому дослідженні не виявлено статистично значущих відмінностей за віком між чоловіками і жінками. У 7 з 9 обстежених чоловіків захворювання було виявлено на стадії макро- і гігантської ПРОЛ,

ТАБЛИЦЯ 1 / TABLE 1

КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ЖІНОЧОЇ СТАТІ З ПРОЛАКТИНОМОЮ ДО ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ / CLINICAL AND HORMONAL CHARACTERISTICS OF FEMALE PATIENTS WITH PROLACTINOMAS BEFORE TREATMENT

Інд. № пац. / Ind. № of pt.	Вік, років / Age, years	Вік маніф., років / Age of manifest., years	ПРЛ (нг/мл) / Prolactin (PRL)(ng/ml)	V гіпофіза (см ³) / V of hypophysis (sm ³)	Розмір аденоми / Size of adenoma	Трив. захвор., років / Duration of the disease, years	ПарСА нг/мл/см ³ / ParSA, ng/ml/sm ³
3	19	18	470	0,6	1	2,8	785,30
4	37	29	79,81	0,5	1	4,7	151,53
5	52	44	72,2	0,5	1	4,0	123,38
6	45	43	91,71	0,8	1	2,0	119,71
7	42	36	70,77	0,5	1	5,0	147,81
8	27	26	44,72	0,7	1	2,2	61,58
9	40	33	42,5	0,5	1	6,3	83,00
10	33	26	145,09	0,7	1	7,0	199,80
11	31	31	49,24	5,7	2	8,2	8,66
12	58	56	70,42	5,6	2	5,8	12,53
14	27	26	29,39	0,5	1	1,8	58,46
15	66	64	20,68	1,2	2	2,9	17,45
16	16	15	66,68	0,9	1	0,8	72,35
17	47	47	295,2	0,8	1	2,0	369,00
19	35	35	470	36,3	3	17,0	12,96
20	41	41	24,72	0,4	1	0,2	59,29
21	20	19	27,65	0,6	1	1,0	45,00
22	58	56	1375	2,3	2	6,3	589,08
23	55	53	22,69	3,9	2	1,3	5,87
24	26	24	121,5	1,2	1	2,0	105,73
25	32	30	30,63	4,5	2	1,8	6,73
26	21	21	40,8	0,6	1	1,1	66,40
29	27	15	51,9	0,7	1	6,5	72,40
30	57	56	30,78	29,0	3	6,7	1,04
31	27	22	89,85	0,7	1	0,8	123,73
32	20	19	246,2	2,7	1	3,8	90,74
33	23	23	28,3	0,7	1	0,5	39,40
34	64	33	200	2,3	2	27,1	66,83
35	52	44	98,12	0,5	1	8,0	175,65
37	26	24	30,97	0,6	1	1,8	48,66
38	36	34	32,4	0,9	1	1,9	38,24
39	41	40	63,67	1,2	1	15,0	52,62
40	51	46	97,41	1,6	2	5,0	62,60
41	21	21	37,82	0,4	1	0,2	96,72
42	25	21	45,24	0,5	1	3,8	88,35
43	19	18	46,4	0,7	1	0,8	63,90
44	36	32	92,59	0,6	1	4,0	150,69
45	23	23	38	0,7	1	1,7	53,01
46	49	46	114,6	0,4	2	3,0	33,79
47	37	36	56,5	0,4	1	0,8	141,25
48	38	38	42,7	0,5	1	1,9	81,07
49	42	41	76,59	0,5	1	1,0	137,11
50	21	21	29,21	0,4	1	0,2	79,86
52	19	19	39,56	0,4	1	1,8	94,43
53	33	33	88,89	0,4	1	0,6	247,54
54	32	30	58	1,1	1	1,7	51,92
55	29	29	41,31	0,5	1	0,3	80,68
56	55	25	1719	8,1	2	20,0	212,53
57	29	29	31,2	0,4	1	0,2	78,20
58	19	19	89,59	0,3	1	0,8	172,72
59	44	37	53,2	0,5	1	6,7	105,82
60	40	38	29,12	0,4	1	1,3	91,23

Примітка. Розмір аденоми: 1 – мікроаденома; 2 – макроаденома; 3 – гігантська аденома.
Note. Adenoma size: 1 - microadenoma; 2 - macroadenoma; 3 - giant adenoma.

ТАБЛИЦЯ 2 / TABLE 2

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ЧОЛОВІЧОЇ СТАТІ З ПРОЛАКТИНОМОЮ ДО ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ / CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF MALE PATIENTS WITH PROLACTINOMA BEFORE TREATMENT

Інд. № пац. / Ind. № of pt.	Вік, років / Age, years	Вік маниф., років / Age of manifest., years	ПРЛ (нг/мл) / Prolactin (PRL)(ng/ml)	V гіпофіза (см³) / V of hypophysis (sm³)	Розмір аденоми / Size of adenoma	Трив. захвор., років / Duration of the disease, years	ПарСА нг/мл/см³ / ParSA, ng/ml/sm³
2	40	39	470	4,0	2	5,0	116,25
13	34	32	238,3	4,6	2	4,2	51,80
18	39	28	212,1	4,0	2	11,0	53,03
27	33	33	47,78	0,1	1	0,4	367,54
28	32	31	471,6	1,3	2	2,2	351,94
36	20	15	200	32,1	3	4,8	6,23
51	40	40	26,58	4,6	2	7,0	5,77
61	28	28	45,4	0,9	1	0,3	50,44
62	42	42	574,4	2,5	2	3,8	229,76

Примітка. Розмір аденоми: 1 – мікроаденома; 2 – макроаденома; 3 – гігантська аденома.
Note. Adenoma size: 1 - microadenoma; 2 - macroadenoma; 3 - giant adenoma.

що свідчить про пізню діагностику при досить короткому ДНП (Me = 3 роки). Це можна пояснити особливостями перебігу захворювання, а саме: домінуванням скарг загального характеру, а також високою проліферацією клітин пухлини. Поява порушень менструального циклу і галактореї змушують жінок до більш раннього звернення за медичною допомогою, в той час як чоловіки, зазвичай, розцінюють виникаючі порушення статевої функції, як вікові зміни.

У чоловіків, як і у жінок, першими клінічними проявами органічної гіперПРЛ були скарги, пов'язані з порушеннями статевої функції: зниження потенції (100 %) і лібідо (100 %). Галакторея 1-го ступеня виявлена у 2 чоловіків (22,2 %). Неврологічні скарги були представлені головним болем (67,2 %), запамороченнями (22,2 %), порушеннями зору і обмеженням полів зору (55,5 %), а серед загальносоматичних скарг хворі відзначали тільки загальну слабкість і зниження працездатності (58 %). У 3 чоловіків була відсутня будь-яка клінічна симптоматика гіперПРЛ, а аденому гіпофіза діагностували випадково при проведенні МРТ головного мозку з приводу інших причин. Приводом для первинного звернення за медичною допомогою була скарга на зниження гостроти зору та / або обмеження бічних полів зору, які, як відомо, є ознаками об'ємного процесу в селлярній області.

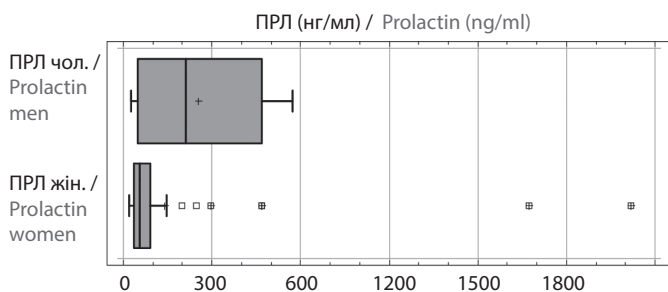


Рис. 1. / Figure 1. Сумарна секреторна активність пролактиноми у чоловіків і жінок / Total prolactinoma secretory activity in men and women

Порівняння частоти нейроофтальмологічних і загальних (неспецифічних) скарг у жінок і чоловіків з ПРОЛ на момент обстеження дозволило виявити відмінності за такими скаргами, як слабкість ($p = 0,01$), швидка стомлюваність ($p = 0,04$) і зниження емоційного стану зі схильністю до розвитку депресії ($p = 0,05$), які частіше зустрічалися у чоловіків.

Аналіз гормональних показників у хворих різної статі (табл. 1, 2) показав, що у чоловіків рівень ПРЛ, що характеризує ССА аденоми, коливався в межах від 26,58 до 574,40 нг/мл і був значно вище, ніж у жінок ($(254,02 \pm 68,65; SD = 205,96; Me = 212,1)$ і $(141,55 \pm 41,74; SD = 301,01; Me = 54,85)$ нг/мл відповідно, ($p = 0,001$), незважаючи на те, що у жінок рівень гормону також варіював в досить широких межах від 20,68 до 1719,0 нг/мл (рис. 1).

Виявлену відмінність можна пояснити тим, що в 7 обстежених чоловіків (77,8 %) була інвазивна макроПРОЛ, в тому числі у одного хворого – гігантська аденома, що достовірно частіше, ніж у жінок, у яких захворювання на стадії макроПРОЛ виявлено у 12 обстежених (23,1 %), в тому числі у 2 – на стадії гігантської аденоми ($p < 0,05$).

У чоловіків була і більш високою ПарСА, показник якої коливався в межах від 5,77 до 367,54 нг/мл/см³ і в середньому склав $(136,97 \pm 47,80; SD = 143,4; Me = 53,03)$ нг/мл/см³. У жінок ПарСА була в межах $(52,7141,39)$ нг/мл/см³, в середньому – $(115,40 \pm 18,79; SD = 135,49; Me = 80,79)$ нг/мл/см³ ($p < 0,05$ у порівнянні з чоловіками) (рис. 2).

Загалом у групі всіх пацієнтів виявлена статистично значуща негативна регресійна залежність ПарСА від розмірів аденоми ($r = -0,22; p < 0,001$), а також ССА і ПарСА ($r = -0,3; p = 0,01$).

Виявлена регресійна залежність між ССА, про яку можна судити по вихідному рівню ПРЛ в крові, і обсягом гіпофіза ($r = 0,3; p < 0,01$). Результати досліджень, проведених іншими авторами, також чітко вказують на зв'язок між рівнем ПРЛ і обсягом аденоми гіпофіза [28, 29].

Тривалість ДНП захворювання в цілому по групі хворих склала $Me = 26,0 [2,0-325,0]$ місяців, при цьому

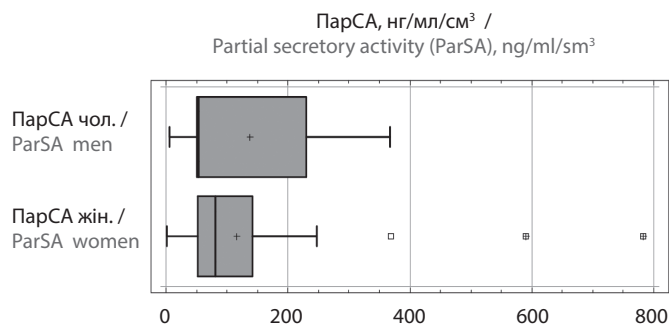


Рис. 2. / Figure 2. Парціальна секреторна активність (ПарСА) пролактиноми у жінок та чоловіків / Partial secretory activity (ParSA) of prolactinoma in women and men

у чоловіків середня тривалість ДНП була $51,5 \pm 13,3$ міс. (Me = 50,0 [3,0–132,0] міс., а у жінок – в середньому $49,4 \pm 8,7$ міс., (Me = 24,0 [2,0–325,0] міс.)) Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей, у чоловіків тривалість ДНП була менше, але при цьому захворювання виявлено вже на стадії макроаденоми, що вказує на досить високу проліферативну активність пухлинного процесу у чоловіків в порівнянні з жінками. Одночасно з цим, такий широкий діапазон значень ДНП, можливо, свідчить про особливості клінічного перебігу ПРОЛ у кожного конкретного хворого, а також інформованості фахівців в окремо взятих лікувальних закладах про клінічні прояви і методи діагностики цієї ендокринопатії. Також виявлена кореляційна залежність між віком хворого і тривалістю ДНП ($r = 0,48$; $p < 0,01$) (рис. 3).

Оцінюючи гормональну активність ПРОЛ залежно від розмірів пухлини, встановлено, що при мікроаденомах рівень ПРЛ був достовірно нижче в порівнянні з цим показником в групі хворих з макро- і гігантськими аденомами: ($78,74 \pm 12,92$; SD = 82,6; Me = 51,9 [27,7–470,0] нг/мл і ($336,5 \pm 106,8$; SD = 465,7; Me = 200,0 [20,7–1719,0] нг/мл відповідно, $p < 0,01$).

Таким чином, при проведенні порівняного аналізу клінічних ознак та гормонального статусу було виявлено

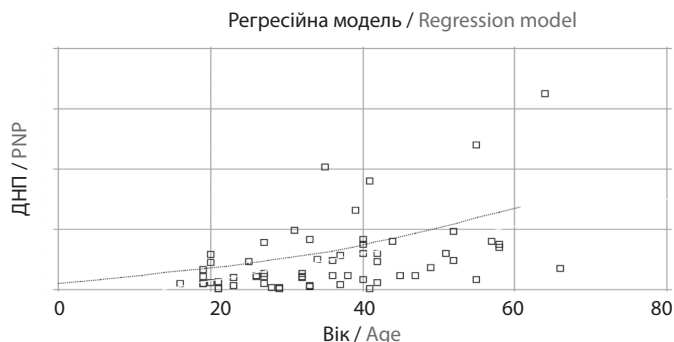


Рис. 3. / Figure 3. Залежність тривалості донозологічного періоду (ДНП) від віку пацієнтів з пролактиномою / Dependence of the duration of the prenosological period (PNP) from the age of patients with prolactinoma

особливості перебігу захворювання у хворих в залежності від віку та статі.

ВИСНОВКИ

1 У чоловіків органічна гіперпролактинемія характеризується перевагою загальносоматичних і неврологічних скарг, а порушення статевої функції не є причиною вчасного звернення до лікаря, що призводить до пізньої діагностики основного захворювання, в більшості випадків на стадії макроПРОЛ.

2 Для жінок репродуктивного віку з ПРОЛ, так само, як і при синдромі гіперПРЛ неорганічного генезу, основною скаргою можна вважати порушення менструальної функції, а неврологічні і загальносоматичні скарги не є пріоритетними для хворих.

3 Для жінок в періоді менопаузи першочерговими є загальносоматичні і неврологічні скарги, що і змушує хворих звертатися за медичною допомогою до лікарів загальної практики – сімейної медицини та невропатологів.

4 Вища активність пухлинного процесу виявлена у чоловіків. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ПРЛ і розміром пухлини, ССА та ПарСА, що вимагає диференційованих підходів до супресивної терапії.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Karachentsev II. Modern methods of the treating of endocrine diseases: a view of Ukrainian endocrinologists. *Ukrayins'ky medychnyy chasopys* [Internet]. 2011 May; 3(83). Available from: <https://www.umj.com.ua/article/13421/sovremnye-metody-lecheniya-endokrinnyx-zabolevaniy-vzglyad-ukrainskix-endokrinologov>.
2. Dedov II, Melnichenko GA, Pronin VS. Clinic and diagnosis of endocrine disorders. Moscow; 2005. 248 p.
3. Rzayeva AV, Mamedhasanov RM, Aliyeva EM, Akhundova NE, Mamedova SS. Clinical manifestations of hyperprolactinemia in puberty and reproductive periods. *Meditinskiye novosti* [Internet]. 2018 Dec; 6:71–3. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/v/klinicheskie-proyavleniya-giperprolaktinemii-v-pubertatnom-i-reproduktivnom-periodah>.
4. Il'vayskaya IA, Marova EI. Biology of prolactin. *Neuroendocrinological control and regulation of secretion*. *Akush I Gin*. 2000 Oct; 5:42–4.
5. Vaks VV, Marova EI. Prolactinomas in men: diagnostics and possibilities of drug therapy. 2003; Moscow. p. 89–94.
6. Vaks VV. Hypogonadotropic hypogonadism in men. In: *II Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya Aktual'nyye problemy neuroendokrinologii*; 2001; Moscow. p. 73–84.
7. Kravchun NA. Hyperprolactinemic conditions. In: Karachentsev I, editor. 100 selected lectures on endocrinology. 1st ed. Kharkiv; 2009. p. 842–7.
8. Kuzmina IY, Lipko OP, Pasiyeshvili NM, Tkachova OV. The choice of treatment method for women with endocrine infertility on the background of hyperprolactinemia. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2012; 15(2):183–5.
9. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* [Internet]. 2006 Jul 06; 65:265–273. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x.
10. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am* [Internet]. 2008 Mar; 37(1):67–99. DOI: 10.1016/j.ecl.2007.10.013.
11. Sonigo C, Bouilly J, Carré N, Tolle V, Caraty A, Tello J, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest* [Internet]. 2012 Oct; 122(10):3791–5. DOI: 10.1172/JCI63937.
12. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2015 Oct; 22(10):1562–7. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.03.058.
13. Romijn JA. Hyperprolactinemia and prolactinoma [Internet]. 2014; 124:185–95. DOI: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00013-7.
14. Gerasimov GA. Differential diagnosis and treatment of hypophysis adenomas and hyperprolactinemic syndrom [dissertation's thesis]. Moscow; 1990. 44 p.

15. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat. Rev. Endocrinol* [Internet]. 2011 May;7(5):267–78. DOI: 10.1038/nrendo.2011.37.
16. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Dec;91(12):4769–75. DOI:10.1210/jc.2006-1668.
17. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. April 1, 2011;96(4):894–904. DOI: 10.1210/jc.2010-1048.
18. Calle-Rodríguez RD, Giannini C, Scheithauer BW, Lloyd RV, Wollan PC, Kovacs KT, et al. Prolactinomas in male and female patients: A comparative clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1998 Nov;73(11):1046–52. DOI: 10.4065/73.11.1046.
19. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1997 Jul;82(7):2102–7. DOI: 10.1210/jcem.82.7.4088.
20. Bolyakov A, Paduch DA. Prolactin in men's health and disease. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2011 Nov;21(6):527–34. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32834bdf01.
21. Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 Mar;206(3):213.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.010.
22. Mah P, Webster J. Hyperprolactinemia: Etiology, Diagnosis, and Management. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2002 Nov;20(4):365–74. DOI: 10.1055/s-2002-36709.
23. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Neth J Med* [Internet]. 2010 Mar;68(3):104–12. Available from: <http://www.njmsonline.nl/getpdf.php?id=897>.
24. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2013 Jun 1;87(11):781–8. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2013/0601/p781.html>.
25. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA* [Internet]. 2017 Feb 7;317(5):516–24. DOI: 10.1001/jama.2016.19699.
26. Dedov II, Melnichenko GA, Romantsova TI. Hyperprolactinemic syndrom. Moscow; 2004. 98 p.
27. Melnichenko GA, Marova EI, Dzeranova LK. Diagnosis and treatment of neuroendocrinological diseases. Moscow: Adamant; 2003. 256 p.
28. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* [Internet]. 2003 Dec;112(11):1603–18. DOI: 10.1172/JCI20401.
29. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol*. 2003;2(1):23–32.
30. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Feb;96(2):273–88. DOI: 10.1210/jc.2010-1692.
31. Di Chiro G, Nelson KB. The volume of the cella turcica. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1962 Jun;87:989–1008.
32. Lukjanionok PI, Dubrovin AV, Gudkova TK, Borodin OY. Determination of the pituitary gland size according to sagittal sections in low-field magnetic resonance imaging. *Med. vizualizatsiya*. 2007;3:29–36.
33. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 May;94(5):1509–17. DOI: 10.1210/jc.2008-2421.
34. Pronin VS, Agadzhanian SE, Gitel EP. Features of the clinical course of acromegaly and therapeutic tactics depending on the age of patients at the onset of the disease. *Probl Endokrinologii*. 2006;52(3):33–40.
35. Mykytyuk MR. To the issue of the evaluation of secretory and proliferative activity of STH-secreting pituitary adenomas. *Visn Probl Biolohiyi ta Medytsyny*. 2014;112(3):161–5.
36. Levy MJ, Matharu M, Goadsby PJ. Chronic headache and pituitary tumors. *Curr Pain Headache Rep*. 2008 Jan;12(1):74–8.
37. Tejlor RB. Hard diagnosis. 2nd ed. Moscow: Medytsyna; 1995. Vol. 1; p. 400–18.
38. Manukhin I, Tumilovich L, Gevorgyan M. Clinical lectures on gynecological endocrinology. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2001. 247 p.



РЕЗЮМЕ

Клинико-гормональный статус больных с органической гиперпролактинемией

О. О. Хижняк¹, М. Р. Микитюк², Т. Г. Гогитидзе³,
Н. Е. Барабаш⁴, Е. Г. Манская¹, Т. М. Тихонова⁴,
Р. С. Николаев¹

¹ Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», ул. Алчевских, 10, Харьков 61002, Украина

² Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, ул. Амосова, 58, Харьков 61176, Украина

³ Батумский международный университет БАУ, ул. Генерала Аслана Абашидзе, 14, Батуми 6010, Грузия

⁴ Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, пл. Свободы, 4, Харьков, 61000, Украина

Цель исследования: провести анализ клинико-anamnestических данных больных с изолированной пролактиномой при первичном обследовании (то есть до начала патогенетического лечения) для представления их клинико-гормональной характеристики. Материалы и методы исследования: проведено исследование клинико-гормонального статуса у больных с гиперпролактинемией опухолевого генеза: у 61 пациента (9 мужчин и 52 женщин) в возрасте от 16 до 66 лет. Оценивали суммарную секреторную активность, частичную секреторную активность пролактиномы и скорость опухолевого роста. Установлены различия в клинической манифестации пролактином у женщин и мужчин. В целом по группе всех пациентов выявлена статистически значимая отрицательная регрессионная зависимость парциальной секреторной активности пролактиномы от размеров аденомы, а также парциальной секреторной активности

пролактиномы и скорости опухолевого роста. Выявлена регрессионная зависимость между парциальной секреторной активностью пролактиномы, о которой можно судить по исходному уровню пролактина в крови, и объемом гипофиза. У мужчин органическая гиперпролактинемия характеризуется преобладанием общесоматических и неврологических жалоб, а нарушения половой функции не являются причиной своевременного обращения к врачу, что приводит к поздней диагностике основного заболевания, в большинстве случаев на стадии макропролактиномы. Для женщин репродуктивного возраста с пролактиномой, как и при синдроме гиперпролактинемии неорганического генеза, основной жалобой можно считать нарушение менструальной функции, а неврологические и общесоматические жалобы не являются приоритетными для больных. Для женщин в периоде менопаузы первоочередными являются общесоматические и неврологические жалобы, которые заставляют больных обращаться за медицинской помощью к врачам общей практики – семейной медицины и невропатологам. Более высокая активность опухолевого процесса выявлена у мужчин. Установлена положительная корреляционная связь между уровнем пролактина и размером опухоли, суммарной секреторной активностью и парциальной секреторной активностью пролактиномы, что требует дифференцированных подходов к супрессивной терапии.

Ключевые слова: органическая гиперпролактинемия, пролактинома, соматомаммотропинома, аденома гипофиза, галакторея, суммарная секреторная активность, парциальная секреторная активность, скорость опухолевого роста.

Для цитирования: Хижняк ОО, Микитюк МР, Гогитидзе ТГ, Барабаш НЕ, Манская ЕГ, Тихонова ТМ, Николаев РС. Клинико-гормональный статус больных с органической гиперпролактинемией. *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины*. 2019;25(4):415–22. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-415-422.

Статья поступила в редакцию 5 октября 2019 | Направлена на рецензирование 2 ноября 2019 | Принята в печать 17 декабря 2019