



от 20 до 50 лет, в подавляющем большинстве случаев – женщины [4, с. 14; 7, с. 240; 9, с. 3–6; 10, с. 225–246].

Ключевой фактор патогенеза гормонпродуцирующих микропролактином гипофиза – гиперпролактинемия, которая является маркером сбоя гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений и *запускает каскад нейроэндокринных изменений*, что у женщин клинически проявляется нарушением менструальной, а в последующем и репродуктивной функций, а также разнообразной патологией молочных желез с развитием синдрома галактореи. В литературе описаны сопутствующие эндокринные нарушения (в виде андрогении надпочечникового генеза, дисфункции щитовидной железы, гиперинсулинемии, остеопороза) и офтальмологические изменения [4, с. 14; 3, с. 29–69]. Незаслуженно мало уделено внимания неврологическим, психоаффективным расстройствам, возникающим, по нашим наблюдениям, при описанном синдроме более чем в половине случаев.

Среди неврологических проявлений гормонпродуцирующих микропролактином гипофиза у женщин репродуктивного возраста ведущее место занимает синдром головных болей. По нашим наблюдениям, распространённость головных болей среди данной группы больных составляет более 80 %.

Патогенетические аспекты головной боли у данной группы больных не выяснены. Предполагается участие тригеминальной системы – раздражение (механическое сдавление) рецепторов диафрагмы турецкого седла микропролактиномой [6, с. 86–88, 8, с. 84]. Однако детальный анализ структуры головной боли не находит зависимости между размером, локализацией микропролактином и характером головной боли.

Более вероятной представляется теория развития цефалгического синдрома в результате сложных гормональных,

нейромедиаторных и биохимических процессов, развивающихся в результате нарушения регуляторной функции гипофиза, запускающего каскад патологических сдвигов. В свете последних открытий в области нейроэндокринологии, уровень гипофизарных гормонов, прежде всего, пролактина, считается индикатором моноамино-пептидных отношений в высших регуляторных структурах головного мозга, в том числе надсегментарном вегетативном аппарате, лимбико-ретикулярном комплексе [1, с. 46–48; 2, с. 62–69; 5, с. 48–59]. С нашей точки зрения развитие головных болей следует в значительной степени объяснять с позиции нарушения нейромедиаторного обмена, прежде всего, соотношения серотонина и дофамина. Также вероятно участие и других нейромедиаторов – гистамина, гамма-аминомасляной кислоты, ацетилхолина, эндогенного опиоидного пептида, β -эндорфина, тахикинина А и В, субстанции Р, вазопрессина, участвующих в регуляции синтеза пролактина (табл. 1) [1, с. 46–48], нарушения гормонального статуса и нейроэндокринного изменения регуляции тонуса церебральных сосудов.

Целью нашей работы является определение клинических форм головной боли у пациенток с синдромом гиперпролактинемии, обусловленным микропролактиномой гипофиза, анализ зависимости развития синдрома головных болей от показателей нарушения гормонального статуса, характеристика церебральной гемодинамики испытуемой группы пациенток и анализ динамики показателей кровообращения головного мозга на фоне проводимой патогенетической терапии гиперпролактинемии препаратами каберголина.

Материалы и методы. В проведённом исследовании участвовали 72 пациентки в возрасте 18–32 лет, которые были распределены на две группы:



основная группа, А ($n = 52$) – женщины репродуктивного возраста с диагностированными гормонопродуцирующими микропролактиномами; контрольная группа, В ($n = 20$) – женщины без пато-

логии гипофиза. В зависимости от степени нарушения овариально-менструального цикла все пациентки группы А были распределены на три клинические подгруппы.

Таблица 1

Регуляторы синтеза пролактина

Ингибирующие факторы	Рилизинг-факторы	Синхронизирующие факторы
Дофамин	Эстрогены	Серотонин
Соматостатин	Ангиотензин II	Прогестерон
Вазопрессин	Эндогенный опиоидный пептид	
	β -эндорфин	
	Тахикинин А и В	
	Субстанция Р	
	Вазоактивный интестинальный полипептид	
	Прогестерон	

Подгруппа А-1 ($n = 20$) – женщины с эпизодами олиго- и опсоменореи (1–3 раза в год) на фоне нормально-менструального цикла. Критерии гормонального фона: гиперпролактинемия $34,2 \pm 6,4$ нг/мл, относительная гиперэстрогемия $172,33 \pm 36,8$ нг/мл на фоне гипопрогестеронемии $18,6 \pm 0,94$ нг/мл. Подгруппа А-2 ($n = 26$) – пациентки с эпизодами аменореи (1–2 раза в год), чередующимися с восстановленными менструальными циклами. Критерии гормонального фона: гиперпролактинемия $34,2 \pm 6,4$ нг/мл, гипоестрогемия $109,2 \pm 14,33$ нг/мл, гипопрогестеронемия $12,4 \pm 2,44$ нг/мл. Подгруппа А-3 ($n = 6$) – стойкая вторичная аменорея свыше 6 месяцев. Критерии гормонального фона: гиперпролактинемия $46,5 \pm 3,4$ нг/мл, выраженные гипоестрогемия $46,68 \pm 23,6$ нг/мл, гипо-

прогестеронемия $3,2 \pm 0,54$ нг/мл, гиперкортизолемиа $820 \pm 28,8$ нмоль/л.

Все пациентки основной группы получали патогенетическую терапию агонистами дофамина, являющимися прямыми стимуляторами дофаминовых D2-рецепторов лактотропных клеток гипофиза – препаратами каберголинового ряда.

В ходе работы использовались следующие методы исследования: нейровизуализация (МРТ или КТ головного мозга с внутривенным усилением); лабораторные исследования уровней гормонов (пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЕА-с), кортизола и др.) иммуноферментными методами; дуплексное сканирование экстра-, интракраниальных сосудов.

Для классификации головных болей использовалась международная



классификация головных болей второго пересмотра (2004 г.). Проведён детальный анализ жалоб больных, изучен анамнез, стандартные клинические показатели.

Обработку результатов проводили, используя стандартные параметрические методы в специализированном программном пакете «Medstat».

Собственные наблюдения. При сборе анамнеза своевременное наступление менархе, регулярный менструальный цикл как критерии исходно нормального гормонального фона в основной группе наблюдались соответственно в 90 и 80 % случаев, в 93 и 86,6 % случаев в контрольной группе. У всех пациенток испытуемой группы ($n = 52$) с выявленным синдромом головных болей (42 случая, 80,7%) цефалгии дебютировали параллельно с нарушением оварияльно-менструального цик-

ла. В 71,2 % случаев диагностированы мигрень и возможная мигрень, 15,5 % пациенток описывали головные боли, удовлетворяющие критериям частой эпизодической головной боли напряжения без вовлечения перикраниальной мускулатуры, в 13,3 % выявлены головные боли, полностью не попадающие под диагностические критерии (неклассифицируемые). Последний клинический вариант имел общие черты с мигренью и головной болью напряжения.

Была выявлена обратная зависимость между степенью дефекта гормонального статуса и частотой выявления головных болей (табл. 2). Мигрень, возможная мигрень как максимально представленный вариант выявлен у пациенток с минимальными нарушениями оварияльно-менструального цикла, умеренными нарушениями показателей гормонального фона.

Таблица 2
Распределение клинических форм головной боли по подгруппам больных в зависимости от степени нарушения менструально-оварияльного цикла

Параметры	Подгруппа А-1 ($n = 20$)		Подгруппа А-2 ($n = 26$)		Подгруппа А-3 ($n = 6$)	
	n	%	n	%	n	%
Мигрень, возможная мигрень	16	80 %	11	42 %	2	33 %
Головная боль напряжения без вовлечения перикраниальной мускулатуры	1	5 %	5	19 %	1	16 %
Неклассифицируемая головная боль	1	5 %	2	8 %	3	50 %

При анализе церебральной гемодинамики обнаружены признаки дисрегуляции тонуса сосудистой стенки в виде снижения индексов резистентности и пульсативности в интракраниальных сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов, затруднения венозного оттока по вене Розенталя, максимально представленные в подгруппе

А-1. Отмечена достоверная положительная динамика указанных показателей на фоне проводимой патогенетической терапии гиперпролактинемии препаратами каберголина (табл. 3), что подтверждает, по нашему мнению, предложенный генез развития синдрома головных болей у испытуемой группы пациенток.



Таблица 3

Динамика показателей церебральной гемодинамики на фоне проводимой патогенетической терапии у больных в подгруппе А-1

Параметры	Исходные данные				На фоне проводимой терапии				p – статистическая значимость		
	диапазон	M ± m	диапазон	M ± m	диапазон	M ± m	диапазон	M ± m	ИП	ИР	
	ИП		ИР		ИП		ИР				
	Интрацеребральные артерии, группа А-1									Значимость изменений показателей на фоне терапии	
СМА	0,42–0,58	0,518 ± 0,010	0,46–0,55	0,522 ± 0,005	0,51–0,79	0,654 ± 0,020	0,52–0,79	0,697 ± 0,020	< 0,001	< 0,001	
ПМА	0,42–0,53	0,491 ± 0,007	0,43–0,6	0,548 ± 0,010	0,47–0,74	0,680 ± 0,014	0,55–0,73	0,641 ± 0,013	< 0,001	< 0,001	
ЗМА	0,46–0,57	0,519 ± 0,008	0,47–0,59	0,545 ± 0,008	0,47–0,79	0,732 ± 0,015	0,48–0,76	0,656 ± 0,021	< 0,001	< 0,001	
ПА	0,44–0,58	0,532 ± 0,009	0,44–0,56	0,530 ± 0,006	0,50–0,81	0,686 ± 0,021	0,70–0,79	0,743 ± 0,006	< 0,001	< 0,001	
ОА	0,45–0,53	0,502 ± 0,005	0,41–0,55	0,509 ± 0,008	0,51–0,76	0,681 ± 0,017	0,66–0,79	0,741 ± 0,007	< 0,001	< 0,001	
Вены Розенталя, группа А-1									p – статистическая значимость		
диапазон		M ± m		диапазон		M ± m		Значимость изменений показателей на фоне терапии			
СК		18–23		20,300 ± 0,398		13–16		14,300 ± 0,219		< 0,001	
Контрольная группа							p – статистическая значимость		p – статистическая значимость		
диапазон		M ± m		диапазон		M ± m		ИП	ИР	ИП	ИР
ИП		ИР		ИП		ИР					
Интрацеребральные артерии, контрольная группа							Сравнение с контролем показателей до терапии		Сравнение с контролем показателей на фоне терапии		
0,7–0,91	0,806 ± 0,014		0,64–0,82		0,751 ± 0,013		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
0,64–0,87	0,765 ± 0,016		0,62–0,83		0,723 ± 0,016		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
0,65–0,85	0,738 ± 0,015		0,66–0,77		0,724 ± 0,009		< 0,001	< 0,001	0,736	< 0,001	
0,64–0,84	0,764 ± 0,012		0,63–0,79		0,735 ± 0,010		< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,399	
0,64–0,81	0,759 ± 0,010		0,67–0,79		0,751 ± 0,007		< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,151	
Вены Розенталя, контрольная группа							p – статистическая значимость		p – статистическая значимость		
диапазон			M ± m			Сравнение с контролем показателей до терапии		Сравнение с контролем показателей на фоне терапии			
12–15			13,600 ± 0,245			< 0,001		< 0,001			

Примечания: M ± m – соответственно среднее арифметическое и величина стандартной ошибки; p – уровень статистической значимости.



Выводы

В ходе исследования установлено, что синдром головной боли относится к ранним проявлениям синдрома гиперпролактинемии у пациенток с микропролактиномами гипофиза. Развивается, в большей степени, на фоне качественных изменений нейромедиаторного обмена, гормонального статуса женщин, нарушения регуляции церебральной гемодинамики в дебюте заболевания. Самой частой формой головных болей является мигрень, возможная мигрень.

Библиографический список

1. Ахкубекова Н. К. Взаимодействие эстрогенов, прогестерона и дофамина в регуляции секреции пролактина // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – № 6. – С. 46–48.
2. Бабичев В. Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59. – № 1. – С. 62–69.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. Ф. Эндокринология. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 29–69.
4. Дзеранова Л. К. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 14 с.
5. Карева Е. Н., Олейникова О. М., Панов В. О. и др. Эстрогены и головной мозг // Вестник РАМН. – 2012. – № 2. – С. 48–59.
6. Лмелин Л. В., Богданова Ю. Л., Корешкина М. И. и др. Диагностика первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – № 1. – С. 86–88.
7. Симоненко В. Б., Дулин П. А., Маканич М. А. Нейроэндокринные опухоли: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.
8. Подчуфарова Е. В., Яхно Н. Н. Хроническая боль. Патогенез, клиника, лечение: учеб. пособие для врачей. – М.: Артинфо Паблшинг, 2009. – 84 с.
9. Antonio Ciccarelli, Adrian F. Daly, Albert Beckers. The Epidemiology of Prolactinomas // Pituitary. – 2010. – Vol. 8. – № 1. – P. 3–6.
10. Thapar K., Kovacs K., Scheithauer B. W., Lloyd R. V. Diagnosis and Management of Pituitary Tumors // Humana press, Totowa. – New Jersey, 2001. – P. 225–246.

Библиографический список

1. Ahkubekova N. K. Vzaimodeystvie estrogenov, progesterona i dofamina v regulatsii sekretsii prolaktina // Problemy endokrinologii. – 2009. – Т. 55. – № 6. – С. 46–48.
2. Babichev V. N. Organizatsiya i funktsionirovanie neuroendokrinnoy sistemy // Problemy endokrinologii. – 2013. – Т. 59. – № 1. – С. 62–69.
3. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Fadeev V. F. Endokrinologiya. – 2-e izd., pererab. i dop. – М.: GEOTAR-Media, 2007. – С. 29–69.
4. Dzeranova L. K. Sindrom giperprolaktinemii u zhenshin i muzhchin: klinika, diagnostika, lechenie: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – М., 2007. – 14 s.
5. Kareva E. N., Oleynikova O. M., Panov V. O. i dr. Estrogenyi i glavnoy mozg // Vestnik RAMN. – 2012. – № 2. – С. 48–59.
6. Lmelin L. V., Bogdanova Yu. L., Koreshkina M. I. i dr. Diagnostika pervichnykh i simptomaticheskikh form xronicheskoy ezhednevnoy glavnoy boli // Zhurnal nevrologii i psixiatrii. – 2011. – № 1. – С. 86–88.
7. Simonenko V. B., Dulin P. A., Makanich M. A. Neuroendokrinnyie opuholi: rukovodstvo. – М.: GEOTAR – Media, 2010. – 240 s.
8. Podchufarova E. V., Yahno N. N. Hronicheskaya bol. Patogenez, klinika, lechenie: ucheb. posobie dlya vrachey. – М.: Artinfo Publishing, 2009. – 84 s.
9. Antonio Ciccarelli, Adrian F. Daly, Albert Beckers. The Epidemiology of Prolactinomas // Pituitary. – 2010. – Vol. 8. – № 1. – P. 3–6.
10. Thapar K., Kovacs K., Scheithauer B. W., Lloyd R. V. Diagnosis and Management of Pituitary Tumors // Humana press, Totowa. – New Jersey, 2001. – P. 225–246.

© Корсунская Л. Л., Трушкевич А. А.,
Чуприна Л. А., Степур А. А., 2014