

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д.мед.н., профессор, член-кор. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

С.В. ГУНЬКОВ

к.мед.н., ведущий научный сотрудник Института гигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя МЗ Украины

О.А. ЕФИМЕНКО

к.мед.н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

В клинической практике врачи нередко сталкиваются с патологией, вызванной повышенным содержанием пролактина. Это сравнительно молодая проблема, поскольку только в 1971 г. был предложен радиоиммунологический метод определения пролактина у человека. По данным различных авторов, частота этой патологии колеблется от 6 до 50 случаев на 100 тыс. человек, а с учетом тех, кто ранее уже проходил лечение, показатели в несколько раз выше. В литературе можно обнаружить неоднозначный подход к интерпретации термина «гиперпролактинемия», к нормальным и патологическим показателям пролактина, правилам постановки диагноза, показаниям к проведению терапии и т.д. Одна из причин таких разногласий связана с тем, что больными гиперпролактинемией занимаются врачи разных специальностей – эндокринологи, гинекологи, нейрохирурги, которые, соответственно, имеют различные взгляды на проблему и свой подход к ведению таких пациентов. Другая причина связана с несовершенством коммерческих наборов для определения уровня пролактина.

Таким образом, возникла необходимость выработать тактику согласованных действий врачей различных специальностей. Первые согласованные рекомендации по диагностике и управлению пролактином [1] для клинической практики были предложены на 9-м Международном конгрессе по гипофизу (Ninth International Pituitary Congress) в 2005 г., который проходил в Сан-Диего (США). В дальнейшем эти рекомендации были дополнены и изменены консенсусом Французского общества эндокринологов [2] и практическим клиническим руководством по диагностике и лечению гиперпролактинемии, подготовленным Международным обществом эндокринологов в 2011 г. [3].

Хотя указанные нормативные документы не отвечают на целый ряд вопросов, с которыми сталкиваются специалисты, в этой работе мы постарались взглянуть на проблему гиперпролактинемии с позиций врача акушера-гине-

колога, учитывая рекомендации вышеупомянутых консенсусов, а также основываясь на нашем личном опыте.

Пролактин – это гормон, секретируемый передней долей гипофиза. Представляет собой полипептидный гормон, состоящий из 199 аминокислот и имеющий молекулярную массу 23,5 кДа. Последовательность аминокислот схожа с таковой у плацентарного лактогена и гормона роста, что на протяжении длительного периода времени создавало трудности при идентификации пролактина. Период его полураспада в крови составляет 20-30 мин [4-6].

Пролактину предписывают около 300 биологических функций. Основная его биологическая роль связана с регуляцией процессов репродукции: ростом молочных желез (МЖ), регуляцией лактации, поддержанием функции желтого тела, стимуляцией ангиогенеза. Кроме того, он принимает участие в регуляции поведения, большинства обменных процессов в организме, функции иммунной системы, деятельности других жизненно важных систем [7-10].

Пролактин является уникальным гормоном прежде всего потому, что в отличие от других гормонов гипофиза он спонтанно секретируется в больших количествах. Он синтезируется не только лактотрофами (клетками гипофиза), но также клетками мозга и другими тканями и может выполнять функции как гормона, так и нейропептида [10]. Его секреция не связана с действием рилизиг-гормона, и все попытки его обнаружения не увенчались успехом. Содержание этого гормона в организме регулируется за счет ингибирующего воздействия гипоталамуса. Следующая отличительная особенность пролактина – отсутствие эндокринного органа-мишени, на который он действует. Конечной точкой его приложения не являются эндокринные органы, а следовательно, отсутствует классическая гормонально опосредованная система обратной связи, характерная для других гипофизарных гормонов. Пролактин самостоятельно регулирует свою секрецию путем

ТАБЛИЦА 1

| Ткань/тип клеток, секретирующих пролактин | Биологическая жидкость, в которой содержится пролактин |
|---|--|
| Головной мозг/нейрон | Спинномозговая жидкость |
| Гипофиз/лактотроф | Слезы |
| Слезная железа/эпителий | Молоко |
| Тимус/тимоцит | Сыворотка крови |
| Лимфоузлы/эпителий | Моча |
| Потовая железа/эпителий | Фолликулярная жидкость |
| МЖ/эпителий | Амниотическая жидкость |
| Селезенка/лимфоцит | |
| Кожа/фибробласт | |
| Миометрий/миоцит | |
| Децидуальная оболочка/строма | |
| Костный мозг/лимфоидная клетка | |

ТАБЛИЦА 1.
ИСТОЧНИКИ ВНЕГИПОФИЗАРНОЙ
ПРОДУКЦИИ ПРОЛАКТИНА [13]

прямого воздействия на клетки гипоталамуса. Он так же, как и соматотропный гормон, воздействует на множество типов клеток в организме, однако спектр его биологических функций значительно шире.

Как уже упоминалось выше, основным местом синтеза пролактина являются лактотрофы (маммотрофы), расположенные в задне-латеральной части передней доли гипофиза и составляющие от 10 до 25% от всего клеточного состава аденогипофиза. В период беременности их количество достигает 70%. Кроме того, в гипофизе существуют промежуточные клетки – маммосоматотрофы, которые обладают биполярными свойствами и могут дифференцироваться в клетки, секретирующие как соматотропный гормон, так и пролактин. Доказано, что их дифференцировка в лактотрофы происходит под воздействием эстрогенов, а также после родов в период прикладывания ребенка к груди [11]. Выделяют две группы лактотрофов: чувствительные к дофамину и к тиреотропному релизинг-гормону (ТРГ) [12]. Также существуют внегипофизарные источники секреции пролактина (табл. 1).

Лактотрофы обладают высокой спонтанной секреторной активностью. Логично было бы предположить, что нарастание секреции пролактина (например во время кормления грудью) должно происходить под воздействием пролактин-релизинг-фактора (ПРФ), однако он еще не идентифицирован. Как показано на рисунке 1, регуляция секреции пролактина – это достаточно сложный механизм с вовлечением многих соединений, включая нейрорепептиды, нейрогормоны, нейромедиаторы, метаболические субстраты и гормональные сигнальные пути. В большинстве случаев нейромедиаторы регулируют секрецию пролактина на гипоталамическом уровне и на уровне туберо-инфундибулярной допаминергической системы (TuberolInfundibular DopAminergic, TIDA) в ЦНС. Среди гипоталамических нейрогормонов, тиреотропный гормон, окситоцин и вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) известны как ПРФ.

Одним из основных пролактинингибирующих факторов (ПИФ) является дофамин. Полагают, что основным местом синтеза дофамина в гипоталамусе является аркуатное ядро. По аксонам дофамин попадает к нервным окончаниям в срединном возвышении, а оттуда транспортируется в портальную систему и достигает передней доли гипофиза (гипоталамуса), где расположены лактотрофы. Это так называемая «короткая петля» механизма обратной связи.

Ингибирующие нейромедиаторы, такие как серотонин и норадреналин, увеличивают секрецию пролактина посредством снижения активности TIDA. Важную роль в стрессовой секреции этого гормона играет адренергическая модуляция, связанная с воздействием норадреналина и адреналина на β-рецепторы. Ацетилхолин, наоборот, вызывает снижение серологических концентраций пролактина посредством стимуляции TIDA.

Есть основания полагать, что нейротензин и γ-аминомасляная кислота (ГАМК) также принимают участие в регуляции содержания пролактина. Кроме того, пролактин совместно с ВИП, галанином и эндотелином может регулировать функцию лактотрофов посредством аутокринных и паракринных механизмов.¹

Однако существуют и другие механизмы регуляции секреции пролактина. Индуцируемое грудным кормлением увеличение его секреции блокируется антагонистом серотонина метизергидом, что свидетельствует о влиянии серотонина на секрецию пролактина. Мощным стимулятором секреции пролактина является и тиреотропный гормон (ТТГ). Наиболее низкая доза ТРГ, способная стимулировать секрецию ТТГ, одновременно стимулирует и секрецию пролактина. Однако в большинстве физиологических ситуаций секреция ТТГ и пролактина контролируется независимо друг от друга: лактация не приводит к увеличению секреции ТТГ, а первичный гипотиреоз весьма редко сопровождается избыточной продукцией пролактина.

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что самые важные физиологические стимулы выработки пролактина – кормление грудью и стресс, а также повышенный уровень овариальных стероидов, прежде всего эстрогенов. К подавляющим его секрецию факторам относят дофамин, серотонин, норадреналин, эндогенные опиоиды, галанин. Стимулирующие

¹ Термин «аутокринный» (autocrine) используется для описания процесса выработки клеткой определенных веществ, например гормонов или факторов роста, которые непосредственно могут влиять на рост той клетки, в которой они были синтезированы. Термин «паракринный» (paracrine) применяется для описания гормонов, которые секретируются эндокринными железами и влияют на функцию расположенных вблизи от них клеток; эти гормоны практически не переносятся кровью или лимфой на значительные расстояния от места их секреции.

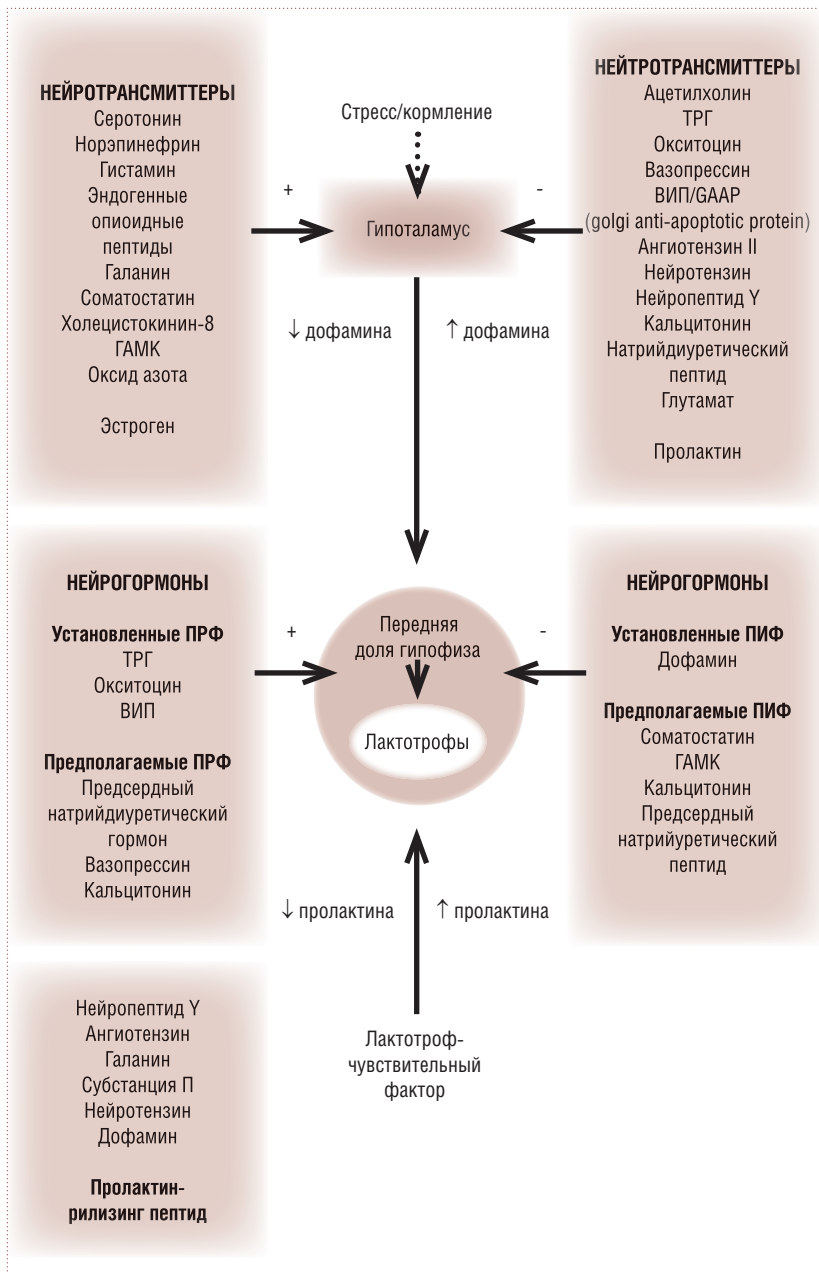


РИС. 1. РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

нейромедиаторы, наоборот, имеют тенденцию уменьшать секрецию пролактина в результате повышающейся секреторной активности (или выброса, экскреции) нейронами TIDA. Реакция лактотрофа зависит от действия факторов чувствительности лактотрофа, которые являются веществами, изменяющими реакцию лактотрофов на ПИФ или ПРФ [14].

Некоторые вещества могут изменять реакцию лактотрофов на ПИФ или ПРФ. К ним относится α -меланостимулирующий гормон, который снижает реакцию лактотрофов на высокую дозу дофамина. У больных, страдающих синдромом галактореи-амеореи, выявлено значительное повышение экскреции мелатонина, пролактина и снижение уровня норадреналина, дофамина по сравнению со здоровыми женщинами. Существует предположение о существовании связи между эпифизом, симпатoadренальной системой и лактотропными клетками гипофиза [15].

Такой нейропептид, как галанин, который широко представлен в гипоталамусе и передней доле гипофиза, также принимает участие в увеличении секреции пролактина. Уровень галанина регулируется дофамином, соматостатином (торможение), а также ТТГ (активизация) и эстрогенами, которые оказывают положительный эффект на генную экспрессию галанина в гипоталамусе. Соматостатин может не только подавлять секрецию соматостатин-релизинг-гормона, но и как было показано, на культуре клеток также подавляет индуцированную базальную секрецию пролактина. Нейроны соматостатина имеют множество эфферентных связей с галанином, нейротензином, нейропептидом Y, ГАМК, серотонином, энкефалином, субстанцией P, ТТГ и системой катехоламинов.

Эстрогены ингибируют активность всех трех групп гипоталамических нейроэндокринных дофаминергических нейронов в гипоталамусе. Кроме того, они стимулируют рост и дифференцировку лактотрофов, усиливают экспрессию гена пролактина, синтез, хранение и секрецию пролактина как путем прямого воздействия на ген, ответственный за синтез пролактина, так и, вероятно, вследствие уменьшения количества рецепторов к дофамину на пролактотрофах и блокируя секрецию дофамина [12].

ГАМК частично контролирует активность ПИФ без участия дофаминергической системы. Следует отметить, что активность ГАМК-ергических нейронов контролируется половыми стероидами. На секрецию пролактина также оказывают влияние метаболические субстраты. Установлено, что гипогликемия и аргинин стимулируют секрецию пролактина. К стимуляторам его секреции относят также инсулин, который усиливает выработку как гипофизарного, так и негипофизарного (децидуального) пролактина.

Ингибирующее влияние на секрецию пролактина оказывают глюкокортикоиды. Низкий уровень тироксина и трийодтиронина увеличивает секрецию пролактина, обусловленную ТТГ, тогда как высокий их уровень ингибируют накопление матричной РНК и секрецию пролактина [12].

Существуют достаточно противоречивые данные относительно влияния андрогенов на секрецию пролактина. Одни ученые предполагают, что неароматизированные андрогены, в частности дигидротестостерон, не оказывают влияния на секрецию пролактина. В качестве аргумента приводятся данные о том, что у 30-40% пациенток с синдромом гиперпролактинемии повышен уровень дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С). Однако активизировать секрецию пролактина может тестостерон посредством его эстрогенных метаболитов. Другие исследователи

считают, что повышенные уровни ДГЭА и ДГЭА-С связаны с нарушением метаболизма андрогенов в надпочечниках под действием пролактина, которому предписывается роль дополнительного фактора, регулирующего секрецию надпочечниковых андрогенов. Последнюю гипотезу подтверждает тот факт, что ученые выделили рецепторы к пролактину в сетчатой зоне надпочечников [16].

Выявлено, что секреция пролактина имеет выраженный циркадный ритм на протяжении суток, и появляется он уже в пубертатном периоде. Амплитуды высвобождения пролактина повторяются каждые 95 мин. Уровень пролактина достигает пиковых значений в ночное время, уже через 60-90 мин после засыпания. После пробуждения концентрация пролактина в плазме резко снижается и в течение нескольких часов достигает показателей базального уровня. Считается, что минимальная концентрация пролактина в крови наблюдается в период от 9-10 ч и примерно до полудня (рис. 2). Период его полураспада в крови составляет 20-30 мин. При опухолевых процессах суточный ритм секреции гормона исчезает. При некоторых заболеваниях эндокринной системы либо может наблюдаться запоздалое ночное повышение уровня пролактина, либо он вообще может отсутствовать.

Всплески секреции более выражены в период овуляции, в лютеиновой фазе менструального цикла (МЦ). Полагают, что они связаны с секреторными импульсами гонадолиберина. В период беременности и у кормящей матери отмечается значительное повышение концентрации пролактина в крови – до 200-320 нг/мл.

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод, что **биологические эффекты пролактина** заключаются в следующем:

1. Этот гормон участвует в процессах созревания фолликула и овуляции.
2. Поддерживает функцию желтого тела. Было доказано, что более высокий уровень пролактина (в пределах нормы) в лютеиновую фазу коррелирует с более высоким уровнем прогестерона и наоборот [18]. При гипопролактинемии (концентрация пролактина ниже 136 мМЕ/мл или 5 нг/мл) может наблюдаться прогестероновая недостаточность. Однако недостаточность секреции прогестерона отмечена и при гиперпролактинемии, и в этом случае возникновение прогестероновой недостаточности может быть связано с изменениями процессов метаболизма холестерина и с недостаточностью ферментов, участвующих в синтезе прогестерона [16].
3. Принимает участие в регуляции объема и состава амниотической жидкости. Считается, что в регуляции процессов эмбриогенеза принимает участие пролактин, синтезированный фетоплацентарным комплексом.

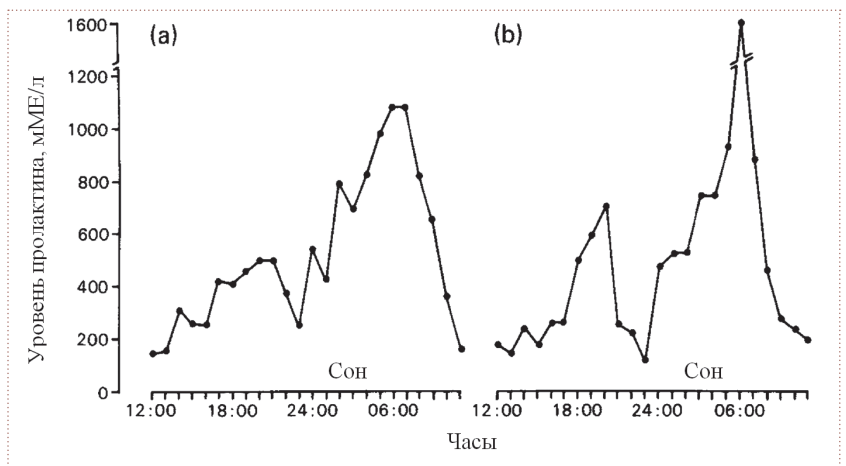


РИС. 2. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА В ТЕЧЕНИЕ СУТОК ПРИ НОРМАЛЬНОМ МЦ [17]

а – фолликулярная фаза цикла;
б – лютеиновая фаза цикла

4. Стимулирует развитие секреторного аппарата МЖ в период беременности. В этом процессе также принимают участие кортизол, плацентарный лактоген, эстрогены и прогестерон. При беременности высокие уровни прогестерона и эстрогенов блокируют действие пролактина на клетки-мишени МЖ, вследствие чего лактация не происходит. Резкое снижение уровней эстрогенов и прогестерона в послеродовом периоде приводит к разблокированию эффектов этих гормонов на клетки-мишени МЖ, к увеличению количества рецепторов пролактина в железистой ткани и, соответственно, к активации лактогенеза и лактации. Стимуляция лактогенеза сопровождается повышением синтеза белков молока (казеина и α -лактальбумина), а также жиров. В процессе регуляции лактогенеза, помимо пролактина, также принимают участие плацентарный лактоген, инсулин и кортизол.

5. Пролактин нередко называют «гормоном материнства», поскольку он оказывает влияние на поведение и стимулирует родительские реакции, материнский инстинкт и т.д.

6. Является регулятором половой функции у мужчин, необходим для нормальной функции яичек и развития добавочных половых желез, действует синергически с тестостероном и лютеинизирующим гормоном (ЛГ).

7. Регулирует секрецию инсулина. Гипопролактинемия сопровождается снижением секреции инсулина и возникновением метаболического синдрома [19].

8. Принимает участие в регуляции секреции надпочечниковых андрогенов и в их метаболизме.

ФОРМЫ ПРОЛАКТИНА

В клинической практике нередко приходится сталкиваться с несоответствием клинических и лабораторных данных по определению пролактина. Например, при высокой его концентрации отсутствует лакторея, а, наоборот, при нормальной – наблюдаются выделения из соска. Причин такого несоответствия несколько. Так, это может быть связано как с повышенной

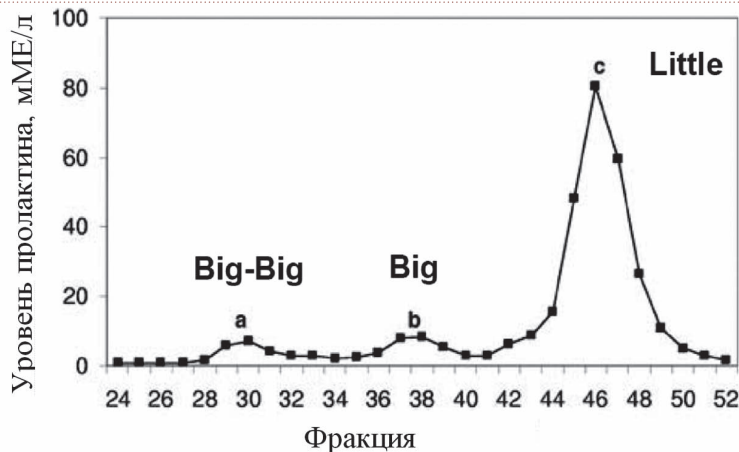


РИС. 3. СООТНОШЕНИЕ ФРАКЦИЙ ПРОЛАКТИНА В НОРМЕ [21]

чувствительностью рецепторов пролактина, так и с аномалиями самого гормона.

Пролактин существует в различных изоформах, которые отличаются по молекулярной массе. Около 80-90% пролактина в крови представлено мономерной формой с молекулярной массой 23,5 кДа, которая обладает высокой активностью. Существуют также димерная и тримерная формы с молекулярной массой 40-60 кДа или так называемый big-пролактин (большой пролактин). Содержание его может варьировать от 10 до 30%. Его активность значительно ниже, чем мономерного пролактина. Считается, что большой пролактин может конвертироваться в биологически активную мономерную форму [20].

Макропролактин или big-big-пролактин имеет молекулярную массу около 100 кДа. Его структура изменчива, и в большинстве случаев он связан антипролактиновыми иммуноглобулинами класса G (рис. 3). В комплексе с иммуноглобулином молекулярная масса составляет около 150 кДа. Относительное содержание его в норме колеблется от 0 до 10%, однако в некоторых случаях его концентрация может достигать 80%. Макропролактин обладает низким аффинитетом к рецепторам пролактина и низкой биологической активностью. Этим можно объяснить отсутствие клинических проявлений при гиперпролактинемии с повышенным уровнем макропролактина (макропролактинемия). В связи с большими размерами молекулы макропролактина затруднено его прохождение через сосудистую стенку, а следовательно, и снижен клиренс на уровне почечных клубочков, что способствует его накоплению в организме. До настоящего времени причина макропролактинемии окончательно не установлена. Среди возможных факторов называют аутоиммунный процесс, сопровождающийся образованием неспецифических иммуноглобулинов класса G, которые связывают пролактин. Образовавшийся комплекс накапливается в организме. Недавние исследования показали, что антипролактиновые антитела сохраняют стабильность в течение 5 нед, и по мнению

исследователей, макропролактинемия следует относить к хроническим заболеваниям [22]. После того, как в опухолевых экстрактах пролактином (опухолей гипофиза) был выявлен макропролактин, появились основания полагать, что таковой может иметь опухолевое происхождение [23]. Существуют и другие гипотезы о происхождении макропролактина.

Исследования последних лет с использованием гель-фильтрационной хроматографии показали, что около 20-45% случаев гиперпролактинемии связано с макропролактином [24].

Под термином «макропролактинемия» следует понимать преобладание циркулирующего пролактина, состоящего из big- и big-big-пролактина. Клинически макропролактинемия имеет различные проявления. У некоторых больных она протекает бессимптомно, и для наступления беременности не требуется терапия. По данным разных авторов, бессимптомное течение макропролактинемии встречается у 46-61% пациенток. У других женщин может наблюдаться олигоменорея, галакторея. Кроме того, выявлены и другие формы пролактина, роль которых сегодня до конца не известна и активно исследуется. Например, изоформа пролактина с молекулярной массой 16 кДа образуется в МЖ, однако обнаружена в печени и ткани мозга. Эта изоформа имеет высокую аффинность к рецепторам почек, в 30 раз превышающую аффинность пролактина с молекулярной массой 23,5 кДа. Доказано, что пролактин массой 16 кДа имеет большую аффинность и специфичность связывающего фрагмента к эпителиальным клеткам капилляров и таким образом оказывает подавляющее действие на ангиогенез [25]. Следовательно, обычный пролактин с молекулярной массой 23,5 кДа, продуцирующийся в МЖ, способствует пролиферации, а пролактин с молекулярной массой 16 кДа участвует в подавлении ангиогенеза.

Иммунокомпетентные клетки тимуса, селезенки и периферические лимфоциты тоже способны секретировать пролактин, похожий на гипофизарный, а также его изоформу с молекулярной массой 22 кДа. Однако регуляция секреции этого пролактина осуществляется не посредством классических D2-рецепторов дофамина, а рецепторов D4, D5. Предполагается, что лимфоцитарный пролактин участвует в регуляции иммунного ответа.

Кроме того, существует еще несколько форм пролактина со слабой биологической активностью, которые, как считают специалисты, регулируют секрецию обычного пролактина с массой 23,5 кДа. Это прежде всего гликозилированная форма пролактина с молекулярной массой 25 кДа, которая составляет 15-25% от всего этого гормона. Биологическая активность его в 4 раза ниже, чем у нормального

пролактин, – он оказывает влияние на секрецию и клиренс пролактина. Пролактин в фосфорилированной форме принимает участие в аутокринной регуляции его секреции путем подавления секреции нефосфорилированного пролактина клетками гипофиза. Таким образом гликозилированная и фосфорилированная формы пролактина влияют на секрецию и клиренс активного пролактина. По мнению специалистов, преобладанием той или иной фракции гормона при сходном уровне общего иммунореактивного пролактина объясняется несоответствие уровня пролактина клиническим проявлениям у пациенток с галактореей и нарушениями МЦ [12]. В гипофизе и сыворотке крови выявлена еще сплайсинговая форма пролактина с молекулярной массой 21 кДа. Биологическая роль этой формы еще не изучена.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Термином «гиперпролактинемия» обозначают повышенное содержание пролактина в крови. В связи с тем, что в литературе можно встретить различные мнения относительно диагностических критериев гиперпролактинемии, мы рекомендуем пользоваться критериями, предложенными в Руководстве по гиперпролактинемии (2011) Международного общества эндокринологов [3]. При интерпретации результатов анализов у больных с повышенным уровнем пролактина необходимо учитывать целый ряд ситуаций, обусловленных физиологической гиперпролактинемией (табл. 2).

Синдром гиперпролактинемии включает:

- ☛ гиперпролактинемия, выявленную по результатам лабораторных исследований;
- ☛ нарушение МЦ;
- ☛ бесплодие;
- ☛ галакторею;
- ☛ снижение либидо.

Для обозначения данного синдрома иногда используют другие названия – «гиперпролактинемический гипогонадизм» или «синдром персистирующей галактореи-аменореи».

В литературе выделяют три синдрома, для которых характерны галакторея и аменорея. Синдром Киари – Фроммеля – это аменорея, галакторея (выделения из МЖ) и атрофия половых органов, возникшие после родов. Раньше считалось, что развитие заболевания связано с функциональными нарушениями в гипоталамо-гипофизарной системе, возникающими в связи с беременностью, родами или с длительным кормлением грудью.

Между тем Арагонс и Дель Кастильо описали случаи галактореи и аменореи у нерожавших женщин. Дальнейшие наблюдения показали, что галакторея-аменорея может наблюдаться после перенесенного стресса или длительного применения лекарственных средств (гормональных препаратов, резерпина, аминазина и др.). Кроме того, была установлена связь этого заболевания с ревматизмом.

Форбс и Олбрайт описали синдром, для которого характерно сочетание аменореи, галактореи и гиперпролактинемии при сниженном уровне гонадотропинов. Эта форма наблюдается при опухолях переднего гипофиза и часто сопровождается ожирением и гирсутизмом на фоне отсутствия акромегалии.

Как уже было сказано выше, поскольку пролактин играет важную роль в регуляции репродуктивной сферы женщины, то повышение его уровня вызывает прежде всего целый ряд нарушений репродуктивной функции; сопровождается различными изменениями гипоталамо-гипофизарной системы, проявляющимися нарушением прямых и обратных связей в регуляции секреции гормонов. Установлено, что при гиперпролактинемии наблюдается ингибирование пульсирующей секреции гонадотропных рилизинг-гормонов. Такие изменения приводят к снижению частоты импульсов ЛГ, а также к блокированию рецепторов к этому гормону в яичниках. Кроме того, отмечено ингибирование зависимой от фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) овариальной ароматазы, что способствует снижению продукции эстрогенов. Также имеет место и ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулы. Пролактин может быть дополнительным фактором, регулирующим секрецию надпочечниковых андрогенов, поскольку у 40% больных гиперпролактинемией имеется нарушение секреции и метаболизма андрогенов – повышение уровней ДГЭА и дофамина ДГЭА-С, что приводит к клиническим проявлениям гиперандрогении (гирсутизму и акне) [16]. Чаще всего при гиперпролактинемии наблюдаются нарушения овариального и МЦ, галакторея, сексуальные расстройства, невынашивание беременности на ранних сроках, бесплодие.

Наиболее частые клинические проявления гиперпролактинемии:

- ☛ нарушения МЦ – укорочение лютеиновой фазы, ановуляторные циклы, опсоменорея, олигоменорея, аменорея;
- ☛ бесплодие;
- ☛ недостаточность лютеиновой фазы;
- ☛ гипоплазия матки;
- ☛ галакторея;
- ☛ дисгормональные заболевания МЖ, масталгия и мастодиния;
- ☛ предменструальный синдром;
- ☛ ожирение;
- ☛ гирсутный синдром;
- ☛ остеопения и остеопороз [41].

Отдельно следует остановиться на таком проявлении гиперпролактинемии, как галакторея. Галактореей называют патологическое выделение молока, тогда как лакторея – это его естественное выделение во время нормальной лактации [26]. Галакторея является характерным клиническим признаком гиперпролактинемии и диагностируется у 77% больных с повышенным уровнем пролактина [27]. Возникновение галактореи может быть первым признаком будущего заболевания. У 18% пациенток галакторея появляется за несколько лет до нарушения МЦ, у 56% – одновременно с нарушением цикла и только у 26% пациенток – спустя несколько лет после нарушения МЦ.

Различают три степени галактореи:

- I степень – выделение молозива из сосков каплями при пальпации;
- II степень – выделение молозива из сосков струей при пальпации;
- III степень – спонтанное постоянное выделение молозива из сосков.

Следует отметить, что наличие галактореи не всегда коррелирует с уровнем пролактина. В одних случаях при высокой концентрации пролактина возможно отсутствие

ТАБЛИЦА 2

| Факторы, вызывающие патологическое повышение уровня пролактина | | Физиологические состояния, сопровождающиеся повышением уровня пролактина |
|---|--|---|
| Экстрагенитальные заболевания | Ятрогенные факторы (фармакологические) | |
| <p>Системные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> - опоясывающий лишай - хроническая почечная недостаточность - цирроз - эпилептические припадки - ложная беременность <p>Рефлекторные причины:</p> <ul style="list-style-type: none"> - стимуляция грудного нерва (травмы и хирургические операции на грудной клетке и гипогастрии, межреберная невралгия, мастит, ожоги) <p>Поражения гипоталамо-гипофизарного тракта:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гранулемы - инфильтраты - облучение - опухоли из клеток кармана Ратке - травмы: ножки гипофиза, после операции в области турецкого седла - опухоли: краниофарингиома, герминома, метастазы в гипоталамус, менингиома, распространение гипофизарной опухоли за пределы турецкого седла <p>Заболевания гипофиза:</p> <ul style="list-style-type: none"> - акромегалия - идиопатические заболевания - лимфоцитарный гипофизит или параселлярные опухоли - макроаденома - макропролактинемия - полигормональная аденома - пролактинома - оперативное вмешательство - травма - синдром пустого турецкого седла <p>Экстрагипофизарные эндокринопатии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - первичный гипотиреоз - гипертиреоз - болезнь Аддисона - феминизирующая карцинома надпочечников - поликистоз яичников <p>Эктопическая продукция:</p> <ul style="list-style-type: none"> - бронхогенная карцинома - гипернефрома <p>Идиопатическая галакторея</p> | <p>Влагалищное исследование</p> <p>Манипуляции на шейке матки</p> <p>Анестетики</p> <p>Противосудорожные препараты</p> <p>Антидепрессанты</p> <p>Антигистаминные (H₂) препараты</p> <p>Антигипертензивные препараты</p> <p>Холиномиметики</p> <p>Препараты, стимулирующие гиперсекрецию желудка</p> <p>Блокаторы и ингибиторы синтеза дофамина</p> <p>Эстрогены (комбинированные оральные контрацептивы [КОК], заместительная гормональная терапия [ЗГТ])</p> <p>Нейролептики/антипсихотропные препараты</p> <p>Нейропептиды</p> <p>Опиаты и антагонисты опиатов</p> <p>Антагонисты кальция</p> | <p>Сон</p> <p>Физическая нагрузка</p> <p>Стресс</p> <p>Половой акт</p> <p>Беременность</p> <p>Период грудного вскармливания</p> <p>Перинатальный период (2-3 нед после родов)</p> <p>Употребление кофе</p> <p>Питание с высоким содержанием белка</p> <p>Поздняя лютеиновая фаза МЦ</p> |

клеток-мишеней к пролактину и/или гетерогенностью циркулирующего пролактина [15]. Именно поэтому галакторея не является диагностическим критерием гиперпролактинемии и может рассматриваться только в совокупности признаков. Отделяемое из МЖ можно считать патологическим, если оно выявляется через 3 года после беременности [28].

В свою очередь гиперпролактинемия вызывает также целый ряд метаболических нарушений. У больных гиперпролактинемией отмечено прогрессивное уменьшение плотности костей за счет преобладания резорбции костной ткани, которое сопровождается болевым синдромом и приводит к развитию остеопороза. Причем выраженность этих симптомов ослабляется при нормализации уровня пролактина и содержания половых гормонов в сыворотке крови.

Выявлено также прямое стимулирующее действие пролактина на β-клетки поджелудочной железы. Проявляется это базальной гиперинсулинемией и нормогликемией, а на фоне глюкозотолерантного теста отмечается более выраженный по сравнению с нормой выброс инсулина и более значительное подавление секреции глюкагона. У 19% пациенток выявляется гиперхолестеринемия, у 15% – гипертриглицеридемия, а примерно у 40-60% пациенток с гиперпролактинемией имеет место различной степени ожирение, что нередко сопровождается инсулинорезистентностью [16].

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

С наступлением пубертата уровень пролактина в организме девочки начинает повышаться. В возрасте 8-15 лет пролактин способствует развитию МЖ, а в 15-17 лет он играет важную роль в становлении менструальной функции. Гиперпролактинемия достаточно часто встречается в пубертатном периоде и по распространенности не уступает таковой у взрослого населения. По некоторым данным, у пациенток с повышенным риском возникновения гиперпролактинемии манифестация заболевания в пубертате отмечена в 59% случаев, причем транзиторная гиперпролактинемия выявлена у 32% детей и подростков, а персистирующая – у 27% [12].

Изучение причин возникновения гиперпролактинемии у детей показало, что повышенное содержание пролактина наблюдается у детей, зачатых после медикаментозного индуцирования беременности (в 2 раза чаще, чем в контрольной группе), а также в случаях, когда беременность протекала с явлениями фетоплацентарной недостаточности и угрозы прерывания во второй половине беременности. Не исключается также и роль острой гипоксии в родах [26]. Нередко удается выяснить, что в

ТАБЛИЦА 2. ЭТИОЛОГИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии

галактореи, а в других случаях, при нормальном его уровне, наблюдается галакторея без аменореи, либо при наличии гиперпролактинемии и аменореи – отсутствие галактореи. Такое разнообразие клинических эффектов может быть связано с особенностями рецепторной чувствительности периферических

анамнезе у подростков с гиперпролактинемией в постнатальном периоде наблюдалась гипоксически-травматическая энцефалопатия с гипертензивно-гидроцефальным синдромом, нервно-рефлекторная гипервозбудимость. В младенчестве у них отмечалась высокая распространенность синдрома малой мозговой дисфункции и хронической внутричерепной гипертензии. Кроме того, у таких детей наблюдается высокая частота функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [30].

Факторами риска развития гиперпролактинемии у детей и подростков также являются [29]:

- патология полового созревания (у девочек – менструальная дисфункция, задержка полового созревания, патология МЖ в виде преждевременного изолированного телархе и/или галактореи; у мальчиков – патологическая гинекомастия) с явлениями фетоплацентарной недостаточности;

- церебрально-диэнцефальные нарушения (нейроэндокринное ожирение, хроническая внутричерепная гипертензия);

- тиреогенные факторы (патология щитовидной железы с установленным или предполагаемым гипотиреозом, прием медикаментов, являющихся пролактин-стимуляторами и др.) (табл. 2);

- прием КОК. Как известно, КОК повышают уровень пролактина, поэтому при их назначении в подростковом возрасте обязательно необходимо учитывать данные анамнеза и исключать имеющуюся или даже возможную гиперпролактинемию. После применения КОК следует продолжить наблюдение за девочкой. Пренебрежение этой рекомендацией может усилить симптомы или обострить бессимптомную гиперпролактинемию.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ И ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА

Аденома гипофиза является наиболее частой причиной гиперпролактинемии, и в большинстве случаев – это пролактинома. По размерам аденомы гипофиза разделяют на микроаденомы (до 10 мм в диаметре, чаще 2-3 мм) и макроаденомы (более 10 мм в диаметре).

Существуют гендерные отличия в частоте выявления пролактином. В 90% случаев пациенты с микропролактиномами – женщины, причем в возрасте от 20 до 50 лет. Макропролактиномы встречаются реже и в основном у мужчин. У лиц старше 50 лет гендерные отличия нивелируются [14].

В большинстве случаев причину пролактином выявить не удастся. В этиологии макропролактином могут играть роль начало половой жизни (особенно раннее), беременность, роды, черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, психоэмоциональное перенапряжение.

ТАБЛИЦА 3

| Жалобы | Частота, % от числа больных |
|---------------------------|-----------------------------|
| Галакторея | 100 |
| Аменорея | 83 |
| Бесплодие | 71 |
| Ожирение | 44 |
| Головная боль | 36 |
| Слабость, утомляемость | 20 |
| Избыточный рост волос | 20 |
| Нарушение МЦ | 17 |
| Сексуальные расстройства | 17 |
| Кардиалгии | 14 |
| Отечность | 8 |
| Абдоминальный синдром | 5 |
| Артериальная гипертензия | 4 |
| Головокружение | 3 |
| Выпадение волос на голове | 3 |
| Нарушение зрения | 0 |

Изредка пролактинома является следствием приема нейролептиков (ятрогенная). У девушек с пролактиномами наблюдается задержка месячных (14-15 лет), а у каждой пятой отмечаются нерегулярные МЦ [26].

Клинические проявления пролактином весьма разнообразны. Основные симптомы представлены в таблице 3.

Необходимо отметить, что не только пролактиномы могут быть причиной повышения уровня пролактина. В отличие от пролактином инциденталомы (гормонально неактивная опухоль) сама по себе не обладает гормональной активностью. Вместе с тем у больных с гормонально неактивными аденомами также может наблюдаться повышение уровня пролактина. Считается, что при сдавлении ножки гипофиза уменьшается поступление дофамина, который подавляет продукцию пролактина. В таких случаях кроме пролактина может также повышаться содержание других гонадотропинов.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ И НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

По мнению специалистов, тиреоидные гормоны ускоряют реакцию превращения диоксифенилаланина в дофамин. Нарушение этой реакции при дефиците тиреоидных гормонов может быть одной из причин развития гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе [15]. У 40% пациенток с гипотиреозом обнаруживаются повышенный уровень пролактина или положительные пробы на стимуляцию его секреции. Наблюдения показали, что у больных гипотиреозом повышение уровня пролактина очень часто происходит за счет его высокомолекулярных фракций [32].

ТАБЛИЦА 3.
ЧАСТОТА РАЗЛИЧНЫХ
ЖАЛОБ У ПАЦИЕНТОВ
С МИКРОПРОЛАКТИНОМАМИ
(ДЕДОВ И.И., ДЕДОВ В.И., 1992)
[27, 31]

Следует отметить, что длительно протекающий или неправильно корригируемый гипотиреоз может вызвать гипофизарную гиперплазию и имитировать клинические проявления опухоли гипофиза. Связано это со сдавлением гипофизарного стебля и нарушением поступления дофамина из гипоталамуса, что приводит к потере контроля над секрецией пролактина. Лечение L-тироксина приводит к нормализации уровня пролактина и ТТГ, а также к уменьшению размеров гипофиза.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Существуют весьма противоречивые данные о распространенности гиперпролактинемии при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). По оценкам различных исследователей, частота встречаемости такой патологии колеблется от 13 до 80% [33]. Однако выявляемые показатели уровня пролактина в этих случаях, как правило, не очень высокие. Одни авторы полагают, что возникновение гиперпролактинемии при СПКЯ связано с гиперэстрогенией и нарушением стероидогенеза, в связи с чем не отмечается нарушение дофаминергической регуляции секреции пролактина. По мнению других специалистов, гиперпролактинемия относится к числу ведущих факторов, лежащих в основе патогенеза СПКЯ. В качестве доводов они приводят данные о том, что пролактин обладает прямым стимулирующим действием на β -клетки поджелудочной железы и принимает участие в возникновении резистентности к инсулину. Результатом инсулинорезистентности является гиперинсулинемия, играющая важную роль в синтезе андрогенов яичниками. Кроме того, избыток инсулина уменьшает образование в печени глобулина, связывающего половые стероиды, и способствует повышению концентрации свободного биологически активного тестостерона. Полученные нами результаты относительно содержания пролактина у женщин с СПКЯ, а также динамика клинических проявлений поликистоза при применении дофаминергических препаратов дает основание склоняться к последней гипотезе.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ И ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК

Почки выводят около 25% пролактина. У пациентов с почечной недостаточностью может наблюдаться гиперпролактинемия, связанная со снижением экскреции пролактина почками и нарушением механизмов центральной регуляции его секреции. Среди находящихся на гемодиализе больных гиперпролактинемия встречается у 73-91% женщин и у 25-57% мужчин. Секреция пролактина у этих пациентов увеличена приблизительно в 3 раза, что, вероятно, обусловлено снижением способности дофамина ингибировать секрецию пролактина, наличием в крови недиагностированных факторов, конкурирующих с дофамином за связывание с его рецептором на лактотрофах, или с развитием пострецепторных нарушений [34]. Диализ не изменяет уровень пролактина, но трансплантация почек нормализует его показатели.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ И МАСТОПАТИЯ

Учитывая тот факт, что пролактин вызывает активный рост эпителиальных клеток и повышает количество собственных и эстрогенных рецепторов в МЖ, гиперпролактинемия, особенно в сочетании с гиперэстрогенией, повышает риск развития

и дисгормональных доброкачественных заболеваний (мастопатий), и даже рака МЖ. По данным многих авторов (Бурдина Л.М., Наумкина Н.Г., 2000; Clark J.L., Nquyen P.L., Jaszsz W.B. et al., 2000) длительно повышенное содержание пролактина в сыворотке крови провоцирует гиперпластические процессы и жировую трансформацию паренхимы МЖ, являясь одним из пусковых механизмов развития мастопатий. Несмотря на то, что прямая патогенетическая роль гиперпролактинемии в развитии мастопатии до конца не уточнена, повышенный уровень пролактина в сыворотке крови уже свидетельствует о центральных гипоталамо-гипофизарных нарушениях в системе регуляции репродуктивной системы. И данная ситуация все же требует медикаментозной коррекции гиперпролактинемии с применением агонистов дофамина, что в свою очередь благоприятно подействует и на течение мастопатии.

В нашей клинике накоплен многолетний опыт применения агонистов дофамина (Достинекса) для лечения дисгормональных доброкачественных заболеваний МЖ у пациенток с галактореей и лабораторно доказанной гиперпролактинемией [43, 44]. Особенно актуальна коррекция уровня пролактина у пациенток с сочетанной дисгормональной патологией МЖ, матки (миома) и патологией щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит с гипофункцией и высоким уровнем ТТГ), так как тиреоидные гормоны (как и эстрогены) влияют на секрецию пролактина. Рецепторы к пролактину обнаружены как в эндо- так и в миометрии, и матка, наряду с лактотрофами гипофиза, также является органом, способным синтезировать пролактин.

И именно у таких пациенток необходимо регулярно контролировать и корригировать уровень пролактина в сыворотке крови.

Исходя из нашего собственного опыта, эффективность применения Достинекса для купирования болевого синдрома при мастопатии, обусловленной гиперпролактинемией, составляет 80-85%, с наилучшими результатами у женщин репродуктивного возраста.

Курс лечения продолжается от 3 до 6 мес, и доза Достинекса подбирается индивидуально в зависимости от степени выраженности и темпов регрессирования гиперпролактинемии.

В настоящее время многими исследователями подтверждена эффективность сочетанного применения современных низкодозированных оральных контрацептивов (КОК) с агонистами дофаминовых рецепторов (Достинекс), особенно у пациенток, нуждающихся в длительной контрацепции на фоне дисгормональных заболеваний МЖ, индуцированной гиперпролактинемией. При этом необходимо подчеркнуть, что длительность приема Достинекса после нормализации уровня пролактина должна составлять минимум 3-6 мес.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ ПРИ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Среди причин, вызывающих умеренную гиперпролактинемию, называют цирроз печени. Чрезвычайно редко встречается эктопическая продукция пролактина, например бронхогенный рак и гипернефрома могут секретировать пролактин.

Выделяют также **идиопатическую гиперпролактинемию**, которая тоже встречается крайне редко. Как правило, таковая обнаруживается у пациентов с умеренной гиперпролактинемией (25-80 нг/мл; 500-1600 мМЕ/л),

но без рентгенологических или выявленных компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ) признаков микроаденомы и/или гипоталамо-гипофизарной патологии. Диагноз устанавливают после исключения всех возможных физиологических и патологических причин, а также правильного биохимического обследования. Считается, что подобные гиперпролактинемии связаны с повреждениями гипоталамо-гипофизарной системы, которые не удается выявить. Кроме того, среди причин идиопатической гиперпролактинемии называют аутоиммунные нарушения, которые сопровождаются выработкой аутоантител к лактотрофам. Нередко под идиопатической гиперпролактинемией маскируется макропролактинемия. Высказываются предположения о том, что при отсутствии ингибирующего влияния дофамина на секрецию пролактина первоначально происходит гиперплазия клеток, секретирующих пролактин, а затем формирование микро- и макропролактиномы гипофиза [15].

Как уже упоминалось выше, гиперпролактинемия является одной из причин бесплодия у женщин как следствие ановуляторных циклов, первичной и вторичной аменореи, менометроррагии, недостаточности функции желтого тела (укорочение второй фазы МЦ). Как правило, при уровне пролактина > 70 нг/мл (2100 мМЕ/л) наблюдается аменорея, бесплодие, гирсутизм. Однако такие нарушения могут возникать и при незначительном повышении уровня пролактина, что объясняется изменением индивидуальной чувствительности к этому гормону [15]. Особая роль гиперпролактинемии в генезе бесплодия обусловлена прежде всего тем, что нарушение регуляции репродуктивной функции проявляется на различных сегментах гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Повышение уровня пролактина приводит к подавлению секреции гонадотропных релизинг-гормонов и гонадотропинов, снижению частоты и уменьшению амплитуды их выброса в кровь. Примечательно, что при отсутствии овуляции на фоне повышенного уровня пролактина нередко наблюдается снижение концентрации эстрадиола, однако сохраняется нормальный уровень ФСГ и ЛГ. Исследования показали, что нарушение секреции ритма гонадотропных релизинг-гормонов может быть главной причиной бесплодия при гиперпролактинемии [35]. Высказываются также предположения о том, что пролактин снижает чувствительность ткани яичников к действию гонадотропинов. Повышение уровня пролактина в фолликулярной жидкости, с одной стороны, вызывает угнетение фолликулогенеза, с другой – блокирование прогестероновых рецепторов к ЛГ в яичниках; изменение его секреции гипофизом также нарушает процесс овуляции.

Гиперпролактинемия вызывает не только нарушение процессов фолликулогенеза, но и функции желтого тела. Только нормальные показатели пролактина способствуют развитию и нормальному функционированию желтого тела. Высокий или низкий уровень пролактина вызывает угнетение синтеза прогестерона в клетках гранулезы. У пациенток с нарушением овуляторного цикла следует определять уровень пролактина в плазме крови во второй фазе МЦ, а также контролировать его уровень в период лечения агонистами дофамина.

Исходя из современных взглядов на проблему гиперпролактинемии, использование агонистов дофамина в лечении транзиторной гиперпролактинемии не рекомендуется. Вместе с тем необходимо учитывать, что частое транзиторное повышение концентрации пролактина может оказаться небезобидным для регуляции репродуктивной системы, и его нельзя не принимать во внимание, особенно при наличии характерных жалоб и клиники [36]. Поэтому в схемы лечения мы рекомендуем включать фитопрепараты мягкого дофаминергического действия [42-45].

ДИАГНОСТИКА ГИПРЕПРОЛАКТИНЕМии

Показания для определения пролактина [37]:

- ☞ нарушение МЦ;
- ☞ постконтрацептивная аменорея. В период использования контрацептива патология репродуктивной системы не проявляется. Отмена такового приводит к появлению аменореи.
- ☞ галакторея, в т.ч. и у женщин после менопаузы;
- ☞ бесплодие;
- ☞ половые нарушения, такие как сниженное либидо, диспареуния (часто связаны со снижением уровня эстрогенов);
- ☞ остеопороз в репродуктивном возрасте;
- ☞ первичная аменорея у молодых девушек;
- ☞ выявление опухолей гипофиза с помощью МРТ или КТ;
- ☞ симптомы повышения внутричерепного давления;
- ☞ нарушение полей зрения.

К показаниям для определения концентрации пролактина некоторые исследователи относят также состояние после операции по поводу любого образования гипоталамо-гипофизарной области, замедление или остановку роста, связанную с низким уровнем соматотропина, которые также могут наблюдаться на фоне высоких показателей пролактина [26].

До недавнего времени для диагностики гиперпролактинемии и пролактином использовали динамические тесты с ТТГ, L-диоксифенилаланином, номифензином, домперидоном и др. На сегодняшний день эти исследования утратили диагностическое



СХЕМА 1. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПРОЛАКТИНОМ [1]

* После исключения гиперпролактинемии, связанной с приемом лекарственных препаратов, и других ее форм

значение для установления гиперпролактинемии, поскольку не имеют преимуществ перед однократным определением пролактина в сыворотке крови. Таким образом, использование фармакодинамических проб для диагностики гиперпролактинемии считается необоснованным, и динамическое тестирование или обследование с помощью проб не должно использоваться в качестве первичного исследования.

| | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Макропролактиномы | более 500 нг/мл |
| Микропролактиномы | более 250 нг/мл |
| Беременные и кормящие матери | 200-320 нг/мл |
| Гормонально неактивная макроаденома | до 200 нг/мл (4000 мМЕ/л) |
| Лекарственная гиперпролактинемия | 25-200 нг/мл (500-4000 мМЕ/л) |
| Макропролактинемия | более 25 нг/мл* |
| Функциональная гиперпролактинемия | 25-80 нг/мл (500-1600 мМЕ/мл) |
| Норма | 5-25 нг/мл (136-530 мМЕ/л) |
| Гипопрولاктинемия | ниже 5 нг/мл (136 мМЕ/л) |

РИС. 4. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА

* При отсутствии симптоматики

Диагноз «гиперпролактинемия» подтверждается при наличии показателей выше верхнего предела. Верхней границей нормального уровня пролактина принято считать 25 нг/мл или 530 мМЕ/л. Согласно Третьему международному стандарту ВОЗ IS 84/500, 1 нг/мл (1 мкг/л) эквивалентен 21,2 мМЕ/л [1].

Перед сдачей анализа необходимо учитывать следующие рекомендации: избегать физических нагрузок и стресса, несколько дней воздерживаться от полового акта; должно пройти не меньше трех дней после влагалищного исследования. По мнению некоторых исследователей, на уровень пролактина влияет даже стрессовый фактор, связанный с венопункцией. Поэтому при получении образца необходимо избегать у пациента чрезмерного

стресса, связанного с пункцией вены. В случае, если после однократного определения уровня пролактина возникают сомнения о достоверности результатов, для исключения эффектов, связанных с пульсирующей секрецией гормона, рекомендуется провести забор крови с 15-20-минутным интервалом.

Диагностика пролактиномы и постановка диагноза базируются на проведении рентгенологического исследования для подтверждения аденомы и/или на выполнении лабораторных исследований, свидетельствующих о наличии длительной гиперпролактинемии.

Для подтверждения опухолей гипоталамо-гипофизарной области применяются рентгенография КТ или МРТ черепа, турецкого седла (схема 1). В последние годы МРТ получила широкое распространение в выявлении опухолевых заболеваний гипофиза и считается методом первого выбора для диагностики этой патологии. Разделение опухолей гипофиза на микроаденомы (< 10 мм в диаметре) и макроаденомы (> 10 мм в диаметре) имеет важное значение при выборе тактики ведения больных с повышенным уровнем пролактина.

Вопрос о диагностически значимых уровнях пролактина на протяжении длительного времени обсуждается учеными. Принято считать, что для лекарственно индуцированной гиперпролактинемии характерны показатели пролактина в пределах 25-100 нг/мл, однако при применении таких препаратов, как метоклопрамид, рисперидон и фенотиазины, может повышаться уровень пролактина до 200 нг/мл и более при отсутствии аденомы.

В большинстве случаев размеры пролактиномы прямо пропорционально зависят от уровня пролактина. В рекомендациях последнего консенсуса были пересмотрены диагностически значимые уровни пролактина. Предыдущий консенсус рассматривал в качестве вероятного признака пролактиномы уровень пролактина, в 5 раз превышающий нормальные показатели (150 нг/мл или 3000 мМЕ/л). В последнем руководстве рекомендуется использовать в качестве диагностического критерия пролактиномы базальный уровень пролактина свыше 250 нг/мл. Изменены и диагностические критерии макропролактиномы. Вместо 250 нг/мл (5000 мМЕ/л) диагностическим критерием наличия макропролактиномы назван уровень пролактина более 500 нг/мл. Однако не во всех случаях размеры опухоли прямо пропорциональны уровню пролактина. Иногда даже при минимально повышенной концентрации пролактина выявляются как пролактиномы, так и опухоли, не секретирующие пролактин. В то же время даже микроаденомы могут вызывать существенное повышение уровня пролактина [3]. Транзиторное повышение его концентрации в крови не характерно для пролактиномы. При опухоли

гипофиза и некоторых других опухолях гипоталамуса ночное повышение уровня пролактина отсутствует или слабо выражено [36].

Известно, что кроме пролактином, нередко встречаются и другие опухоли гипофиза, которые не обладают гормональной активностью и не секретируют пролактин, – менингиома, краниофарингиома и др. В таких случаях при наличии макроаденомы (> 10 мм в диаметре) повышенные уровни пролактина (до 100-150 нг/мл или даже до 200 нг/мл, или 2000-4000 мМЕ/л) могут быть обусловлены сжатием ножки гипофиза и нарушением механизмов обратной регуляции функции клеток, секретирующих пролактин [2].

Несовершенство методов определения пролактина является причиной технических сложностей, возникающих при установлении его уровня. В результате методических артефактов полученные результаты могут быть существенно как завышенными, так и заниженными. Завышенные показатели пролактина могут наблюдаться при наличии макропролактинемии, диагностика которой затруднена. Существующие коммерческие наборы для определения пролактина не обладают достаточной специфичностью и дают перекрестную чувствительность к макропролактину, которая отличается у разных производителей. И это создает серьезные затруднения при интерпретации результатов [38]. Поэтому в случаях, когда разные лаборатории дают различные значения пролактина, причиной таких разногласий может быть макропролактин (рис. 4).

На протяжении длительного времени обсуждается вопрос о показаниях к определению макропролактина. В качестве таковых на консенсусах предыдущих лет рассматривали умеренное повышение уровня пролактина (25-150 мкг/л; 500-3000 мМЕ/л) на фоне невыраженной симптоматики, или двукратное превышение верхней границы нормы пролактина [2]. Ретроспективные исследования показали, что при гиперпролактинемии в 40% случаев выявляется макропролактинемия. При ее наличии нередко присутствует симптоматика гиперпролактинемии. Так, галакторея выявлена в 20% случаев, олигоаменорея – в 45%, гипофизарные аденомы – в 20% случаев. Поскольку только клинически невозможно отличить гипер- от макропролактинемии, то во избежание ненужных обследований и бесполезного лечения гиперпролактинемии рекомендовано определение макропролактина у пациенток с гиперпролактинемией при отсутствии симптоматики [3].

Для определения уровня макропролактина используются следующие методики:

- гель-фильтрационная хроматография – обладает высокой специфичностью, но является трудоемким и дорогостоящим методом исследования;

- ультрафильтрация;

- иммунопреципитация с полиэтиленгликолем – признана доступным методом диагностики гиперпролактинемии [4].

Другая погрешность лабораторной диагностики может быть связана с использованием двустадийных иммунометрических технологий. При этом высокую концентрацию пролактина связывают как антитела захвата, так и сигнальные антитела, что затрудняет выявление пролактина, и получают заниженные показатели. Этот феномен известен как эффект высоких концентраций (high-dose hook effect). В связи с этим у пациентов с макропролактинемами и уровнем пролактина > 1000 нг/мл (> 180 000 мМЕ/л) могут обнаруживаться ложно низкие уровни пролактина

(например 30-120 нг/мл; 600-2400 мМЕ/л). Чтобы избежать подобных ошибок у пациентов с пролактинемами диагностики используют постановку проб с серологическим разбавлением 1:100. Исключение эффекта высоких концентраций показано пациентам с диагностированной гипофизарной макроаденомой и нормальным или слегка повышенным уровнем пролактина. Исследование проводится для дифференциальной диагностики пролактиномы и гормонально неактивной аденомы. При наличии большой пролактиномы мы получим повышение уровня пролактина, а при гормонально неактивной аденоме – снижение [3].

Программа обследования женщин с патологией репродуктивной системы, сопровождающейся гиперпролактинемией, выглядит следующим образом:

- общий анализ крови и мочи;
- биохимическое исследование крови: уровень холестерина, триглицеридов, липопротеинов, глюкозы, печеночные пробы;
- определение содержания пролактина в крови с соблюдением правил;
- выявление молекулярной гетерогенности пролактина – по показаниям;
- определение содержания в крови свободного тироксина и ТТГ. Остальные гормоны щитовидной железы определяют при наличии показаний;
- измерение базальной температуры в течение 2-3 мес;
- определение ЛГ, ФСГ, эстрадиола (5-7-й день МЦ), прогестерона (5-7-й и 20-23-й день МЦ), общего тестостерона, ДЭАС, 17-оксипрогестерона, кортизола, С-пептида;
- УЗИ органов малого таза;
- УЗИ щитовидной железы, надпочечников – по показаниям;
- гинекологическое обследование;
- КТ и МРТ турецкого седла;
- нейроофтальмологическое исследование: определение полей и остроты зрения, офтальмоскопия, исследование глазного дна – по показаниям;
- обследование легких, печени, желудочно-кишечного тракта, почек для исключения вторичной гиперпролактинемии – по показаниям;
- кариотипирование и определение полового хроматина – по показаниям.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Наличие гиперпролактинемии далеко не во всех случаях является показанием к проведению терапии. Прежде всего необходимо исключить физиологическую гиперпролактинемия, связанную с половым актом, гинекологическим осмотром, физическими нагрузками, лактацией, беременностью, сном, стрессом. При физиологической гиперпролактинемии лечение не показано. К решению вопроса о целесообразности лечения гиперпролактинемии следует подходить индивидуально, особенно в случаях гиперпролактинемии, связанной с приемом лекарственных препаратов, почечной недостаточностью, гипофункцией щитовидной железы.

При всех формах гиперпролактинемии основным методом лечения является медикаментозный. Проведение терапии при гиперпролактинемии должно быть направлено на снижение содержания биологически активного пролактина до нормальных значений, на восстановление менструальной

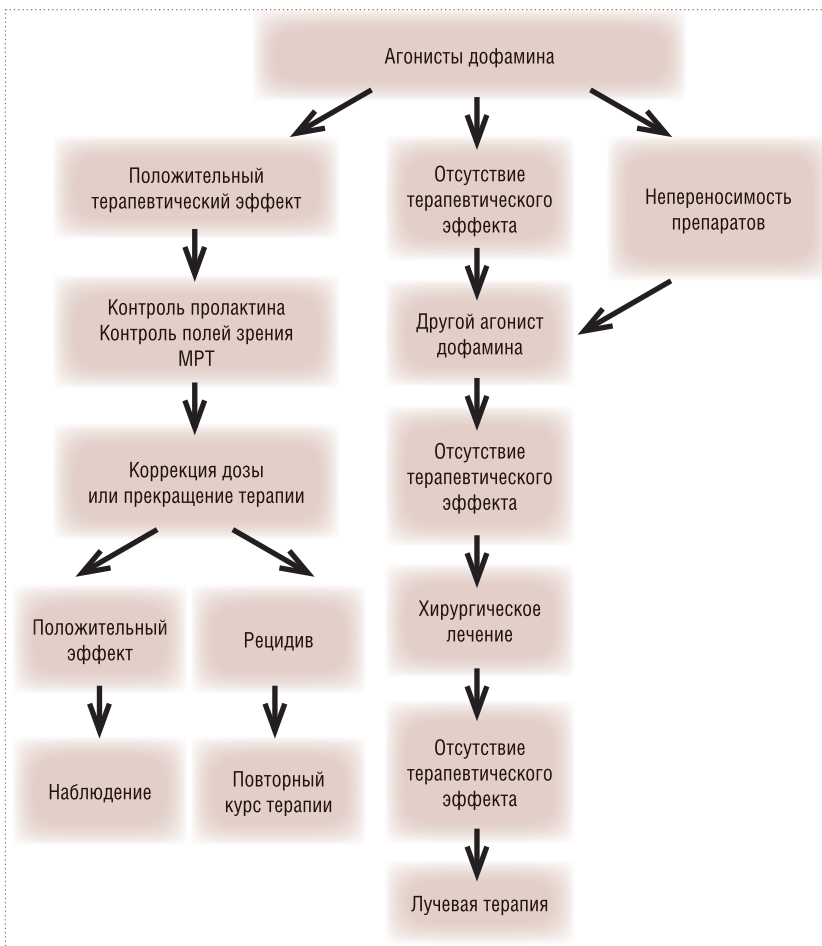


СХЕМА 2.
АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ
ПРОЛАКТИНОМЫ [1]

функции, овуляторных циклов, фертильности, а также на уменьшение размеров пролактиномы.

Спонтанная нормализация уровня пролактина при идиопатической гиперпролактинемии наблюдается в 30% случаев. Менее чем в 10% случаев при ее наличии удастся выявить микроаденому. При наличии пролактиномы медикаментозная терапия имеет приоритет перед хирургическим, лучевым и комбинированным методами лечения.

При решении вопроса о целесообразности проведения лечения пролактиномы необходимо исходить из того, что примерно 90% пролактином не увеличиваются в размерах в течение 4-6 лет наблюдения. Бессимптомные микропролактиномы можно выявить без терапии агонистами дофамина. Терапия пролактинсекретирующих микроаденом показана при наличии симптоматики (бесплодие, галакторея, длительно существующий гипогонадизм, нарушения пубертата, нарушения МЦ, аменорея и др.). Терапию назначают для снижения уровня пролактина, уменьшения размера опухоли, восстановления функции репродуктивной системы. При лечении пролактинсекретирующих микро- и макроаденом препаратом первого выбора является каберголин (Достинекс), поскольку на сегодняшний день показана его наиболее высокая эффективность в снижении уровня пролактина и более высокая скорость уменьшения размеров опухоли гипофиза.

При наличии гормонально неактивной аденомы лечение агонистами дофамина понижает уровень пролактина и уменьшает симптоматику при сдавлении ножки гипофиза, однако использование агонистов дофамина в данном случае не является радикальным методом лечения.

Терапия агонистами дофамина в качестве основного лечения не проводится у пациентов с почечной недостаточностью, гипотиреозом, опухолями гипофиза или опухолями, расположенными в области турецкого седла при наличии симптоматики.

Согласно современным рекомендациям, пациенты с пролактиномами на фоне проведения терапии агонистами дофамина подлежат следующему наблюдению (схема 2) [3]:

1. Для контроля эффективности проводимой терапии рекомендуется через 1 мес после начала приема препарата проводить периодическое измерение уровня пролактина. Это даст возможность подобрать оптимальную дозу препарата и добиться снижения уровня пролактина до нормальных показателей и соответственно избежать гипогонадизма.

2. Проведение повторной МРТ через год. Исключением являются больные с макропролактиномами в случае, когда наблюдается повышение уровня пролактина на фоне дофаминергической терапии, а также при появлении новых симптомов, например галактореи, нарушения зрения, головной боли или при других гормональных нарушениях. В этих ситуациях повторную МРТ проводят через 3 мес.

3. Проверка полей зрения у больных с макроаденомами в связи с риском поражения перекреста зрительных нервов 1 раз в месяц или при появлении клинических симптомов.

4. Диагностика и наблюдение за сопутствующими заболеваниями (гормонально обусловленным остеопорозом, длительной галактореей на фоне нормального уровня пролактина) и резервом гипофизарных тропных гормонов.

При назначении дофаминергической терапии женщинам необходимо предупреждать, что восстановление овуляции и фертильности может произойти даже в первый месяц лечения. В связи с этим в случае, если беременность нежелательна, рекомендуют использование негормональных методов контрацепции.

Пациенткам с пролактиномами, у которых после 2 лет терапии удалось добиться снижения уровня пролактина до нормальных значений на фоне постепенного снижения или прекращения приема агонистов дофамина, последующее наблюдение включает:

- измерение серологических уровней пролактина каждые 3 мес в течение первого года наблюдения, а затем ежегодно;
- проведение МРТ при уровне пролактина выше нормальных показателей.

Ведение пациенток во время беременности и после родов

Вопрос целесообразности применения бромокриптина и каберголина во время беременности обсуждается давно. С одной стороны, бромокриптин проходит через фетоплацентарный комплекс, и экспонирование плода может произойти на сроке до 4 нед после зачатия; с другой – исследованиями установлено, что прием этого препарата не повышает частоты аномалий развития или самопроизвольных аборт. При дальнейших наблюдениях за внутриутробно экспонированными детьми до 9-летнего возраста не выявлено отклонений от нормального развития. При этом остается открытым вопрос отдаленных последствий применения этих препаратов во время беременности. Исследования применения каберголина (Достинекса) также не подтвердили негативного влияния этого препарата на развитие плода и детей от матерей, лечившихся по поводу гиперпролактинемии.

Относительно безопасности применения квинаголида в период беременности накоплен сравнительно небольшой материал. Поэтому этот препарат не может быть рекомендован женщинам, планирующим беременность.

В связи с отсутствием достоверной информации и данных доказательной медицины об отдаленных последствиях приема агонистов дофамина при наступлении беременности на фоне проводимой терапии по поводу пролактиномы или гиперпролактинемии рекомендуется прекратить лечение этими препаратами. Исключение составляют женщины с макроаденомами, которые забеременели на фоне дофаминергической терапии, при этом им ранее не проводилось хирургическое лечение или лучевая терапия. В этих случаях целесообразно продолжить дофаминергическую терапию во время беременности, особенно если опухоль инвазивна или примыкает к перекресту зрительных нервов.

Как известно, беременность – это состояние физиологической гиперэстрогении. Эстрогены стимулируют пролиферацию лактотрофов, вследствие чего размеры гипофиза увеличиваются в несколько раз. Такие изменения создают потенциальные условия для возможного роста пролактином. За время беременности и в периоде лактации уровень пролактина в крови возрастает в 10 раз, достигая значений 150-300 нг/мл. Дополнительным источником секреции этого гормона при беременности является децидуальная ткань плаценты. Повышение уровня пролактина, связанное с беременностью, может резко снизиться после родов. При этом его концентрация может нормализоваться либо стать более низкой, чем до беременности.

В целом ряде случаев после родов может наблюдаться восстановление нормального МЦ, однако рецидивы гиперпролактинемии при этом не исключены. Если МЦ не восстановился в послеродовом периоде, показана терапия агонистами дофамина.

Вместе с тем при беременности не у всех женщин наблюдается повышение сывороточного уровня пролактина. Все эти факторы свидетельствуют о нецелесообразности исследования пролактина в период беременности, поскольку полученные результаты невозможно будет интерпретировать однозначно.

Как уже было сказано выше, при беременности вследствие гиперплазии лактотрофов размеры гипофиза увеличиваются в несколько раз. Не выходящие за пределы ту-

рецового седла микро- и макропролактиномы не вызывают появления клинической симптоматики внутричерепного давления, нарушения полей зрения и т.д. Тем не менее физиологическое увеличение размеров гипофиза в ряде случаев может вызвать увеличение размеров опухоли и ее выход за пределы турецкого седла. В этом случае может наблюдаться появление симптоматики.

Однако, как показали статистические исследования, микро- и макроаденомы, не выходящие за пределы турецкого седла, в большинстве случаев не прогрессируют в период беременности. Только у 2,6% беременных отмечены клинические признаки роста опухоли и в 4,5-5% случаях выявлено увеличение размера микропролактином при МРТ-исследовании. При этом ни в одном из случаев не потребовалось оперативное вмешательство.

Таким образом, вероятность активизации роста микроаденом в связи с наступлением беременности невелика, настороженность же должны вызывать макропролактиномы, выходящие за пределы турецкого седла.

Проведение МРТ во время беременности не может дать полезной информации о состоянии здоровья женщины, поскольку интерпретация этих результатов затруднена. В связи с этим не рекомендуется проведение МРТ беременным женщинам с микроаденомами или интраселлярными макроаденомами. Для мониторинга за таковыми достаточно клинического наблюдения с определением полей зрения. Исключение составляют пациентки, у которых появилась необычная головная боль или отмечено ее усиление. В этом случае показано проведение МРТ без контрастирования.

Женщинам, которые наблюдались по поводу микроаденомы до беременности, для оценки морфологических изменений аденомы показано контрольное МРТ-исследование через 2 мес после родов и по окончании кормления грудью.

Необходимо помнить, что беременность может провоцировать развитие макропролактином. Установлено, что у 31% женщин, не получавших хирургическое лечение или лучевую терапию, наблюдалось увеличение размеров опухоли. У неоперированных беременных с макроаденомами рекомендуется регулярное наблюдение и проверка полей зрения. Рецидив во время беременности у женщин, лечившихся оперативным путем или прошедших курс лучевой терапии, отмечен в 2,8% случаев. Пациентки с макропролактиномами (при нарушении зрения или с другой симптоматикой) должны находиться под наблюдением еще до планирования беременности.

Особое внимание необходимо уделять женщинам, у которых рост аденомы мог оказать влияние на перекрест зрительных нервов, изменение характера головной боли или отмечено ее усиление и/или имеет место нарушение зрения. Медикаментозную терапию в таких случаях можно рассматривать не только как метод лечения гиперпролактинемии, но и как способ уменьшения размеров опухоли.

Планирование беременности можно разрешить только в случае, когда размеры опухоли не представляют опасности перекресту зрительных нервов. При планировании беременности у женщин с макроаденомами или при наличии признаков сдавления перекреста зрительных нервов необходимо решать вопрос о целесообразности оперативного лечения. Это особенно актуально в случаях неэффективности терапии агонистами гонадотропинов вследствие резистентности к бромокриптину или каберголину или при



РИС. 5. ДЕТИ, РОЖДЕННЫЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДОСТИНЕКСОМ (РЕЗУЛЬТАТЫ 12-ЛЕТНИХ НАБЛЮДЕНИЙ) [46]



РИС. 6. РЕЗУЛЬТАТЫ 12-ЛЕТНИХ НАБЛЮДЕНИЙ ЗА ТЕЧЕНИЕМ 329 БЕРЕМЕННОСТЕЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ДОСТИНЕКСОМ

непереносимости этих препаратов. В период подготовки к беременности таким больным рекомендуется применение негормональных методов контрацепции. При выборе метода лечения в данной ситуации следует учитывать, что после хирургического лечения макроаденомы может возникнуть гипопитуитаризм. В дальнейшем это может потребовать использования репродуктивных технологий для получения беременности (например индукция овуляции гонадотропинами), а также необходимости проведения пожизненной гормонотерапии.

При появлении симптомов развития пролактиномы во время беременности рекомендуется проведение терапии агонистами дофамина (бромокриптином или каберголином). При наличии данных об увеличении размеров опухоли гипофиза в период беременности также показано возобновление лечения агонистами дофамина или паллиативная резекция аденомы. Однако на сегодняшний день накоплено еще недостаточно данных, чтобы оценить возможный вред любого из этих методов лечения. Имеющиеся результаты наблюдений на небольшом количестве случаев (около 100 человек) показали, что у детей, родившихся от принимавших бромокриптин женщин, зафиксировано по одному случаю неопущения яичек

и деформации стопы. Несмотря на это, большое число исследований свидетельствует о безвредности бромокриптина в небольших дозах. В случае если женщина находится на поздних сроках беременности, может быть показано преждевременное родоразрешение с последующим хирургическим вмешательством.

Таким образом, использование агонистов дофамина должно быть приоритетным для лечения роста пролактиномы при беременности. Кроме того, у таких женщин по возможности рекомендуется избегать хирургического вмешательства.

Сведения об исходах беременностей на фоне приема препарата Достинекс (действующее вещество каберголин) также немногочисленны. Результаты 12-летних наблюдений (рис. 5 и 6) показали, что:

- несмотря на применение Достинекса в течение 45 дней беременности (от момента зачатия), риск пороков развития плода соответствовал популяционному;
- лечение Достинексом в период зачатия и/или во время беременности не повышало риск невынашивания беременности и риск пороков развития плода;
- частота спонтанного прерывания беременности, индуцированной Достинексом, составила 9,1%, что соответствует средним популяционным показателям (10-15%) и ниже частоты спонтанного прерывания беременности, индуцированной бромокриптином (15%).

В послеродовом периоде грудное вскармливание может даже способствовать снижению уровня пролактина. Однако в случаях, когда женщина перед началом грудного вскармливания принимала агонисты дофамина в связи с наличием макроаденомы или ее состояние требует срочного получения этих препаратов в связи с супраселлярным ростом аденомы, грудное вскармливание противопоказано. При наличии в период беременности макропролактиномы, не требующей терапии, вопрос возможности грудного вскармливания должен решаться в каждом конкретном случае индивидуально. Через 2 мес после родов необходимо провести обследование с помощью МРТ, а также определение уровней пролактина в сыворотке крови [39].

Ведение больных, принимающих лекарственные средства

Гиперпролактинемия неопухолевого генеза чаще всего связана с приемом препаратов. При лекарственной гиперпролактинемии уровень пролактина обычно постепенно повышается. После отмены препаратов для снижения его уровня обычно достаточно трех дней. Кроме повышения концентрации пролактина, может наблюдаться нарушение МЦ, галакторея, снижение костной массы. Для подтверждения лекарственной гиперпролактинемии предлагается заменить или

прекратить прием препаратов на 3 дня с последующим измерением уровня пролактина в сыворотке крови. В случае, если невозможно прекратить прием или произвести замену препарата, а также если возникновение гиперпролактинемии не связано с началом приема лекарственных средств, рекомендуется выполнить МРТ для дифференциальной диагностики между лекарственно индуцированной гиперпролактинемией и пролактиномой. При подтверждении лекарственной гиперпролактинемии можно не проводить коррекцию уровня пролактина.

В клинической практике могут возникать ситуации, когда прием лекарственного средства, вызвавшего гиперпролактинемию, не может быть прекращен или невозможна его замена, а у пациентки имеются симптомы гипогонадизма или снижения массы костной ткани. В этом случае необходимо исходить из того, что в настоящее время некоторыми исследователями [29-31] поставлена под сомнение роль эстрогенов как причины гиперпролактинемии. Однако в некоторых случаях они способны вызвать небольшое повышение содержания пролактина, не требующее лечения. Таким образом, у больных, длительно наблюдающихся по поводу гипогонадизма или снижения костной массы, связанных с медикаментозной гиперпролактинемией, рекомендуется использование препаратов ЗГТ.

Ведение женщин в перименопаузе

Женщинам в пременопаузальном периоде с микроаденомами и наличием признаков гипогонадизма, не планирующим беременность, с целью профилактики осложнений, вызванных гипоестрогенией, следует рекомендовать прием комбинированных гормональных препаратов вместе с терапией агонистами дофамина. При отсутствии признаков гипогонадизма и наличии микроаденомы можно назначать только агонисты дофамина. Не имеется убедительных доказательств об увеличении размера опухоли под действием эстрогенов. Исследования показали, что у пациенток с микроаденомой на фоне приема КОК или эстроген-гестагенных препаратов, ЗГТ в течение двух лет увеличения размера опухоли не наблюдалось [3].

Нередко с наступлением менопаузы исчезает и гиперпролактинемия. Как правило, лечение микропролактиномой может быть прекращено после начала менопаузы. В любом случае, даже если уровень пролактина остается повышенным, его коррекция не повлияет на периферические физиологические инволютивные изменения. Нет убедительных данных о том, что гиперпролактинемия может оказать вредное воздействие на организм, включая возникновение рака МЖ. В этом случае гиперпролактинемия не служит противопоказанием для ЗГТ, и нет никакой необходимости систематически продолжать допаминергическую терапию. Такие женщины должны находиться под наблюдением для выявления возможных признаков увеличения аденомы [2].

Ведение пациенток, принимающих оральные контрацептивы

В литературе накоплен сравнительно небольшой материал по вопросу влияния оральных контрацептивов на уровень пролактина [47, 48]. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что применение гормональных контрацептивов не вызывает прогрессирования гиперпролактинемии, повышение концентрации пролактина или изменений при

МРТ-исследовании. Влияние только гестагенных препаратов на уровень пролактина до настоящего времени не исследовано. Через 3 мес после назначения эстроген-гестагенных препаратов необходимо определить уровень пролактина. Кроме этого, некоторые ученые рекомендуют выполнение МРТ в течение первого года для исключения роста микропролактиномы [2]. Наблюдение за больными с микроаденомами в течение 2 лет не подтвердило роста опухоли при приеме эстроген-гестагенных препаратов. В случае появления гиперпролактинемии или лакторей у женщин, принимающих гормональные контрацептивы, целесообразно провести МРТ, и при отсутствии патологии можно не прерывать прием контрацептивов, дополнив терапию фитопрепаратами допаминергического действия.

В некоторых случаях признаки гиперпролактинемии (например выделения из соска) могут появиться в связи с началом приема КОК. Как правило, эти изменения носят функциональный характер, связанный с изменением секреции гонадотропинов, проходят самостоятельно после адаптации организма и не требуют прекращения приема контрацептива.

Ведение больных гипотиреозом

У некоторых пациенток с первичным гипотиреозом может наблюдаться умеренная гиперпролактинемия. Сочетание гиперпролактинемии с гипотиреозом носит название синдрома Ван Вика – Росса – Генеса. Неправильное ведение больных с гипотиреозом бывает причиной гиперплазии гипофиза, которая может имитировать опухоль гипофиза. В этом случае терапия L-тироксином приведет к уменьшению размеров гипофиза и снижению уровня ТТГ, исчезновению симптомов гиперпролактинемии, прекращению лакторей, восстановлению менструальной функции и фертильности. В то же время не во всех случаях лечение тиреоидными гормонами приводит к снижению уровня пролактина, восстановлению менструальной функции, овуляции, исчезновению галакторей. Высказано предположение, что гиперпролактинемия в данном случае связана с пролактиномой, и назначение агонистов дофамина является оправданным. В этой ситуации вполне логичным является проведение терапии тиреоидными гормонами, а при неэффективности или частичном улучшении состояния женщины следует рассмотреть вопрос о целесообразности параллельного проведения лечения агонистами дофамина.

Ведение пациенток с поликистозом яичников

До настоящего времени нет единого мнения о тактике ведения больных, у которых поликистоз яичников (ПКЯ) сочетается с гиперпролактинемией. Связано это с тем, что ПКЯ является диагнозом исключения. Возникающая при ПКЯ относительная гиперэстрогения может быть причиной гиперпролактинемии. В этом случае последняя является вторичной. Однако ПКЯ может развиваться на фоне гиперпролактинемии, и в этом случае она является основным заболеванием, которое привело к возникновению ПКЯ. В Роттердамском консенсусе было предложено проведение рутинного определения уровня пролактина у больных с гиперандрогенией для исключения гиперпролактинемии с предостережением о том, что при гиперандрогениях во многих случаях показатели пролактина могут быть на уровне верхней границы нормы или несколько выше [40].

| Характеристика | Бромокриптин | Квинаголид | Каберголин |
|--------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Структура | Эрголиновый агонист дофамина | Неэрголиновый агонист дофамина | Эрголиновый агонист дофамина |
| Период полураспада | 4 ч | 12 ч | 65 ч |
| Частота приема | 2 раза в сутки | 1 раз в сутки | 1-2 раза в неделю |
| Эффективность | + | + | ++ |
| Побочные реакции | +++ | ++ | + |

ТАБЛИЦА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АГОНИСТОВ ДОФАМИНА ТРЕХ ПОКОЛЕНИЙ [15]

Французским консенсусом указывается, что при ПКЯ и персистирующей гиперпролактинемии с показателями пролактина, двукратно превышающими норму, после исключения макропролактинемии необходимо провести МРТ для исключения пролактиномы.

Вопрос о показаниях к назначению агонистов гонадотропинов при ПКЯ и гиперпролактинемии фактически так и остается открытым. Анализ литературных источников показал, что при ведении пациентов с ПКЯ и гиперпролактинемией большинство исследователей считает целесообразным назначение агонистов дофамина. И в этих случаях, исходя из нашего опыта, следует начинать с фитопрепаратов дофаминергического действия (мастодинон, циклодинон) [41-45].

Резистентность к агонистам дофамина

Под резистентностью к агонистам дофамина следует понимать случаи, когда при использовании максимальных доз препаратов этой группы не удается достичь нормализации уровней пролактина или уменьшения размера опухоли на 50%. Более того, отсутствие восстановления фертильности у пациенток, получающих стандартную дозу агонистов дофамина, также должно навести на мысль о резистентности к проводимой терапии. В некоторых случаях могут наблюдаться нетипичные реакции, например уменьшение размера опухоли без снижения уровня пролактина или наоборот.

Микроаденомы менее устойчивы к агонистам дофамина, чем макроаденомы. У 10% пациентов с микроаденомами и у 18% – с макроаденомами не удается достичь нормального уровня пролактина при приеме каберголина. Кроме того, у мужчин резистентность к агонистам дофамина встречается чаще, чем у женщин.

В тех случаях, когда под действием терапии агонистами дофамина в стандартных дозах не удается добиться нормализации уровня пролактина или существенных изменений размеров опухоли (резистентная пролактиннома), прежде чем решать вопрос о хирургическом лечении, рекомендуется повысить дозу агонистов дофамина. При резистентности к бромокриптину следует назначить каберголин. В случае непереносимости бромокриптина при оральном применении его можно назначать интравагинально. Хотя

каберголин позиционируется как препарат первой линии при лечении пролактиномы, около 10% пациентов устойчивы к этому лекарственному средству. С другой стороны, приблизительно 25% пациентов устойчивы к бромокриптину, и при переводе их на каберголин терапевтического эффекта удается добиться в 80% случаев. Результаты исследований показали, что бромокриптин уменьшает размер опухоли приблизительно на 50% у двух третей больных, тогда как терапия каберголином дает эффект более чем у 90% пациентов.

Необходимо принять во внимание тот факт, что несмотря на необходимость использования высокой дозы каберголина для преодоления резистентности к препарату, его необходимо очень осторожно принимать в высоких дозах в течение длительного времени из-за потенциального риска возникновения кардиальной клапанной регургитации. Повышение дозы каберголина должно быть постепенным, под контролем уровня пролактина. При применении этого препарата в высоких дозах необходимо проводить эхокардиографию для оценки патологии клапанов сердца. Хотя сегодня нет достоверной информации о точной дозе и длительности применения каберголина, есть основания полагать, что доза 1-2 мг/нед не требует проведения регулярных эхокардиографических исследований.

При неэффективности терапии агонистами дофамина или непереносимости высоких доз каберголина показано хирургическое лечение. В случаях неэффективности хирургического лечения, при агрессивном или злокачественном течении заболевания рекомендуется проведение лучевой терапии.

Препараты для лечения гиперпролактинемии и пролактином

Лекарственные средства, применяемые при лечении гиперпролактинемии и пролактином, представлены двумя группами:

1. Производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые агонисты дофамина):

- препараты 2-бromo-α-эргокриптина (бромокриптин) – бромокриптин, лактодель, парлодел, серокриптин, апо-бромокриптин, бромэргон (таблетки 2,5 мг);

- препараты 2-бromo-α-эргокриптина и 2-бromo-β-эргокриптина мезилата – абергин (таблетки 4 мг);

- препараты каберголина – каберголин, Достинекс, алактин (таблетки 0,5 мг).

2. Производное трициклических бензогуанолинов (неэрголиновые агонисты дофамина):

- препараты квинаголида – норпролак (таблетки 0,025; 0,05; 0,075; 0,15 мг).

Сравнительная характеристика агонистов дофамина трех поколений представлена в таблице 4.

Кроме того, следует обратить внимание на фитопрепараты мягкого дофаминергического действия (мастодинон, циклодинон), которые с успехом применяются в гинекологической практике как в качестве монотерапии, так и в комплексном лечении эндокринной гинекологической патологии, сопровождающейся гиперпролактинемией.

Бромокриптин

Относится к препаратам первого поколения и длительное время применяется для лечения гиперпролактинемии. К его недостаткам можно отнести короткий период полувыведения, часто встречающиеся осложнения и высокий показатель резистентности к препарату при проведении терапии – от 6 до 18% [15].

При применении бромокриптина наиболее часто приходится сталкиваться с ортостатической гипотонией, что может привести к коллапсу. Кроме того, могут наблюдаться запоры, сонливость, головная боль, а в некоторых случаях отмечаются спутанность сознания, психомоторное возбуждение, галлюцинации, дискинезии, сухость во рту, судороги в ногах. Как правило, эти осложнения являются дозозависимыми, и при снижении дозы препарата наблюдается улучшение состояния пациентов.

Постепенное повышение дозы обычно позволяет предотвратить побочные явления, поэтому лечение бромокриптином начинают с низких доз (0,625; 1,25 мг), лучше перед сном, чтобы предотвратить тошноту и ортостатическую гипотензию. В дальнейшем доза постепенно повышается на 0,625-1,25 мг каждые 3-4 дня или по мере адаптации организма, пока не будет достигнута необходимая доза в 2,5-7,5 мг/сут (дробно 2-3 раза в день во время еды). Дозу подбирают индивидуально под контролем уровня пролактина и при необходимости повышают каждые 2 нед. Трансвагинальное назначение препарата исключает побочные действия, но при этом возможно раздражение слизистой оболочки влагалища.

Абергин

Абергин имеет более продолжительное действие по сравнению с препаратами бромэргокриптина. Он хорошо переносится, однако при его приеме также могут наблюдаться побочные реакции, проявляющиеся в виде гипотонии (они обычно менее выражены, чем у препаратов бромэргокриптина). Для предупреждения осложнений абергин следует назначать с невысокой дозы с постепенным ее повышением к терапевтической. Дозу препарата также подбирают индивидуально – от 4 до 16 мг/сут в 2-3 приема во время еды.

Квинаголид

Квинаголид – неэрголиновый агонист дофамина, относящийся к классу октабензохинолинов. Обладает селективным эффектом в отношении D2-рецепторов лактотрофов с незначительным антагонистическим действием на α -1-адренергические и серотониновые рецепторы. Биологическая активность квинаголида при пероральном введении примерно в 35 раз превышает таковую бромокриптина. Суточная доза препарата равна 50-150 мкг. В течение первых трех дней препарат назначают по 25 мкг/сут, в последующие три дня – по 50 мкг/сут. С 7-го дня его суточная доза составляет 75 мкг. При появлении побочных эффектов снижать дозу или отменять препарат не следует, поскольку большинство побочных эффектов самостоятельного исчезает через 1-3 сут. При их большой выраженности

можно принимать периферические антагонисты дофамина (например домперидон). Эти препараты принимают несколько дней на фоне применения квинаголида за 1 ч до приема последнего [15].

Каберголин (Достинекс)

Является третьим поколением агонистов дофамина. Оказывает прямой длительный стимулирующий эффект на D2-дофаминовые рецепторы лактотропных клеток гипофиза. Длительно элиминируется из кровотока аденогипофиза. Также оказывает мощное и пролонгированное ингибирующее воздействие на секрецию пролактина, что позволяет назначать его 1-3 раза в неделю. Хорошо переносится пациентами.

Опыт применения каберголина показал высокую его эффективность при лечении пролактином. Резистентность к этому препарату встречается значительно реже, чем к другим агонистам дофамина. При терапии каберголином рекомендуется 1 раз в месяц определять уровень пролактина. Начальная доза препарата составляет 0,25 либо 0,5 мг/нед с последующим ее повышением на 0,5 мг/нед с интервалами в 4 нед. Обычная терапевтическая доза – 0,5-2,0 мг/нед. При назначении дозы 1 мг/нед и выше прием препарата следует разбивать на два или больше приемов в неделю в зависимости от его переносимости.

При приеме каберголина возможны такие побочные явления, как тошнота, головная боль, снижение артериального давления, головокружение, боль в животе, диспептические явления, слабость, запоры, рвота, болезненность МЖ, приливы жара к лицу, депрессия, парестезии. Как правило, эти осложнения являются дозозависимыми, слабо выражены и проходят самостоятельно в течение первых 2 нед приема препарата. При выраженной или непрекращающейся симптоматике можно рекомендовать временное снижение дозы с последующим постепенным ее повышением (например на 0,25 мг/нед в течение 2 нед). При этом необходимо подчеркнуть, что длительность приема Достинекса после нормализации уровня пролактина должна составлять минимум 3-6 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas Clinical Endocrinology (2006) 65, 265-273.
2. Bruea T., Delemer B. The members of the French Society of Endocrinology (SFE) work group on the consensus on hyperprolactinemia. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus – French Society of Endocrinology. Ann d'Endocrinologie 2007; 68: 58-64.
3. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011 Feb; 96 (2): 273-88.
4. Bachelot N. Binart Reproductive role of prolactin Reproduction (2007) 133, 361-369.
5. Rodrigues Goulart H., Arthuso Fdos S., Capone M.V., de Oliveira T.L., Bartolini P., Soares C.R. J Biomed Biotechnol. 2010; 2010: 405872.
6. Heller S.R., Rodrigues Goulart H., Arthuso F.S., Oliveira T.L., Bartolini P., Soares C.R. J Biotechnol. 2010 Feb 15; 145(4): 334-40.
7. Marcel Egli, Brigitte Leeners and Tillmann H.C. Kruger. Prolactin secretion patterns: basic mechanisms and clinical implications for reproduction. Reproduction (2010); 140, 643-654.
8. Clapp C., Thebault S., Jeziorski M.C. Peptide Hormone Regulation of Angiogenesis, Physiol Rev 89: 1177-1215, 2009.

9. Архипкина Т.Л., Любимова Л.П., Каленик Е.И. Роль пролактина в формировании нарушений углеводного обмена у больных с синдромом поликистозных яичников // Проблемы эндокринной патологии. – 2010. – № 1. – С. 38-44.
10. Grattan D.R. and Kokay I.C. Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone *Journal of Neuroendocrinology*. 2008, 20, 752-763.
11. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000; 80: 4: 1523-1631.
12. Уварова Е.В., Болдырева Н.В. Возможности негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых женщин // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 1. – С. 1-7.
13. Романцова Т.И., Мельниченко Г.А., Чернооголов В.А. Проблемы диагностики гиперпролактинемических состояний // Гинекология. – 1999. – Т.1, № 2. – С. 2-8.
14. Tatiana Mancini, Felipe F. Casanueva, Andrea Giustina Hyperprolactinemia and Prolactinomas. *Hyperprolactinemia. End Metab Clin N. Am.* 37 (2008): 67-99.
15. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 416 с.
16. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей. – М., 2007. – 56 с.
17. Tennekoon K.H. and Lenton E.A. Early evening prolactin rise in women with regular cycles *J. Reprod. Fertil.* 73 (1985): 523-527.
18. Балаболкин М.И. Эндокринология. – Универсум паблишинг, 1998. – 416 с.
19. Надь Ю.Г. Гормонзаместительная терапия при гипопролактинемии. // Гинекология. – 2010. – Т. 11 – С. 19-26.
20. Fahie-Wilson M. Macroprolactin a Common Cause of Interference in Immunoassays for Serum Prolactin // *Clinical Laboratory News: Macroprolactin*. 2007: Volume 33, Number 5, p. 10-12.
21. Beltran L., Fahie-Wilson M.N., McKenna T.J., Kavanagh L., Smith T.P. Serum total prolactin and monomeric prolactin reference intervals determined by precipitation with polyethylene glycol: evaluation and validation on common immunoassay platforms. *Clin. Chem.* 2008 Oct; 54 (10): 1673-81.
22. Richa V., Rahul G., Sarika A. Macroprolactin; A Frequent Cause of Misdiagnosed Hyperprolactinemia in Clinical Practice *J Reprod Infertil*. 2010; 11 (3): 161-67.
23. Mounier C., Trouillas J., Claustrat B., Duthel R., Estour B. Macroprolactinaemia associated with prolactin adenoma *Human Reproduction* 2003; Vol.18, No.4, pp. 853-857.
24. Khandwala, Hasnain M. Macroprolactinemia in a Patient with Infertility and Hyperprolactinemia. *Southern Medical Journal*, 2006: Volume 99, Issue 11, pp. 1282-1284.
25. Дзеранова Л.К., Табеева К.И. Успехи, проблемы и перспективы изучения пролактина // Российский химический журнал. – 2005. – Т. XLIX, № 1. – С. 84-93.
26. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. / Под ред. А.Ш. Зайчика. Эндокринология подростков. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – 384 с.
27. Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии // Гинекология, 2004. – Т. 6, № 6. – С. 320-323.
28. Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемический гипогонадизм. Автореф. дис... докт. мед. наук, 1990.
29. Шилин Д.Е. Синдром гиперпролактинемии в детском и подростковом возрасте // Актуальные проблемы нейроэндокринологии: III Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2003. – 214 с.
30. Цветкова Н.И. Патологическая гиперпролактинемия у детей и подростков: акушерские, перинатальные, неврологические и соматические факторы риска // Актуальные проблемы современной эндокринологии. Матер. IV Всерос. конгр. эндокринол. – СПб., 2001. – С. 651.
31. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. Эндокринология подростков пдф. – М.: Медицина, 1992. – 255 с.
32. Гончаров Н.П., Добрачева А.Д., Колесникова Г.С., Дзеранова Л.К. Проблемы гормональной диагностики гиперпролактинемии: частота встречаемости биологически неактивного пролактина у больных с гиперпролактинемией и гипотиреозом // Андрология и генитальная хирургия. – 2005. – № 3. – С. 34-39.
33. Filho R.B., Domingues L., Naves L. et al. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecol. Endocrinol.* 2007: Vol. 23, № 5, 267-272.
34. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение // *Consilium-Medicum*. – 2001. –Т. 3, № 11.
35. Grattan D.R. and Kokay I.C. Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone. *Journal of Neuroendocrinology*. 20 (6): 752-763.
36. Малярская М.М. Роль гиперпролактинемии в генезе женского бесплодия. – М., 2005. – 59 с.
37. Bruea T., Delemerb B. The members of the French Society of Endocrinology (SFE) work group on the consensus on hyperprolactinemia. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus –French Society of Endocrinology. *Ann d'Endocrinologie*. 2007; 68: 58-64.
38. Hattori N. Macroprolactinemia: a New Cause of Hyperprolactinemia. *J Pharmacol. Sci.* 2003 Jul; 92(3): 171-177.
39. Christin-Maitre S., Delemer B., Touraine P. et al. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. Jun 2007; 68(2-3): 106-112.
40. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 19: 41-47.
41. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Современные подходы к лечению постменопаузального остеопороза // Здоровье женщины. – 2011. – № 6 (62). – С. 18-22.
42. Татарчук Т.Ф. Энзимотерапия в лечении циклической мастодинии у женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез // Здоровье женщины. – 2010. – № 5 (51). – С. 58-61.
43. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Ласачко С.А. Лечить нельзя ждать. Как правильно расставить запятые в случае гиперпролактинемии? // Здоров'я України. – 2010. – № 3 (14). – С. 62-64.
44. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Современный менеджмент гиперпролактинемии // Здоровье женщины. – 2009. – № 9 (45). – С. 33-37.
45. Татарчук Т.Ф., Венцовская И.Б., Ефименко О.А. Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – № 1 (7). – С. 40-48.
46. Colao A. et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clinical Endocrinology*. (2008): 68, 66-71.
47. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П., Ефименко О.А., Косей Н.В. Мастодиния в структуре предменструальных нарушений // Здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 116-118.
48. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Роль гиперпролактинемии в становлении и реализации репродуктивной функции // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 3 (27).