

**Г.Р. ВАГАПОВА**

Казанская государственная медицинская академия

УДК 616.31-07:616.4

## Основные клинические проявления и принципы диагностики синдрома гиперпролактинемии

**Вагапова Гульнар Рифатовна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии

420012, г. Казань, ул. Ульянова-Ленина, д. 57/2, кв. 5,

тел.: (843) 273-48-83, e-mail: endocrine\_kgma@mail.ru

*В лекции приведены данные о распространенности и этиологических факторах синдрома гиперпролактинемии, даются современные представления о патогенезе и особенностях клинических проявлений, обусловленных повышением концентрации пролактина в крови у мужчин и женщин, обсуждаются вопросы, возникающие при проведении лабораторной диагностики гиперпролактинемических состояний.*

**Ключевые слова:** пролактин, пролактинома, клиника, диагностика.

**G.R. VAGAPOVA**

Kazan State Medical Academy

## Basic principles of clinical manifestations and principles of diagnostics of hyperprolactinemia syndrome

*The lecture present data on the prevalence and etiologic factors of syndrome hyperprolactinemia, gives advances in modern understanding of the pathogenesis and characteristics of clinical manifestations resulting from increasing concentrations of prolactin in the blood of men and women, the questions occurring in hyperprolactinemia states at laboratory diagnostics are discussed.*

**Keywords:** hyperprolactinemia, clinic, diagnostics.

### Этиология и классификация синдрома гиперпролактинемии

Повышенная секреция пролактина (ПРЛ) (гиперпролактинемия) подразделяется на физиологическую, патологическую и фармакологическую. Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается при приеме белковой пищи, гипогликемии, во время сна, психологического стресса, хирургических вмешательств, острых состояний, тяжелой физической нагрузки, акта сосания, при раздражении сосков молочных желез, половом акте у женщин, во второй фазе менструального цикла, во время беременности, родов и лактации, у новорожденных в течение первой недели жизни. Считается, что указанные состояния приводят к повышению уровня ПРЛ в результате воздействия

многочисленных ПРЛ-релизинг-факторов, но не снижения гипоталамической продукции дофамина (ДА).

Патологическая гиперпролактинемия представляет собой наиболее часто встречающееся эндокринное расстройство гипоталамо-гипофизарной системы. В общей популяции распространенность этого состояния составляет около 0,5% у женщин и 0,07% у мужчин. Чаще всего гиперпролактинемия выявляется у женщин в возрасте 25-40 лет. Причины, вызывающие патологическую гиперпролактинемия, разнообразны. К ним относятся заболевания, приводящие к нарушению функции гипоталамуса, поражения гипофиза, различные эндокринные и соматические заболевания. Наиболее используемой

классификацией гиперпролактинемических состояний является классификация И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцовой, предложенная в 2001 году, она приводится в модификации с более подробным перечнем возможных этиологических факторов, приводящих к гиперпролактинемии.

#### Классификация синдрома гиперпролактинемии

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова, 2001 (в модификации).

##### 1. Гиперпролактинемический гипогонадизм.

- 1.1. Пролактиномы (макроаденомы, микроаденомы).
- 1.2. Идиопатическая гиперпролактинемия.

##### 2. Гиперпролактинемия в сочетании с другими заболеваниями гипоталамо-гипофизарной системы:

2.1. Гормонально-активные аденомы гипофиза (смешанная СТГ-, ПРЛ-сек-ретирующая аденома гипофиза; аденома гипофиза СТГ- или АКТГ- или ЛГ- или гонадотропин-секретирующая (клинически гормонально-неактивная).

2.2. Гормонально-неактивные опухоли и псевдоопухоли гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиома, интраселлярная герминома, интраселлярная менингиома, гамартома, глиома, опухоль III желудочка мозга, метастазы, интраселлярная киста, киста кармана Ратке, псевдоопухоль мозга).

2.3. Синдром «пустого» турецкого седла.

2.4. Системные заболевания с поражением гипоталамо-гипофизарной области (инфильтративные заболевания: гипостигтоз Х, саркоидоз, туберкулез, сифилис и др.).

2.5. Патология сосудов головного мозга (артериовенозные пороки, аневризма внутренней сонной артерии, хроническая внутричерепная гипертензия).

2.6. Лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия на гипоталамо-гипофизарную зону (облучение гипоталамической области; повреждение ножки гипофиза).

2.7. Лимфоцитарный гипофизит.

##### 3. Симптоматическая гиперпролактинемия.

3.1. Поражение периферических эндокринных желез и гормонозависимых органов (первичный гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, недостаточность коры надпочечников, врожденная дисфункция коры надпочечников, опухоли, продуцирующие эстрогены, хронический простатит).

3.2. Медикаментозная гиперпролактинемия.

3.3. Нервно-рефлекторная гиперпролактинемия (повреждение грудной клетки, herpes zoster).

3.4. Почечная, печеночная недостаточность (хроническая почечная недостаточность, цирроз печени).

3.5. Наследственные заболевания (фенилкетонурия).

3.6. Психогенная гиперпролактинемия (некоторые формы шизофрении, эпилепсия, панические расстройства).

4. Внегипофизарная продукция пролактина (эктопированная секреция гормонов аудомами, лимфоцитами, эндометрием).

5. Бессимптомная гиперпролактинемия.

6. Сочетанные формы.

Прием лекарственных препаратов может стать причиной фармакологической гиперпролактинемии.

#### Лекарственные препараты, приводящие к повышению уровня пролактина

##### 1. Блокаторы D2-рецепторов дофамина.

1.1. Нейролептики из групп: фенотиазида (терален, тизерин, неулептил, мажептил, меллерил, соннапакс, аминазин, трифтазин, перфеназин), бутирофенона (бенперидол, дроперидол, галоперидол, галопер, сенорм), тиоксантена (хлорпротиксен, флюанксол, клопиксол), бензамидов (сульпирид, эглонил); дифенилбутилпиперидина (пимозид).

1.2. Противорвотные средства (домперидон, домперон, мотилиум, метоклопрамид, реглан, церукал).

2. Истошающие запасы дофамина в ЦНС (резерпин).

3. Ингибиторы синтеза дофамина (метилдопа, карбидопа, леводопа, бенсеразид).

4. Агонисты  $\mu$ -опиоидных рецепторов, тормозящие метаболизм дофамина и его секрецию в срединном возвышении (опиаты, морфин, героин, кокаин, спирадолин).

5. Антагонисты гистаминовых H2-рецепторов — циметидин (гистодил, тагамет, симесан), ранитидин (гистак, зантак, раниберл, ранитидин), фамотидин (гастросидил, квамател, ульфамид).

6. Антагонисты гистаминовых H2-рецепторов и D2-рецепторов дофамина (атипичный нейролептик рисперидон).

7. Трициклические антидепрессанты, ингибиторы захвата моноаминоксидазы (амитиптилин, анафранил, оксепин, мелипрамин (имапрамин), аурорикс).

8. Активаторы экспрессии гена пролактина, истошающие запасы дофамина (эстрогены - гормональные контрацептивы).

9. Стимуляторы серотонинергической системы, ингибиторы обратного захвата серотонина (амфетамины, галллюциногены, моклобемид, дезимипрамин, пароксетин).

10. Супрессоры продукции дофамина (антагонист кальция — верапамил).

Самыми распространенными причинами гиперпролактинемии являются аденомы гипофиза, секретирующие ПРЛ, — пролактиномы (50% случаев) и идиопатическая гиперпролактинемия (до 30% случаев), характеризующаяся повышением уровня ПРЛ в отсутствие аномалий турецкого седла и прилежащей к нему области, а также других заболеваний и состояний, влияющих на секрецию гормона. Генез идиопатической гиперпролактинемии не ясен, не исключено, что основное значение в ее патогенезе имеют нарушения контроля продукции ПРЛ на гипоталамическом уровне.

Пролактиномы — наиболее часто встречающиеся гормонально-активные аденомы гипофиза, их распространенность составляет от 100 до 755 случаев на 1 млн взрослого населения. В зависимости от размеров пролактиномы подразделяются на микроаденомы (диаметр менее 1 см) и макроаденомы (диаметр более 1 см). Пролактиномы представляют собой опухолевые образования моноклональной природы, возникающие в результате генных нарушений в примордиальной стволовой клетке в период ее дифференцировки. Частота встречаемости пролактином зависит от возраста и пола. У детей и подростков они встречаются редко, хотя составляют половину аденом гипофиза, развивающихся в этом возрасте. В возрастной группе от 20 до 50 лет пролактиномы в 10 раз чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, однако после 50 лет указанная зависимость от пола исчезает. Одним из возможных объяснений более высокой распространенности пролактином у женщин является их лучшая диагностика, обусловленная наличием четких клинических признаков в виде аменореи и галактореи. Наиболее изученными гендерными особенностями пролактином являются их различия в размерах и характере роста. У мужчин частота макропролактином значительно выше, чем у женщин (71% и 41% соответственно). Отчасти это может объясняться длительным бессимптомным течением гиперпролактинемии у мужчин. Так, в ряде исследований было показано, что мужчины с макропролактиномами старше лиц с микропролактиномами. Макропролактиномы у мужчин имеют больший объем, чем у женщин, чаще выявляются гигантские опухоли, что косвенно служит доказательством более агрессивного роста аденом у лиц мужского пола. В ряде исследо-

ваний было показано, что маркеры клеточной пролиферации Ki-67 и PCNA (proliferating cell nuclear antigen) статистически значимо повышены у мужчин с макропролактиномами по сравнению с женщинами. Уровень ПРЛ у больных с микроаденомами не имеет гендерных различий, однако у мужчин с макропролактиномами концентрация гормона значимо выше, чем у женщин.

Ведущие клинические признаки пролактином можно разделить на две категории: 1) признаки, обусловленные гиперпролактинемией: гиперпролактинемический гипогонадизм и сексуальная дисфункция, психоэмоциональные расстройства и эндокринно-обменные нарушения; 2) неврологические нарушения, обусловленные экспансией опухоли в расположенные рядом структуры головного мозга.

Неврологическая симптоматика может проявляться в виде головных болей, чаще постоянного характера, патогенез которых объясняется воздействием опухоли на диафрагму турецкого седла, иннервируемую тройничным нервом, либо распространением опухоли в кавернозные синусы, где проходят I и II ветви тройничного нерва. При супраселлярном распространении опухоли и компрессии перекреста зрительных нервов наблюдается развитие зрительных нарушений различной степени выраженности: от снижения цветоощущения до битемпоральной гемианопсии. Битемпоральные скотомы диагностируют при типичном расположении хиазмы, при ее переднем расположении возможно выпадение медиального или латерального полей зрения обоих глаз, а при заднем расположении — выпадение всех полей зрения одного глаза. При параселлярном распространении опухоли в кавернозные синусы возможно развитие глазодвигательных нарушений, обусловленных поражением III, IV, V, VI пар черепных нервов. Клинически это проявляется в виде офтальмоплегии, диплопии, птоза. При инфраселлярном распространении опухоли и повреждении диафрагмы турецкого седла возможно развитие ликвореи. В ряде случаев возможно развитие острого геморрагического инфаркта гипофиза, что сопровождается внезапной интенсивной головной болью, тошнотой, рвотой, офтальмоплегией, острой гипофизарной недостаточностью, нарушением или потерей сознания, менингеальными симптомами.

Психоэмоциональные расстройства, обусловленные гиперпролактинемией, проявляются астенией, частыми изменениями настроения, психонегативными нарушениями, замедлением ассоциативного процесса, нарушениями памяти и внимания. В ряде случаев развивается специфический психоэндокринный синдром в виде повышенной раздражительности, тревожности, склонности к депрессивным и психовегетативным реакциям, эмоциональной лабильности, пониженной толерантности и аутизма, психосоциальной дезадаптации.

Среди эндокринно-обменных нарушений, обусловленных гиперпролактинемией, выделяют инсулинорезистентность, ожирение, нарушения липидного обмена и метаболизма костной ткани. Увеличение массы тела отмечают у 60% больных с гиперпролактинемией. Избыточная масса тела и ожирение I степени встречаются у 30% женщин, вне зависимости от формы заболевания, в то время как ожирение II и III степени чаще развивается при пролактиномах, чем при идиопатической гиперпролактинемии. Нарушение липидного обмена проявляется повышением уровня атерогенных фракций липидов. Нарушения метаболизма костной ткани проявляется снижением минеральной плотности костной ткани до 3,8% в год с развитием остеопении или остеопороза, даже в отсутствие гипогонадизма.

### Патогенез и клинические проявления гиперпролактинемии у женщин

Основная роль ПРЛ как у мужчин, так и у женщин, заключается в модулировании функции репродуктивной системы. Поэтому репродуктивные нарушения составляют основу клинических проявлений синдрома гиперпролактинемии. Причиной гиперпролактинемического гипогонадизма является нарушение секреции гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом. У женщин автономная секреция ПРЛ напрямую и через систему эндогенных опиатов вызывает нарушение или ингибирование пульсирующей секреции ГнРГ, что приводит к снижению частоты импульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ). Гиперпролактинемия угнетает стимулирующее влияние эстрогенов на секрецию гонадотропинов, вызывая снижение их выброса. Помимо этого, гиперпролактинемия вызывает блокаду рецепторов ЛГ в яичниках, угнетает синтез андрогенов в яичниках, стимулированный ЛГ. Гиперпролактинемия блокирует активность ароматазы в гранулезных клетках яичников, индуцированную фолликуло-стимулирующим гормоном (ФСГ), что приводит к гипоестрогении. Гиперпролактинемия ингибирует синтез прогестерона в клетках гранулезы. Кроме этого, гиперпролактинемия приводит к нарушениям секреции и метаболизма надпочечниковых андрогенов с повышением уровней дигидро-эпиандростерона-сульфата и дигидроэпиандростерона, что встречается у 40% больных с гиперпролактинемией и клинически проявляется разной степенью выраженности гирсутизма и акне.

Ведущими клиническими проявлениями гиперпролактинемии у женщин являются нарушения менструального цикла (первичная или вторичная аменорея, олиго-опсоменорея, реже — метроррагии, недостаточность желтого тела и укорочение лютеиновой фазы менструального цикла, ановуляция), бесплодие, снижение либидо, утрата смазки влагалища, диспареуния, галакторея. Считается, что почти 70% случаев сочетания аменореи и галактореи обусловлено гиперпролактинемией.

Состояние галактореи-аменореи впервые было описано J. Chiari, K. Braun и J. Spath (1855). В дальнейшем было выделено три клинических синдрома, связанных с нарушением продукции ПРЛ: 1) Chiari-Frommel (1946) — аменорея, галакторея и низкий уровень гонадотропинов в моче, развивающиеся после родов; 2) Ahumada-Argonz-del Castillo (1953) — аменорея, галакторея, низкий уровень гонадотропинов в моче и гиперпролактинемия без рентгенологических признаков аденомы гипофиза, не связанные с родами; 3) Forbes-Henneman-Griswold-Albright (1954) — аменорея, галакторея, низкий уровень гонадотропинов в моче и гиперпролактинемия, не связанные с родами, ассоциированные с хромофобной аденомой гипофиза. Таким образом, в литературе произошло разделение одного состояния на различные синдромы. Однако с появлением МРТ и возможности лучевой диагностики микроаденом гипофиза стало очевидным, что такое деление некорректно. Поэтому в современной классификации гиперпролактинемических состояний перечисленные синдромы не приводятся.

Классическая клиническая картина гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста включает сочетание аменореи, галактореи и бесплодия. Однако у некоторых женщин с гиперпролактинемией аменорея может протекать без галактореи, так же как и галакторея может протекать самостоятельно. Галакторея выявляется у 30-80% женщин с гиперпролактинемией, для ее развития необходимы достаточные концентрации эстрогенов и ПРЛ в сыворотке крови. Гипогонадизм, сопут-



ствующий хронической гиперпролактинемии, может вызвать недостаточность эстрогенов и парадоксальное прекращение галактореи. Несмотря на существование прямой зависимости между концентрацией ПРЛ в сыворотке крови и выраженностью клинических проявлений, при преобладании высокомолекулярного ПРЛ, нарушения овуляции и менструального цикла могут отсутствовать.

В связи с наличием четких клинических признаков пролактиномы у женщин чаще диагностируются на стадии микроаденомы. Однако при умеренном повышении уровня ПРЛ выраженные клинические проявления могут отсутствовать, поэтому гиперпролактинемия может быть впервые выявлена при обращении по поводу бесплодия в отсутствии других жалоб, либо уже на стадии макропролактином, сопровождающейся неврологическими и метаболическими нарушениями. Таким образом, разнообразие клинических проявлений синдрома гиперпролактинемии у женщин может быть обусловлено различиями в биологической активности разных форм гормона, степенью и длительностью его гиперсекреции.

#### **Патогенез и клинические проявления гиперпролактинемии у мужчин**

У мужчин некоторые аспекты патогенеза гиперпролактинемии до настоящего времени остаются неясными. Кратковременная стимуляция секреции ПРЛ сульпиридом, метоклопрамидом и тиролиберином повышает концентрацию тестостерона и 17-оксипрогестерона в крови и усиливает продукцию тестостерона в ответ на стимуляцию хорионическим гонадотропином. Однако при хронической гиперпролактинемии наблюдается снижение уровня тестостерона в результате ингибирования пульсаторной секреции ГнРГ и гонадотропинов. Помимо этого гиперпролактинемия вызывает блокаду 5 $\alpha$ -редуктазы с нарушением конверсии тестостерона в дигидротестостерон, что объясняет присутствие клинических признаков гипогонадизма при нормальных значениях тестостерона. Так, в ряде исследований было показано отсутствие повышения уровня дигидротестостерона после назначения хорионического гонадотропина у мужчин, находящихся на лечении сульпиридом, несмотря на значительное увеличение уровня тестостерона. Спорным остается вопрос о влиянии гиперпролактинемии на состояние сперматогенной функции яичек. Гетерогенность ПРЛ и его разнонаправленное (стимулирующее и тормозящее) влияние на репродуктивные функции у мужчин являются причиной отсутствия корреляции между показателями спермы и концентрацией гормона в сыворотке крови. В настоящее время рассматривается несколько механизмов влияния гиперпролактинемии на сперматогенез: а) сперматогенный арест с развитием олигозооспермии; б) нарушение подвижности (астенозооспермия) и качества сперматозоидов (некрозооспермия, тератозооспермия).

Клинические проявления гиперпролактинемии у мужчин включают репродуктивные, сексуальные, метаболические и эмоционально-личностные нарушения. При макропролактиномах клинические проявления в трети случаев связаны с масс-эффектом опухоли: дефекты полей зрения — 36,6%, изолированный или пангипопитуитаризм — 33,8%, головные боли — 29,1%. У мужчин репродуктивные нарушения, обусловленные гиперпролактинемией включают снижение или отсутствие либидо, потенции (50-85%), бесплодие (3-15%), гинекомастию (6-23%), галакторею (0,5-8%) и внешние проявления гипогонадизма в виде недостаточного развития вторичных половых признаков (2-21%). Необходимо отметить, что среди причин бесплодия у мужчин гиперпролактинемия составляет от 3 до 30%, а среди причин олигоспермии — от 1 до 11%. Более

того, перечисленные выше симптомы гипогонадизма у мужчин не являются специфичными только для гиперпролактинемии, а у 15% мужчин с пролактиномами клиническая симптоматика может полностью отсутствовать. В связи с этим возраст, в котором пролактиномы впервые диагностируются у мужчин, в среднем на 10 лет старше, чем у женщин. У мужчин пролактиномы имеют более высокую потенцию к росту, чаще встречаются агрессивные формы течения болезни с инвазивным ростом и малигнизацией. В связи с этим, при обследовании и лечении мужчин с нарушением половой функции и бесплодием, у врача любой специальности должна присутствовать настороженность в отношении ПРЛ-секретирующей аденомы гипофиза.

#### **Диагностика синдрома гиперпролактинемии**

Основные направления диагностического поиска при установлении этиологии гиперпролактинемии определяются исходя из классификации гиперпролактинемического синдрома. Тщательный сбор анамнеза может позволить выявить ятрогенные и симптоматические формы заболевания. Поскольку существует целый ряд внешних стимулов, вызывающих временное и/или умеренное повышение уровня ПРЛ, диагноз патологической гиперпролактинемии может быть установлен только после повторного подтверждения повышенного уровня гормона и исключения симптоматических форм заболевания. Так как во время беременности отмечается физиологическое повышение уровня ПРЛ в десятки раз превышающее верхнюю границу нормы, то при выявлении гиперпролактинемии у пациенток репродуктивного возраста следует исключить беременность. Для исключения симптоматических и смешанных форм гиперпролактинемии, рекомендуется исследование функции щитовидной железы.

Поскольку секреция ПРЛ подчиняется циркадным суточным ритмам (максимальная выработка отмечается во время сна, минимальная — в утреннее время), забор крови следует проводить в утренние часы. У женщин выработка ПРЛ может варьировать в зависимости от фазы менструального цикла (повышение в пределах нормальных значений фиксируется в перивуляторный период и в лютеиновую фазу), поэтому проведение забора крови рекомендуется в первую фазу менструального цикла (5-7 день). Концентрацию ПРЛ выражают в нг/мл или в мкЕд/мл (1 нг/мл соответствует 30,3 мкЕд/мл) или в мМЕ/мл (1 мМЕ/мл соответствует 21 нг/мл). При оценке уровня ПРЛ следует ориентироваться на референсные значения нормы для лаборатории, в которой проводится исследование. Поскольку сама манипуляция по забору крови может расцениваться как стресс-фактор и стать причиной умеренной гиперпролактинемии, то при оценке показателей ПРЛ в случае небольших отклонений от нормы целесообразно проведение повторных (троекратных) исследований. Проведение функциональных проб (с метоклопрамидом, тиролиберином) для дифференциальной диагностики причин гиперпролактинемии в настоящее время не используют, поскольку они обладают низкой информативностью. При гиперпролактинемии, наряду с исследованием уровня ПРЛ, определяются концентрации гонадотропных гормонов, а также тестостерона — у мужчин и эстрадиола и прогестерона — у женщин, которые, как правило, бывают снижены.

Ошибки в диагностике синдрома гиперпролактинемии, как правило, связаны с лабораторными исследованиями и недостаточно полно собранным анамнезом. Что касается пролактином, то чаще всего приходится сталкиваться с проблемой гипердиагностики, поскольку частота встречаемости гормонально-

неактивных аденом гипофиза достаточно высокая и в общей популяции достигает 10%, а по данным аутопсий — 25%.

В лабораторной практике диагностические ошибки могут быть связаны с двумя состояниями: феноменом макропролактинемии и High PRL hook effect (Hook-эффект). При содержании макропролактина (макроПРЛ) более 60% говорят о наличии феномена макропролактинемии, с которым связывают около 25-30% всех случаев гиперпролактинемии. В кровообращении ПРЛ находится в нескольких изоформах, наиболее распространена мономерная форма ПРЛ с молекулярной массой 23 кДа (низкомолекулярный ПРЛ), которая составляет 80-90% от общего количества ПРЛ. Около 10% от общего содержания ПРЛ составляет Big-ПРЛ — димер с молекулярной массой до 60 кДа, 1-5% представлено комплексом мономерного ПРЛ с IgG с молекулярной массой около 150 кДа (высокомолекулярный ПРЛ или Big-Big-ПРЛ или макроПРЛ). Встречаются так же гликозилированный, фосфорилированный, Little-ПРЛ и другие формы гормона. МакроПРЛ обладает низкой биологической активностью, что объясняет отсутствие клинических признаков гиперпролактинемии у больных, в крови которых преобладает данная форма гормона. Показанием к определению макроПРЛ является бессимптомное, стертое или нетипичное течение гиперпролактинемии. Так, в клинической практике у 17,1% мужчин с гиперпролактинемией и нормальным либо незначительно сниженным уровнем тестостерона определяется повышение содержания макроПРЛ. В настоящее время для определения уровня макроПРЛ используется три метода: 1) гель-фильтрационная хроматография, обладающая высокой специфичностью, но в тоже время являющаяся трудоемким и дорогостоящим методом; 2) ультрафильтрация; 3) иммунопреципитация с полиэтиленгликолем, которая считается методом выбора для скрининга макропролактинемии. Необходимо отметить, что при назначении медикаментозной терапии в случае подтвержденной макропролактинемии дозировка лечебного препарата должна рассчитываться по уровню мономерного ПРЛ, а не общего содержания гормона.

В результате Hook-эффекта возникает противоположная ситуация, приводящая к гиподиагностике гиперпролактинемии. Поскольку каждая тест-система имеет не только нижний, но и верхний предел чувствительности, то при чрезмерно высоких концентрациях ПРЛ может определяться ложное занижение его значений, что связано с изменением оптической плотности раствора, на основании которой проводится определение концентрации гормона фотометрическим методом. Hook-эффект встречается преимущественно при гигантских пролактиномах

(диаметром более 30 мм). Hook-эффект следует исключать у нелеченных пациентов с макроаденомой гипофиза, клиникой гиперпролактинемии, но нормальным или умеренно повышенным уровнем ПРЛ. Для этого показано повторное исследование гормона с разведением исследуемой сыворотки. Пренебрежение вероятностью феномена Hook-эффекта у больных с макроаденомами на фоне умеренной гиперпролактинемии может привести к неверному заключению о наличии гормонально-неактивной опухоли гипофиза и выбору ошибочной тактики лечения.

После общеклинического обследования и подтверждения стойкого повышения уровня ПРЛ, пациенту необходимо проведение нейровизуализации. Методом выбора является МРТ головного мозга, которая при подозрении на микроаденому проводится с контрастным усилением. КТ используют в случае невозможности проведения МРТ. Диагностическая ценность КТ гипоталамо-гипофизарной области без контрастного усиления для выявления микроаденом гипофиза в среднем составляет 60-70%, а МРТ — 83-87%. При наличии макроаденомы необходимо проведение периметрии на цвета. Для оценки состояния органов малого таза проводится ультразвуковое исследование, для диагностики остеопенического синдрома проводится ультразвуковая или рентгеновская остеоденситометрия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дзеранова Л.К. Бармина И.И. Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии 2009; 1.
2. Кишкун А.А. Гормональные и генетические исследования в клинической практике. М.: Лабора, 2007. 400 с.
3. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: пособие для врачей, М.; 2007. 56 с.
4. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.
5. Acharya S.V., Acharya S.V., Gopal R.A., Bandgar T.R. [et al.] Clinical profile and long term follow up of children and adolescents with prolactinomas. Pituitary 2008; 23.
6. Gillam M.P. Molitch M.E., Lombardi G., [et al.] Advances in the Treatment of Prolactinomas. Endocrine Reviews 2006; 27 (5): 485-534.
7. Vilar L., Freitas M.C., Naves L.A. [et al.] Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. J Endocrinol Invest. 2008; 31(5): 436-44.