



ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова, Л.Я. Рожинская, Л.К. Дзеранова, И.А. Иловайская, Н.С. Далантаева, И.И. Бармина

ФГУ Эндокринологический научный центр
(зав. кафедрой — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Со времени выхода статьи E. Fluckiger и H.R. Wagner, посвященной влиянию алкалоидов спорыньи на фертильность и лактацию, прошло 40 лет [1]. Эта публикация открыла новую эру в эндокринологии. Особенностью гиперпролактинемии, отличающей ее от других эндокринных заболеваний явилось то, что данные о возможности лечения больных с гиперпролактинемией были получены раньше, чем был выделен сам гормон пролактин (ПРЛ) человека, и изучены основы этиологии и патогенезе гиперпролактинемического гипогонадизма (ГГ).

К настоящему времени первые пациентки с гиперпролактинемией, получавшие терапию бромкриптином, давно стали бабушками. Уже почетели страницы первых статей посвященных лечению аденом гипофиза и исходам беременностей на фоне терапии алкалоидами спорыньи. Однако, согласно законам развития любой науки, в том числе медицины, происходит постепенное накопление данных по каждой изучаемой проблеме. И количество работ, посвященных ГГ, также продолжает увеличиваться с каждым годом. В настоящее время, по данным базы PubMed, число ссылок на запрос «prolactin» достигает 44 тыс., а ссылок «hyperprolactinemia» — более 5 тыс.

Ключевыми документами, призванными облегчить и оптимизировать работу практикующих врачей, являются клинические рекомендации по тем или иным проблемам и заболеваниям. Однако, несмотря на то, что в нашей стране накоплен значительный опыт лечения гиперпролактинемии, рекомендации по ведению пациентов с данным заболеванием отсутствуют. Мы надеемся, что в ближайшее время они будут созданы. Но, вначале, представляется важным рассмотреть уже существующие в мире рекомендации по лечению больных с ГГ. В основу данной статьи положены две объемные работы, посвященные лечению пролактином и мониторингу ятрогенной гиперпролактинемии при проведении психотропной терапии [2, 3]. Одним из существенных недостатков этих работ является отсутствие указаний на уровень доказательности приводимых данных. При несомненной компетентности и актуальности указанных публикаций мы постарались критически рассмотреть представленную в них информацию.

В июне 2005 г. в процессе работы Общества по гипофизарным заболеваниям на 9-м Международ-

ном конгрессе по гипофизарным заболеваниям был создан Экспертный комитет (Сан-Диего, Калифорния). В результате деятельности комитета были опубликованы рекомендации по диагностике и лечению пролактином, которые нам хотелось бы представить вниманию читателей.

Причины гиперпролактинемии

Конкретные механизмы развития гиперпролактинемии, особенно опухолевых форм ГГ, остаются мало изученными. Пролактиномы представляют собой аденомы гипофиза, в различной степени экспрессирующие и продуцирующие ПРЛ, в большинстве своем доброкачественные. Около 90% пролактином составляют небольшие, интраселлярные опухоли, размеры которых в дальнейшем редко увеличиваются. Однако встречаются аденомы, имеющие склонность к агрессивному инвазивному росту и сдавлению жизненно важных структур. Злокачественные пролактиномы, резистентные к терапии и способные к метастазированию за пределы центральной нервной системы, встречаются крайне редко.

Предположительно в механизме формирования пролактином принимают участие ранние геномные мутации стволовых клеток гипофиза. Разнообразные активирующие факторы могут приводить к пролиферации этих измененных клеток. Были описаны семейные формы заболевания, что позволяет предположить генетический компонент патогенеза образования пролактином.

Пролактиномы составляют около 40% всех аденом гипофиза. Возраст больных варьирует в широких пределах — от 2 до 80 лет; заболевание наиболее распространено среди женщин репродуктивного возраста.

Существуют и смешанные аденомы гипофиза, продуцирующие ПРЛ и соматотропный гормон и приводящие к развитию акромегалии с гиперпролактинемией. Реже смешанные аденомы способны также вырабатывать тиреотропный гормон (ТТГ) и адренотропный гормон (АКТГ). Пролактиномы могут быть одним из компонентов синдрома множественных эндокринных неоплазий I (МЭН I). Авторы указывают, что распространенность данной патологии слишком мала для того, чтобы всем пациентам с пролактиномами проводить скрининговое обследование в целях выявления МЭН I. В то же

время у больных с пролактиномами предлагается исследовать уровень кальция. Нам не удалось на настоящее время найти научные публикации, которые позволили бы подтвердить или обосновать данные рекомендации.

Секрецию ПРЛ активируют эстрогены и ингибирует дофамин, вырабатываемый гипоталамусом. Ряд факторов, в том числе прием лекарственных препаратов, снижают продукцию в гипоталамусе дофамина, его транспорт к гипофизу, а также эффективность его взаимодействия с дофаминовыми рецепторами, что в свою очередь приводит к развитию гиперпролактинемии. Таким образом, наличие гиперпролактинемии далеко не всегда свидетельствует о пролактиноме. Следует отметить, что хотя эстрогены стимулируют секрецию ПРЛ, в настоящее время нет объективных данных о том, что терапия эстрогенами может вызывать образование пролактином. Для врачей это означает, что нет оснований отказываться от использования комбинированных пероральных контрацептивов (КОК) и заместительной гормональной терапии даже у пациенток гиперпролактинемией. В то же время известно, что при повышении уровня эстрогенов, в том числе во время беременности, у пациенток с макропролактиномами может отмечаться увеличение аденомы, и больные с макропролактиномами должны находиться под строгим динамическим контролем при назначении им эстрогенсодержащих препаратов либо следует выбирать альтернативные методы лечения.

Клинические проявления

Клиническая картина заболевания определяется, прежде всего, наличием гиперпролактинемии. Наиболее яркие клинические проявления развиваются в результате влияния ПРЛ на функцию половых желез. При гиперпролактинемии нарушается ритм секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ), блокируется выработка ФСГ и ЛГ, а также непосредственно подавляется стероидогенез в половых железах. Среди механизмов патогенеза при гиперпролактинемии выделяют блокаду рецепторов ЛГ в яичниках, нарушение механизма положительной обратной связи гонадотропинов на секрецию эстрогенов, а также нарушение секреции и метаболизма андрогенов в надпочечниках.

Клинические проявления ГГ включают репродуктивные, сексуальные, метаболические, эмоционально-личностные, а при макропролактиномах — и неврологические нарушения.

Крупные аденомы, сдавливая окружающие ткани гипофиза либо гипоталамо-гипофизарной области, могут приводить к формированию гипопитуитаризма. Неврологические симптомы, как правило, включают головную боль, зрительные нарушения, варьирующие от скотом и квадрантного нарушения зрения до классической битемпоральной гемианопсии. Развитие слепоты в результате направленного роста пролактиномы наблюдается редко, но может стать исходом апоплексии гипофиза.

Особенностью течения гиперпролактинемии у мужчин является высокая частота развития крупных опухолей с неврологической симптоматикой.

Причинами этого может быть отсроченное развитие клинических проявлений заболевания либо половые различия в росте аденом.

У женщин доминируют микропролактины. Клиническая картина ГГ, как правило, ярко выражена: почти у 90% пациенток репродуктивного возраста отмечается олиго-/амеорея и у 80% — галакторея. В то же время «мягкая» гиперпролактинемия может манифестировать бесплодием на фоне ановуляторных циклов. У пациенток в период постменопаузы такие «классические» симптомы отсутствуют, и заболевание может проявиться только при крупных аденомах, вызывающих головную боль либо зрительные нарушения.

Для детей развитие пролактином нехарактерно, однако у них чаще развиваются макропролактиномы и, соответственно, чаще выявляют неврологические симптомы. Клиническая картина, как правило, включает задержку роста и полового развития, амеорею и галакторею у девочек, редко гинекомастию и галакторею у мальчиков.

Гипогонадизм, развивающийся на фоне длительной некомпенсированной гиперпролактинемии, приводит к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) как у мужчин, так и у женщин. В то же время нет достаточных данных об увеличении частоты патологических переломов у женщин. МПКТ после нормализации уровня ПРЛ увеличивается, однако не всегда возвращается к норме.

Краниофарингиомы и другие объемные образования параселлярной области, гранулематозное поражение, травмы головы могут приводить к вторичной гиперпролактинемии вследствие снижения продукции дофамина в гипоталамусе либо сдавления ножки гипофиза и нарушения транспорта дофамина. Повышение уровня ПРЛ в результате снижения его клиренса наблюдают у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Он может несколько увеличиваться после физической нагрузки, приема пищи, стресса, травматического повреждения грудной клетки, полового акта. Наконец, в качестве самостоятельной формы заболевания выделяют идиопатическую гиперпролактинемию.

Препараты, которые снижают секрецию дофамина, приводят к развитию гиперпролактинемии. К ним можно отнести целый ряд лекарственных средств, в том числе метоклопрамид, фенотиазин, rispидон, ингибиторы обратного захвата серотонина, сульпирид, домперидон, верапамил. У пациентов с умеренной гиперпролактинемией, принимающих психотропные средства либо эстрогены, именно лекарственные препараты с большой вероятностью являются причиной повышения уровня ПРЛ.

Диагностика гиперпролактинемии

Диагноз пролактиномы устанавливают на основании лабораторного подтверждения стойкой гиперпролактинемии и выявления аденомы гипофиза при нейровизуализации. Нормальный уровень ПРЛ при использовании наиболее распространенных методов анализа колеблется в пределах до 25 нг/л у женщин и 20 нг/л у мужчин (1 нг/л соответствует



21,2 мЕд/л, WHO Standard 84/500). В то же время при использовании ряда других методов и анализаторов уровень ПРЛ может значительно варьировать, и референсные значения ПРЛ должны устанавливаться в зависимости от используемого анализа.

Увеличение уровня ПРЛ в результате нарушения ингибирующего влияния дофамина, как правило, уровень редко превышает 150 нг/л (3000 мЕд/л). В большинстве случаев степень повышения ПРЛ коррелирует с размером аденомы. Гиперпролактинемия с уровнем ПРЛ менее 100 нг/л (2000 мЕд/л) вероятнее всего связана с приемом психотропных препаратов, эстрогенов, идиопатической формой заболевания, но также может быть обусловлена микропролактиномой. У большинства пациентов с уровнем ПРЛ более 150 нг/л (3000 мЕд/л) (пятикратное превышение нормы) имеется пролактинома. Макроаденома, как правило, ассоциирована с уровнем ПРЛ более 250 нг/л (5000 мЕд/л), в некоторых случаях — до 1000 нг/л (20000 мЕд/л). Тем не менее ранжирование по уровню ПРЛ не следует рассматривать в качестве высоко значимого; при пролактиномах выработка гормона может увеличиваться в различной степени, и в ряде ситуаций наблюдается расхождение между размерами аденомы и уровнем ПРЛ. Отдельное внимание следует уделить ситуации, когда отмечается умеренное повышение уровня ПРЛ в сочетании с макроаденомой гипофиза. В этом случае нельзя исключать развитие гиперпролактинемии вследствие сдавления гормонально-неактивным образованием ножки гипофиза.

Кровь для анализа следует брать в утренние часы, не менее чем через час после пробуждения и приема пищи. Для исключения спонтанных и связанных со стрессом подъемов уровня ПРЛ исследование необходимо повторить минимум 2 раза, в разные дни.

После подтверждения стойкого повышения уровня ПРЛ следует исключить возможные причины симптоматической гиперпролактинемии путем целенаправленного уточнения анамнеза, общеклинического обследования, биохимического анализа (для исключения почечной и печеночной недостаточности), определения уровня тиреотропного гормона. Женщины репродуктивного возраста с гиперпролактинемией не всегда знают или сообщают своему лечащему врачу о возможной беременности, поэтому перед продолжением обследования следует выполнить соответствующий тест. Если пациент принимает лекарственные препараты, способные вызвать гиперпролактинемию, следует определить, действительно ли повышение уровня ПРЛ связано с приемом данных веществ, отменив их не менее чем на 72 ч (в случае, когда это безопасно для пациента). Необходимо тщательно оценить возможные риски со специалистом, назначившим лекарственные препараты, либо отследить психический статус пациента перед отменой психотропных средств, предположительно вызвавших гиперпролактинемию. Пациент может быть также переведен на прием альтернативных лекарственных средств, не вызывающих повышение уровня ПРЛ.

При крупных аденомах гипофиза отмечается развитие гипопитуитаризма. Некоторые специалисты

рекомендуют исследование всех гипофизарных и ряда периферических гормонов, включая инсулиноподобный фактор роста 1-го типа (ИРФ-1) для исключения его гиперсекреции, а также перед последующими вмешательствами.

В лабораторной диагностике гиперпролактинемии существует ряд ситуаций, которые могут приводить к ошибкам в интерпретации результатов. Двум таким «диагностическим ловушкам» — макропролактинемии и феномену «hook effect» — уделено отдельное внимание в приводимом руководстве.

Макропролактин в большинстве случаев представляет собой комплекс мономерного ПРЛ и IgG. По сравнению с мономерным ПРЛ макропролактин обладает сниженной биологической активностью. В сыворотке крови концентрация общего ПРЛ увеличивается вторично по отношению к снижению клиренса этого комплекса в почках. По данным ряда авторов, макропролактин является преобладающей формой гормона у 20% пациентов с гиперпролактинемией. Макропролактин регистрируется многими, но не всеми используемыми методиками определения ПРЛ; поэтому следует знать специфические характеристики иммунохимического анализатора, который применяется в каждом конкретном случае. Наиболее доступным методом для определения макропролактинемии является преципитация с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Необходимость определения макропролактинемии у пациентов с «классическими» симптомами гиперпролактинемии остается спорной. Однако целесообразно исследование уровня макропролактинемии у пациентов с «мягкой» гиперпролактинемией (25—150 нг/л, 500—300 мЕд/л), в отсутствие таких типичных клинических проявлений, как снижение либидо, головные боли, а также при сохранении регулярного менструального цикла.

Ввиду значительной распространенности макропролактинемии представляет значительный интерес. Ряд вопросов по тактике обследования и ведения таких пациентов остаются дискуссионными. Доказательством этому служит вышедшие в 2007 г. комментарии к консенсусу: «Макропролактин и Рекомендации по диагностике и лечению пролактином Общества по изучению заболеваний гипофиза» [4]. Авторы подчеркивают, что все иммуноанализаторы для определения ПРЛ, которые когда-либо сравнивались, способны обнаруживать и макропролактин, однако они значимо различаются по степени чувствительности. Предлагается ввести скрининг на макропролактин для всех пациентов с гиперпролактинемией, а не только при стертой клинической картине ГГ, а решение о проведении нейровизуализации принимать на основании совокупности клинических и лабораторных данных. Предварительный анализ соотношения затраты/эффективность при использовании метода ПЭГ-преципитации демонстрирует, что расходы на проведение скрининга на макропролактин перекрываются экономией за счет отказа от необоснованного проведения МРТ и последующего лечения.

«Hook effect» (эффект петли) наблюдается при чрезвычайно высоких концентрациях ПРЛ в сыворотке крови, как правило, при гигантских пролак-

тинамах. Значительное количество циркулирующего ПРЛ приводит к перенасыщению имеющихся антител при иммуноанализе, и недооценке общего количества ПРЛ и ложно-низким результатам. Во избежание развития данного эффекта следует провести разведение диагностируемой сыворотки в соотношении 1 : 100 либо осуществить «промывку» между первым и вторым этапом исследования для отделения избытка несвязанного ПРЛ. Развитие «эффекта петли» следует исключать у пациентов с макроаденомами гипофиза в случае нормального и незначительно повышенного уровня ПРЛ.

В диагностике гиперпролактинемии используется целый ряд нагрузочных проб, позволяющих оценивать особенности секреции ПРЛ: тест с введением тиреолиберина, L-допы, домперидона, инсулиновая гипергликемия. Несмотря на то, что некоторые из этих методов могут быть использованы в частных случаях, для установления диагноза пролактиномы достаточно определения базального уровня ПРЛ, проведения МРТ головного мозга и исключения других причин гиперпролактинемии, о чем упоминалось выше.

Нейровизуализация

Диагноз пролактиномы ставят на основании выявления у пациентов с повышенным уровнем ПРЛ аденомы гипофиза.

МРТ головного мозга проводят после исключения других возможных причин гиперпролактинемии, включая беременность. Компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастным усилением менее эффективна, чем МРТ, при диагностике аденом малого размера и определении характера распространения крупных опухолей, но может использоваться при невозможности проведения МРТ. Пациентам с макроаденомами гипофиза в случае прилегания опухоли к перекресту зрительных нервов показано исследование полей зрения (компьютерная периметрия Goldman). У больных с микроаденомами нет прямых показаний к исследованию зрения.

Инсиденталомы гипофиза отмечаются у 10% здоровой популяции, достигая по данным аутопсий 25–30%. Существует вероятность гипердиагностики микроаденом при тех или иных изменениях при визуализации аденогипофиза при помощи МРТ. В то же время отсутствие образования аденогипофиза по результатам МРТ еще не позволяют полностью исключить присутствие аденомы.

Необходимо помнить, что любое объемное образование, сдавливающее воронку гипофиза, может приводить к гиперпролактинемии. Установление окончательного диагноза возможно после иммуногистохимического исследования, однако при пролактиномах хирургическое вмешательство используется редко. В качестве альтернативы авторы Руководства предлагают рассматривать эмпирическое подтверждение диагноза пролактиномы на фоне лечения агонистами дофамина при динамическом контроле уровня ПРЛ и размеров аденомы. Нормализация уровня ПРЛ и значительное уменьшение размеров аденомы (на 75% и более) подтверждают диагноз пролактиномы. Нормализация

уровня ПРЛ и отсутствие динамики либо минимальное уменьшение опухоли свидетельствуют скорее о том, что аденома не является пролактинсекретирующей. Отсутствие снижения уровня ПРЛ и уменьшения размеров объемного образования указывают на наличие резистентной к терапии пролактиномы.

Не существует единых рекомендаций по определению сроков контрольной МРТ на фоне терапии агонистами дофамина. Динамика размеров опухоли и, соответственно, ответ на лечение в различных исследованиях оценивались через 6–24 мес. При описании случаев резистентных пролактином дозы агонистов дофамина, используемые в лечении, значительно варьируют.

Консервативная терапия

Не вызывает сомнения, что для большинства пациентов, вне зависимости от генеза заболевания, методом выбора является терапия агонистами дофамина. В большинстве случаев, лечение агонистами дофамина назначается на основании повышения уровня ПРЛ крови вне зависимости от имеющейся клинической картины заболевания и присутствия аденомы гипофиза. Представленные рекомендации особо акцентируют внимание на показаниях к проведению лечения.

При гиперпролактинемии всем пациентам с макроаденомами и большинству пациентов с микроаденомами гипофиза показано назначение агонистов дофамина. Основной целью лечения лиц с микроаденомами является восстановление репродуктивной и половой функции путем нормализации уровня ПРЛ; для пациентов с макроаденомами так же важен контроль за размерами опухоли.

Показаниями к проведению терапии являются бесплодие, стойкая галакторея, длительно присутствующий гипогонадизм, нарушение полового созревания, предотвращение снижения МПКТ в результате развития гипогонадизма у женщин, а так же наличие аденомы гипофиза с неврологическими проявлениями (в том числе частичным нарушением зрения). Женщинам с умеренной гиперпролактинемией и сохраненным менструальным циклом при планировании беременности в ряде случаев так же показано проведение терапии. В период перименопаузы у женщин с нормальным менструальным циклом и умеренной галактореей, а так же в постменопаузе при умеренной галакторее на фоне идиопатической гиперпролактинемии либо микроаденомы, можно воздержаться от проведения терапии.

Пациенты с гиперпролактинемией, у которых принято решение воздержаться от медикаментозной терапии, должны оставаться под наблюдением специалистов. Показан контроль в динамике клинического состояния, а также уровня ПРЛ: появление неврологических жалоб, либо увеличение уровня гормона является показанием к проведению повторного МРТ.

Агонисты дофамина, такие как бромокриптин и каберголин, являются препаратами выбора для лечения лиц с пролактиномами. Эти препараты нормализуют уровень ПРЛ и позволяют значительно



уменьшить размер опухоли у большинства пациентов. Огромный опыт использования демонстрирует их эффективность в лечении пролактином различного размера. Эффективны все агонисты дофамина, однако перголид и квинаголид не нашли широкого распространения.

Крупные сравнительные исследования бромкриптина и каберголина убедительно показали преимущества последнего в отношении удобства приема и переносимости для пациентов, снижения секреции ПРЛ, восстановления репродуктивной функции и уменьшения размеров опухоли. Каберголин эффективен у большинства пациентов, включая тех, кто ранее не отвечал на терапию бромкриптином. Тем не менее, бромкриптин отличает многолетний опыт использования и меньшая стоимость.

Побочные эффекты при назначении агонистов дофамина в виде нарушений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта и постуральной гипотензии могут быть уменьшены плавным увеличением дозы и приемом препарата во время перекуса перед сном. Иногда после беременности и родов, а так же при достижении периода менопаузы уровень ПРЛ может самостоятельно нормализоваться, поэтому таким больным требуется уточнение необходимости дальнейшего лечения.

В зависимости от генеза гиперпролактинемии, возраста пациентов и заинтересованности в сохранении репродуктивной функции цели проводимой терапии будут различаться.

В 90–95% микроаденомы не склонны к дальнейшему увеличению, в связи с чем подавление опухолевого роста не является целью лечения таких больных. После достижения нормального уровня ПРЛ, пациенту рекомендуется в дальнейшем ежегодные исследования ПРЛ. Если нормализовать ПРЛ не удастся, то эффективной может быть замена данного препарата из группы агонистов дофамина на другой. У ряда больных прием агонистов дофамина позволяет восстановить гонадную функцию, несмотря на сохраняющееся повышение ПРЛ. Для таких пациентов именно клиническая эффективность, а не абсолютные цифры ПРЛ играет первостепенную роль при определении доз препаратов. В то же время в рутинной клинической практике для пациенток, не планирующих на данный момент беременность, исследование гонадной функции, подразумевающее контроль овуляции, может быть затруднительно и финансово не оправдано. В связи с этим, именно нормализация уровня ПРЛ остается наиболее доступным показателем эффективности терапии.

Как уже было сказано ранее, согласно современным представлениям, у женщин с идиопатической гиперпролактинемией и микропролактиномами, не планирующих беременность, можно воздержаться от назначения агонистов дофамина. При этом допускается возможность назначения пациенткам с аменореей терапии эстрогенами под контролем уровня ПРЛ. Это согласуется с данными ряда исследований об отсутствии формирования пролактином на терапии эстрогенами, несмотря на возможность некоторого увеличения уровня ПРЛ. В

то же время не исключена вероятность роста уже имеющейся аденомы. Поэтому для пациентов с макроаденомами терапию эстрогенами целесообразно назначать параллельно с агонистами дофамина. В качестве алгоритма наблюдения ряд специалистов рекомендуют контроль уровня ПРЛ исходно, через 3 мес. от начала приема эстроген-содержащих препаратов и далее ежегодно, а так же контроль МРТ через 12 мес. терапии. Возможность назначения ОК или заместительной гормональной терапии особенно актуальна для пациенток с резистентными пролактиномами, а так же при гипогонадотропном гонадизме, развившемся в исходе сдавления опухолью либо оперативного вмешательства по поводу имеющейся пролактиномы.

У большинства пациентов с макропролактиномами терапия агонистами дофамина приводит к нормализации уровня ПРЛ и уменьшению размеров опухоли. 80% пролактином на фоне терапии уменьшаются более чем на 25% от исходного объема и почти у всех пациентов лечение позволяет снизить ПРЛ на 50%. Уменьшение размеров опухоли как правило начинается через 1–2 недели от начала терапии, однако в некоторых случаях может начаться только через несколько месяцев лечения. Постепенное уменьшение опухоли может наблюдаться в течение многих месяцев и даже лет. Целесообразно проведение повторного МРТ через 2–3 мес. от начала терапии, а в дальнейшем уже через более длительные интервалы.

Агонисты дофамина обычно позволяют восстановить зрительную функцию в той же степени, как и проведение у больных с макропролактиномами хирургической декомпрессии хиазмы. В настоящее время уже не считается, что пациенты с макропролактиномами, имеющие нарушения полей зрения, нуждаются в экстренном нейрохирургическом вмешательстве.

Многие специалисты полагают, что при лечении лиц с макропролактиномами целесообразно достижение минимально возможного уровня ПРЛ, так как это повышает вероятность уменьшения размеров опухоли и даже ее исчезновения. В то же время высказывается предположение, что восстановление фертильности более эффективно при поддержании нормальных, а не низких уровней ПРЛ. Если уровень ПРЛ сохраняется в пределах нормальных значений не менее 2 лет, а размер аденомы уменьшился более чем на 50%, то можно постепенно уменьшить дозу агонистов дофамина, так как на данном этапе лечения малые дозы препарата позволяют поддерживать стабильный уровень гормона и размер аденомы. В то же время, прекращение терапии у пациентов с макропролактиномами может привести к возобновлению роста опухоли и гиперпролактинемии. Поэтому при уменьшении доз либо прекращении терапии пациенты нуждаются в тщательном дальнейшем наблюдении.

Динамическое наблюдение за пациентами с микроаденомами и макроаденомами подразумевает периодическое исследование уровня ПРЛ и проведение МРТ. В случае, когда у пациента отмечались зрительные нарушения, необходимо регулярное проведение периметрии. Если больной не отвечает

в должной степени на проводимую терапию агонистами дофамина, то следует предположить наличие резистентной пролактиномы. Нет единых подходов к максимальным дозам препаратов, по которым судят о резистентности к лечению. В большинстве исследований гиперпролактинемия рассматривалась как рефрактерная при отсутствии эффекта от 15–20 мг в сутки Бромкриптина и 3,0–3,5 мг в неделю Каберголина. При подозрении на резистентность показано постепенное увеличение доз препаратов (до максимально переносимых), замена одного препарата из группы агонистов дофамина на другой, а так же рассмотрение возможности хирургического либо лучевого лечения.

Минимальная продолжительность терапии агонистами дофамина составляет 1 год. Следует отметить, что у ряда пациентов после нескольких лет терапии может наблюдаться длительная ремиссия. В настоящее время отсутствуют четкие факторы, способные предсказать успешность отмены агонистов дофамина. При этом ряд последних исследований указывают на безопасность прекращения терапии у больных с длительно нормальным уровнем ПРЛ и отсутствием аденомы по данным МРТ головного мозга. Если на фоне проводимого лечения не менее 3 лет отмечается нормальное содержание ПРЛ и значительно уменьшается размер аденомы, то может быть предпринята попытка отмены препаратов. Такие пациенты должны находиться под строгим динамическим контролем, ввиду возможности рецидива гиперпролактинемии и увеличения опухоли, что потребует возобновления терапии.

Хирургическое и лучевое лечение пролактином

Показаниями к проведению хирургического вмешательства являются: резистентность к терапии агонистами дофамина, непереносимость терапии, неврологические нарушения, при отсутствии эффекта от консервативного лечения (компрессия хиазмы, прорастание аденомы в сфеноидальный синус и ликворея), а так же пожелания пациента. Другими показаниями к хирургическому лечению являются апоплексия макроаденомы с неврологическими проявлениями, кистозные макроаденомы с неврологическими осложнениями (которые, как правило, не уменьшаются, несмотря на проводимую терапию). Стандартом в хирургическом лечении пролактином является трансфеноидальный доступ. Вероятность рецидива заболевания после операции достаточно высока. Наибольший процент успеха —75% — достигается при удалении микроаденом, с исходным уровнем ПРЛ менее 200 нг/л (4000 мЕд/л). Частота успешного хирургического лечения макропролактином значительно ниже (около 30%). В случае, когда опухоль распространяется в кавернозный синус, операция практически не может быть проведена радикально. Рецидив гиперпролактинемии, несмотря на первоначальную нормализацию ПРЛ, отмечается у 20% пациентов.

Лучевая терапия используется крайне редко и ассоциирована с высокой частотой развития побочных эффектов, включая гипопитуитаризм, повреждение зрительных нервов и другие неврологи-

ческие осложнения, увеличение риска инсультов и вторичных опухолей головного мозга. Лучевая терапия не рассматривается в качестве первичного и единственного метода лечения пролактином, но может быть использована у пациентов, резистентных к медикаментозной терапии, у которых было неэффективно хирургическое вмешательство, а также в редких случаях злокачественных аденом.

Лечение злокачественных пролактином

Для лечения злокачественных пролактином применяется хирургический метод и лучевая терапия. Данные опухоли сходны по картине с резистентными пролактиномами, либо характеризуются диссоциацией между уровнем ПРЛ и размерами объемного образования. Специалистам следует помнить, что для злокачественных пролактином не свойственны выраженные клинические проявления, однако характерна резистентность к терапии агонистами дофамина и рецидивирование после оперативного лечения. Как правило, гистологическая картина не имеет выраженных отличий, а небольшое увеличение митотического индекса не является специфичным. Злокачественная пролактинома может быть впервые диагностирована после обнаружения отдаленных метастазов в центральной нервной системе либо за ее пределы. Опыт лечения таких пациентов очень ограничен. Хирургическое и лучевое лечение как правило являются паллиативными, а химиотерапия оказывает незначительный эффект либо не эффективна. Эта форма заболевания неизбежно фатальна, однако, к счастью встречается крайне редко.

Пролактиномы и беременность

Основные вопросы, которые возникают при планировании беременности у пациенток с пролактиномами, можно разделить на 4 группы: гиперпролактинемия и восстановление фертильности, безопасность использования агонистов дофамина, вероятность роста опухоли и лактация.

Когда пациентка с гиперпролактинемией впервые начинает прием агонистов дофамина, она должна быть информирована о том, что восстановление овуляции и фертильности может наступить незамедлительно (даже до прихода первых нормальных менструаций). Больных с макропролактиномами следует предупредить о необходимости вначале нормализовать уровень ПРЛ и добиться значимого уменьшения размеров опухоли, что позволит в дальнейшем во время беременности снизить риск неврологических осложнений. Трансфеноидальная аденомэктомия может быть рекомендована тем пациенткам с бесплодием, кто не переносит агонисты дофамина либо резистентен к ним.

В настоящее время в мире накоплен обширный опыт применения бромкриптина у женщин, планирующих беременность, а так же получавших его в течение беременности. Частота самопроизвольных аборт, эктопических беременностей, а так же врожденной патологии у детей, рожденных матерями, получавшими бромкриптин, не превышает данные по общей популяции. Сходные результаты



были получены и у пациенток, принимавших до и во время беременности каберголин. В 2008 году вышла публикация, описывающая исходы индуцированных каберголином беременностей и состояние здоровья детей на протяжении до 12 лет. Это исследование так же продемонстрировало отсутствие какого либо отрицательного эффекта от приема данного препарата. Получены данные об использовании каберголина параллельно с проведением вспомогательных репродуктивных технологий, что позволяет снизить проявления синдрома гиперстимуляции яичников. Опыт использования перголида и квинаголида во время беременности значительно ограничен, поэтому данные препараты не следует применять в такой ситуации.

Несмотря на то, что использование бромокриптина и каберголина во время беременности не приводит к увеличению числа осложнений, следует максимально ограничить их воздействие на плод. Терапевтические эффекты лекарственных препаратов наиболее выражены при их воздействии в первом триместре беременности. В то же время в первом триместре отмечается минимальный рост макроаденом у пациенток, прекративших прием терапии. Таким образом, следует рекомендовать прекращение терапии бромокриптином либо каберголином с того момента, когда наступает задержка менструаций и регистрируется положительный тест на беременность.

У пациенток с микропролактиномами вероятность развития клинических проявлений роста опухоли во время беременности составляет лишь 2%. В связи с этим, терапия агонистами дофамина может быть прекращена с момента подтверждения беременности. Физиологическое повышение ПРЛ не позволяет отследить динамику состояния, поэтому контроль его уровня в течение беременности не показан.

У пациенток с макропролактиномами в 20–30% случаях во время беременности отмечаются признаки роста опухоли. Ведение больных с макропролактиномами может подразумевать как прекращение терапии агонистами дофамина с момента диагностирования беременности с последующим тщательным наблюдением, так и продолжение терапии во время беременности. Если у больной развиваются прогрессирующие головные боли или нарушения полей зрения, то с целью исключения роста опухоли следует провести МРТ головного мозга. МР-исследование следует проводить без внутривенного контрастирования и, желательно, со второго триместра. Некоторые специалисты указывают на необходимость оценки в течение беременности у пациенток с макроаденомами полей зрения раз в 2–3 мес. При выявлении значимого увеличения аденомы следует возобновить терапию агонистами дофамина. В ситуации, когда значительного размера аденома не отвечает на возобновление терапии агонистами дофамина, следует провести родоразрешение в максимально ранние сроки либо выполнить транссфеноидальную аденомэктомию.

Если пациентка планирует проводить грудное вскармливание, то ей следует воздержаться от приема агонистов дофамина ввиду того, что они вызывают снижение ПРЛ и остановку лактации. В настоящее время отсутствуют данные о том, что грудное вскармливание способно приводить к росту имеющейся аденомы. Продолжительность грудного вскармливания так же не ограничивается. Пациенткам показано контрольное исследование уровня ПРЛ и МРТ головного мозга через 2 мес. после прекращения грудного вскармливания либо после родов (если вскармливание не проводилось) для решения вопроса о возобновлении терапии.

Литература:

1. Casanueva F., Molitch M., Schlechte J., Abs R., Bonert V., Bronshtein M., Brue T., Cappabianca P., Colao A. Guidelines of the pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. // *Clin Endocrinol.* - 2006. - Vol. 65. - pp. 265-273.
2. Fahie-Wilson M.N., McKenna T. J., Ahlquist J. A., Smith T. P. Macroprolactin and the Pituitary Society guidelines for the diagnosis and management of prolactinomas. // *Clinical Endocrinology* - 2007 - Vol. 67. - pp. 637-641.

3. Fluckiger E, Wagner HR. 2-Br-alpha-ergokryptin: influence on fertility and lactation in the rat. // *Experientia.* - 1968. - Vol. 24 (11). - pp. 1130-1131.
4. Leslie C., Kline N. S. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis. // *Journal of Psychopharmacology* . - 2008. - Vol. 22(2). - pp. 90-97.