И.А. Иловайская

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

ГБУЗ МО Московский Областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва)

Гиперпролактинемия является одним из наиболее частых нейроэндокринных расстройств, и поэтому вопросы диагностики и лечения синдрома гиперпролактинемии продолжают оставаться актуальными. Диагностика гиперпролактинемии является непростой задачей, требующей не только определения содержания пролактина, но и определения его фракций с оценкой содержания биоактивного пролактина, тщательного изучения анамнеза, исключения различных соматических, эндокринных и нейроэндокринных нарушений. Лечение патологической гиперпролактинемии требует дифференцированного подхода с учетом клинико-биохимических и рентгенологических данных. Ведущим методом лечения является медикаментозная терапия агонистами дофаминовых рецепторов. Подходы к диагностике и лечению должны основываться на современных клинических рекомендациях, созданных с учетом доказательной медицины.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, этиология, диагностика, лечение, каберголин, клинические рекомендации

MODERN APPROACH TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATHOLOGICAL HYPERPROLACTINEMIA

I.A. Ilovayskaya

Moscow Regional Research and Clinical Institute named by M.F. Vladimirsky, Moscow

Hyperprolactinemia is one of the most frequent neuroendocrinal disorders and consequently questions of diagnostics and treatment of this syndrome continue to remain actual. Diagnostics of hyperprolactinemia is not the simple task demanding not only determination of the prolactin levels, but also measurement of its fractions with an assessment of the bioactive prolactin levels, careful studying of the anamnesis, an exception of various somatic, endocrine and neuroendocrinal disturbances. Treatment of a pathological hyperprolactinemia demands the differentiated approach taking into account clinical and biochemical data, and radiological data. A leading method of treatment is medical therapy by agonists of dopamin receptors. Diagnostics and treatment of hyperprolactinemia must be based on modern evidence-based guidelines.

Key words: hyperprolactinemia, etiology, diagnostics, treatment, cabergoline, clinical guidelines

Гиперпролактинемией называют повышение уровня пролактина (ПРЛ) в крови. Синдром гиперпролактинемии — это определенный симптомокомплекс (в первую очередь — нарушения сексуальной и/или репродуктивной сферы), который является следствием хронической патологической гиперпролактинемии. Этот симптомокомплекс также носит название гиперпролактинемического гипогонадизма, что подчеркивает патогенетическую связь гонадных нарушений с длительной гиперпродукцией пролактина. У женщин в соответствии с наиболее характерными клиническими признаками этот синдром также можно назвать синдромом персистирующей галактореи-аменореи.

Гиперпролактинемия выявляется у 15–20 % женщин с вторичной аменореей или олигоменореей. При сексуальной дисфункции у мужчин гиперпролактинемия выявляется примерно в 10 % случаев, а в некоторых исследованиях достигает 20 %, поэтому исследование уровня ПРЛ в крови является важным этапом в диагностике причин импотенции. По последним эпидемиологическим данным, среди женщин в возрасте 25–34 лет регистрируемая заболеваемость гиперпролактинемией составляет 23,9 случаев на 100000 человек в год, и

примерно половина из этих случаев приходится на долю пролактином [20, 25].

Особенности секреции и регуляции ПРЛ. ПРЛ является полипептидным гормоном, секретирующимся в лактотрофах передней доли гипофиза, которые составляют от 11 до 29 % всего клеточного состава аденогипофиза и концентрируются, главным образом, в его заднелатеральной области. У здоровых лиц пролактин участвует в реализации репродуктивной функции, у женщин — участвует в формировании плода, индуцирует и поддерживает лактацию после родов.

Пролактин был впервые выделен в 1970 г. [21], что позволило определить причину синдрома галактореи-аменореи, идентифицировать гиперпролактинемию как самостоятельное заболевание и отличить пролактин-секретирующие опухоли гипофиза от гормонально неактивных новообразований хиазмально-селлярной области.

В настоящее время известны различные изоформы циркулирующего ПРЛ: «малый» (низкомолекулярный, мономерный, биоактивный) ПРЛ с молекулярной массой (ММ) около 23 кДа; гликозилированный ПРЛ с ММ 25 кДа; «большой» ПРЛ (ММ около 50 кДа), возможно состоящий из димерной и тримерной форм; «большой-большой»

(высокомолекулярный) ПРЛ (ММ около 100 кДа), который представляет собой либо тетрамер «малого» ПРЛ, либо «малый» ПРЛ, связанный с иммуноглобулином G [5]. Основные биологические эффекты ПРЛ связывают с активностью именно мономерной низкомолекулярной изоформы; высокомолекулярные изоформы имеют более низкое сродство к рецепторам и, следовательно, обладают незначительной биологической активностью [28].

Секреция ПРЛ находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе агенты: нейромедиаторы и нейропептиды (дофамин, гамма-аминомасляная кислота, серотонин, тиреотропин-рилизинг-гормон, опиаты и др.), а также гормоны периферических эндокринных желез (эстрогены, тиреоидные гормоны) [6]. Главным физиологическим фактором, регулирующим секрецию ПРЛ, является дофамин (ДА), который синтезируется в гипоталамическом тубероинфундулярном дофаминергическом тракте и оказывает ингибирующее действие на синтез и секрецию пролактина, а также пролиферацию лактотрофов.

Секреция ПРЛ контролируется по принципу «короткой» петли обратной связи — т.е. уровни гипоталамического пролактина регулируют секрецию ДА в гипоталамусе. У человека секреция ПРЛ имеет пульсирующий характер без циркадного ритма: значимое повышение уровня ПРЛ отмечается через 60–90 минут после засыпания, сохраняется в течение сна, не связано с определенной стадией сна и происходит независимо от того, когда спит человек — днем или ночью. После пробуждения концентрации ПРЛ в плазме резко уменьшаются, после ночного сна достигают наименьших значений в поздние утренние часы.

Этиология гиперпролактинемии. Синдром гиперпролактинемии может возникать как на фоне различных гипоталамо-гипофизарных заболеваний, так и на фоне других эндокринопатий, а также соматогенных и нервно-психических нарушений [3]. Классификация синдрома гиперпролактинемии по этиологическому принципу представлена в таблице 1.

Клинические проявления гиперпролактинемии. Независимо от этиологии, гиперпролактинемия может сопровождаться гипогонадизмом, бесплодием, галактореей или протекать бессимптомно [12, 31].

У женщин с гиперпролактинемией в типичных случаях отмечаются различные нарушения менструального цикла (первичная или вторичная аменорея 50–60 %, опсоменорея / олигоменорея 28–35 %, ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы 10–15 %), бесплодие (до 70 %), снижение либидо и отсутствие оргазма (25–40 %), галакторея (примерно 70 %).

У мужчин на фоне гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции (50–85 %), уменьшение вторичных половых признаков (2–21 %), бесплодие (3–15 %), гинекомастия (6–23 %). Галакторея встречается очень редко (0,5–8 %). Часто причиной для первого посещения врача у большинства мужчин с пролактиномой является снижение остроты зрения и/или ограничение полей зрения. У 15–18 % мужчин с пролактиномами клиническая симптоматика гипогонадизма может отсутствовать, и опухоль выявляется случайно при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга по другим показаниям.

Помимо нарушения половой и репродуктивной функций, у 40–60 % пациентов с гиперпролакти-

Таблица 1

Классификация синдрома гиперпролактинемии
(по И.И. Дедову, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцовой, 2004)

Вид гиперпролактинемии	Причины возникновения
Гиперпролактинемический гипогонадизм	<ul style="list-style-type: none"> – пролактиномы: макро- и микроаденомы – идиопатическая гиперпролактинемия
Гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями	<ul style="list-style-type: none"> – гормонально-активные аденомы гипофиза – гормонально-неактивные опухоли и псевдоопухоли sella и parasella областей – синдром «пустого» турецкого седла – системные заболевания с поражением гипоталамо-гипофизарной области (гистиоцитоз, саркоидоз, сифилис, туберкулез и др.) – аномалии сосудов головного мозга – лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия – лимфоцитарный гипофизит
Симптоматическая гиперпролактинемия	<ul style="list-style-type: none"> – вследствие поражения периферических эндокринных желез – медикаментозная – нервно-рефлекторная – вследствие почечной, печеночной недостаточности – при наследственных заболеваниях – «алкогольная» гиперпролактинемия – психогенная – гиперпролактинемия профессиональных спортсменов
Внегипофизарная продукция пролактина	
Бессимптомная гиперпролактинемия (феномен макропролактинемии)	
Сочетанные формы	

немией отмечается различной степени ожирение, нередко сопровождающееся инсулинорезистентностью. Для женщин и мужчин с гиперпролактинемией характерно снижение минеральной плотности костной ткани в позвоночнике [14] и повышение риска переломов, что обычно связывают с длительной гипострогией, однако нельзя исключить и влияние повышенных концентраций пролактина на метаболизм костной ткани [26, 34].

Эмоционально-личностные расстройства (как правило, склонность к депрессии, нарушение сна) отмечается у 20–30 % больных. Жалобы неспецифического характера (повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, боли в области сердца без четкой локализации и иррадиации) наблюдаются у 15–25 % пациентов, и более характерны для больных с гиперпролактинемией неопухолевого генеза.

Диагностика гиперпролактинемии. Показаниями к определению уровня ПРЛ в сыворотке крови являются: бесплодие, галакторея у женщин и мужчин; нарушение менструальной функции у женщин; снижение либидо, потенции у мужчин; гинекомастия у мужчин; задержка полового развития у девочек и мальчиков; любое образование гипоталамо-гипофизарной области, выявленное при МРТ или КТ; состояние после операции по поводу любого образования гипоталамо-гипофизарной области.

Согласно последним клиническим рекомендациям по диагностике и лечению гиперпролактинемии, выпущенным в 2011 г. группой международных экспертов под эгидой Американского общества эндокринологов, для установления диагноза гиперпролактинемии достаточно однократно определить уровень пролактина в сыворотке крови. В настоящее время с позиций доказательной медицины динамическое тестирование содержания пролактина для диагностики гиперпролактинемии считается нецелесообразным [17]. Однако уровень пролактина выше нормы подтверждает диагноз при условии, что венопункция произведена без излишнего стресса для пациента и с учетом всех возможных физиологических влияний на секрецию пролактина. К ним относятся: медицинские манипуляции, физические упражнения, гипогликемия, стресс (т.ч. и от венопункции), беременность, раздражение соска молочной железы, половой акт (у женщин), прием белковой пищи, курение.

Для минимизации влияний на концентрацию пролактина, забор крови для исследования рекомендуется проводить утром, натощак, у женщин с сохранным менструальным циклом — не позднее 7 дня м/ц и т.д. [3]. При наличии сомнений анализ можно повторить в другой день с 15–20-минутным интервалом для исключения пульсаторных колебаний пролактина [24].

Важным аспектом диагностики патологической гиперпролактинемии является исключение феномена макропролактинемии [33]. Как уже говорилось выше, пролактин обладает молекулярной гетерогенностью. У большинства лиц в общей попу-

ляции (до 80–85 %) в сыворотке крови преобладает мономерная низкомолекулярная, биологически активная фракция пролактина, которая составляет от 60 до 95 % от всего циркулирующего пролактина [13]. В таких случаях существует четкая корреляция между уровнем ПРЛ и биологической активностью сыворотки крови, и повышение уровня пролактина будет отражать избыточные биологические эффекты пролактина. Однако у некоторых людей (до 10–20 %) преобладающей является высокомолекулярная, биологически неактивная фракция пролактина. В таких случаях уровень мономерного пролактина может быть нормальным, но общее содержание пролактина будет повышенным (за счет макропролактина) и не будет отражать биологическую активность сыворотки крови. Клинически это проявляется отсутствием симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма у женщин или мужчин со стойким повышением уровня пролактина (до 3000–3500 мЕд/л) [8, 13].

Выявить феномен макропролактинемии можно при помощи метода гель-фильтрации с полиэтиленгликолем [2, 8]. По поводу обязательности определения макропролактина пока нет единого мнения экспертов. Согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению гиперпролактинемии, макропролактин советуют определять лицам с бессимптомным повышением уровня пролактина [38]. Однако ряд авторов считают, что исключение макропролактинемии должно проводиться всем пациентам с диагностированной гиперпролактинемией [23, 35]. Действительно, в нашей практике встречались случаи сочетания феномена макропролактинемии с бесплодием неэндокринного генеза или с гормонально неактивными микроаденомами гипофиза [4]. Чтобы избежать лишних диагностических процедур и неоправданного лечения, мы обычно проводим исследование макропролактина у всех пациентов с гиперпролактинемией. Если мономерный пролактин является преобладающей фракцией, и отмечается его повышение в сыворотке крови — используются стандартные методы диагностики и лечения гиперпролактинемии. Если макропролактин является преобладающей фракцией, и уровень мономерного пролактина не повышен — коррекции уровня пролактина не проводится, в случае репродуктивной дисфункции проводится поиск других причин заболевания. Если макропролактин является преобладающей фракцией, и при этом отмечается повышение уровня мономерного пролактина — проводится стандартный поиск причин гиперпролактинемии, но в дальнейшем при назначении лечения проводится определение уровня не общего, а только мономерного пролактина.

При выявлении нефизиологической гиперпролактинемии (т.е. уровня повышения биоактивного пролактина) настоятельно рекомендуется исключить медикаментозные причины, почечную недостаточность, гипотиреоз, опухоли хиазмально-селлярной области.

Гиперпролактинемия является частым побочным эффектом различных типичных и атипичных

Фармакологические препараты, приводящие к повышению уровня пролактина

Фармакологическая группа	Препараты
Антагонисты рецепторов ДА	Нейролептики из групп фенотиазина (терален, тизерцин, неупептил, мажептил, меллерил, сонапакс, аминазин, трифтазин), бутирофенона (бенперидол, дроперидол, галоперидол, галопер, сенорм), тиоксантена (хлорпротиксен, флюанксол, клопиксол), бензамидов (сульпирид, эглонил), дифенилбутилпиперидина (пимозид). Противорвотные средства: домперидон (домперон, мотилиум), метоклопрамид (реглан, церукал)
Исчерпывающие запасы ДА	Резерпин
Ингибиторы синтеза ДА	Метилдопа, карбидопа, леводопа, бенсеразид (мадопар)
Тормозящие секрецию ДА в срединном возвышении	Опиаты, морфин, героин, кокаин
Антагонисты гистаминовых H ₂ -рецепторов	Циметидин (гистодил, тагамет, симесан), ранитидин (гистак, зантак, раниберл, ранитин), фамотидин (гастросидил, квамател, ульфамид)
Трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО	Амитриптилин, анафранил, доксепин, мелипрамин (импрамин), аурорикс
Эстрогены	Гормональные контрацептивы
Стимуляторы серотонинергической системы	Амфетамины, галлюциногены
Антагонисты кальция	Верапамил

нейролептиков, а также ряда других препаратов, влияющих на активность секреции и/или действия дофамина [41]. Препараты, способствующие повышению уровня пролактина, представлены в таблице 2.

Умеренная гиперпролактинемия, которую могут иметь некоторые пациенты с почечной недостаточностью, объясняют в первую очередь нарушением клиренса пролактина [27].

Частота гиперпролактинемии при манифестном гипотиреозе составляет 35 % случаев, и при субклиническом – 22 %, при этом на фоне назначения адекватных доз тиреоидных гормонов отмечается достижение не только эутиреоза, но и нормопрولاктинемии [46]. Поэтому при выявлении гиперпролактинемии обязательно проводят определение концентраций свободного тироксина (св. Т₄) и тиреотропного гормона (ТТГ), а при подтверждении гипотиреоза необходимо решать вопрос о дальнейшем лечении гиперпролактинемии только после нормализации уровня ТТГ.

После исключения приема пролактин-стимулирующих препаратов, гипотиреоза и ХПН, целесообразно выполнить МРТ головного мозга. Целью визуализации гипофиза является выявление в первую очередь объемного образования хиазмально-селлярной области значительных размеров (т.е. выходящих за пределы турецкого седла), так как в этом случае будет необходимо следить не только за уровнем пролактина, но и за размерами опухоли. Методом выбора визуализации является МРТ головного мозга с контрастированием гадолинием. При наличии макроаденомы гипофиза необходимо уточнить наличие влияния опухоли на хиазму, для чего проводятся исследование глазного дна и периметрия.

Хотя по уровню пролактина нельзя с уверенностью судить о генезе гиперпролактинемии, тем не менее, известно, что концентрации ПРЛ в сыворотке крови более 10 000 мкЕд/мл более характерны

для макропролактином, от 3000 до 10 000 мкЕд/мл – для микропролактином, и содержание ПРЛ менее 3000 мкЕд/мл можно увидеть при всех остальных причинах гиперпролактинемии. Самые высокие концентрации пролактина в сыворотке крови наблюдаются у больных с макропролактиномами размерами более 3 см. У пациентов с гормонально-неактивными макроаденомами гипофиза из-за снижения уровня дофамина вследствие дисфункции гипофизарной ножки также может развиваться гиперпролактинемия, однако показатели уровня пролактина в большинстве случаев не превышают 2000 мЕд/л [1, 18]. Уровень пролактина в таких случаях является дифференциально-диагностическим маркером, отличающим пролактин-секретирующую опухоль от гормонально неактивной, что принципиально важно для выбора дальнейшей тактики лечения. Однако в ряде случаев, при очень высоких концентрациях пролактина в сыворотке крови (более 100 000 мЕд/л) в результате особенностей иммунорадиометрического исследования можно получить ложно заниженные значения концентрации пролактина – так называемый «хук-эффект». Для того чтобы исключить потенциальный «хук-эффект», строго рекомендуется проводить исследование уровня пролактина с разведением сыворотки 1 : 100 у пациентов, имеющих макроаденому гипофиза размерами более 2,5 см и нормальный или умеренно повышенный уровень пролактина [22].

В качестве дополнительных диагностических методов целесообразно проводить УЗИ матки и яичников с интравагинальным датчиком (при клиническо-биохимических признаках синдрома поликистозных яичников, отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе). У мужчин с гиперпролактинемией и отсутствием гипоталамо-гипофизарных повреждений необходимо проведение УЗИ предстательной железы с трансректальным датчиком для исключения хронического простата-

тата. Для уточнения состояния костной ткани при длительности гиперпролактинемии более года целесообразно проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA).

Лечение гиперпролактинемии. Целями лечения синдрома гиперпролактинемии являются:

- нормализация уровня пролактина и регресс симптоматики, возникающей вследствие гиперпролактинемии (восстановление менструальной функции (у женщин), сексуальной функции, фертильности, восполнение дефицита костной массы и пр.);

- при наличии пролактиномы — достижение контроля над массой опухоли (уменьшение ее объема, сохранение / восстановление зрительной функции, уменьшение / исчезновение неврологической симптоматики, связанной с опухолью гипофиза, и пр.).

В настоящее время **применение агонистов дофаминовых рецепторов является методом выбора лечения гиперпролактинемии как опухолевого, так и неопухолевого генеза** [17]. Эффективность агонистов дофаминовых рецепторов доказана как в отношении нормализации уровня пролактина и восстановлении фертильности, так и в отношении воздействия на опухолевую массу пролактином.

Препараты, способные снижать секрецию ПРЛ, можно разделить на 2 группы: производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые) и не относящиеся к производным алкалоидов спорыньи (не-эрголиновые) [34]. Первые включают в себя препараты короткого действия (2-бromo- α -эргокриптина и 2-бromo- α и β -эргокриптина) и длительного, селективного действия (каберголин). Ко второй группе относят производное трициклических бензогуанолинов, синтезированное специально для снижения уровня ПРЛ (хвинаголд — не нашел широкого применения в России).

Бромокриптин стал первым полусинтетическим алкалоидом спорыньи, который широко применялся в клинической практике с 1972 года до конца прошлого века. Уменьшение уровня ПРЛ начинается через 1 — 2 часа после приема препарата, снижение концентрации ПРЛ более, чем на 80 % от исходного уровня, отмечается через 5 — 10 часов и сохраняется в течение 8 — 12 часов. Средняя терапевтическая доза бромокриптина составляет от 5 до 10 мг/сут. Из побочных действий у больных отмечается наличие легкой тошноты или, реже, головокружения, слабости или рвоты, в редких случаях может отмечаться ортостатическая гипотония, которая иногда приводит к коллапсу; поэтому в первые дни лечения рекомендуется контролировать артериальное давление. Кроме того, имеются сообщения о наличии запора, сонливости, головных болей и, реже, спутанности сознания, психомоторного возбуждения, галлюцинаций, дискинезий, сухости во рту, судорог в ногах и аллергических кожных реакций во время приема. Обычно эти побочные действия зависят от дозы препарата.

Каберголин — препарат с селективной активностью по отношению именно дофаминовых

рецепторов второго типа (D_2 -рецепторов) лактотрофов, который вошел в широкую клиническую практику в 90х годах XX века [16]. Препарат обладает пролонгированным действием — снижение уровня ПРЛ в плазме крови отмечается через 3 часа после приема и сохраняется в течение 7 — 28 дней у пациентов с гиперпролактинемией. Начальная доза каберголина (оригинальный препарат Достинекс) составляет 0,5 мг (1 таблетка) в два приема (1/2 таблетки 2 раза в неделю) в вечерние часы с приемом пищи. Контроль уровня ПРЛ проводится через 4 недели с последующей титрацией дозы при необходимости: если уровень ПРЛ не нормализовался, недельную дозу увеличивают на 0,5 мг с интервалом в 4 недели до тех, пока не будет отмечаться нормализация уровня пролактина. Обычно средняя терапевтическая доза составляет 0,5 — 1,5 мг в неделю. При назначении более высоких доз препарат можно принимать чаще, чем 2 раза в неделю. Из побочных эффектов встречаются тошнота, головная боль, снижение артериального давления, головокружение, боли в животе, диспептические явления, слабость, запоры. Обычно эти симптомы умеренно или слабо выражены, появляются в течение первых двух недель приема и в дальнейшем проходят самостоятельно, не являясь основанием для прекращения лечения.

Различные исследования эффективности и переносимости бромокриптина и каберголина показали убедительные преимущества последнего. По сравнению с бромокриптином каберголин в стандартных дозах чаще вызывает нормализацию уровня пролактина и уменьшение опухоли гипофиза как при микро-, так и при макропролактиномах (микропролактиномы 57 — 60 % и 90 — 93 % соответственно; макропролактиномы 45 — 50 % и 82 — 88 % соответственно), восстановление фертильности (73 — 75 % и 82 — 88 % соответственно). При этом побочные эффекты встречаются на фоне применения бромокриптина чаще, чем при приеме каберголина (17 — 23 % и 3 — 7 % соответственно) [7, 10, 16, 43]. Все эти данные позволили сформулировать несколько строгих (обязательных) рекомендаций по лечению гиперпролактинемии, которые имеют высокий уровень доказательности [17]:

- препаратом выбора лечения среди агонистов дофаминовых рецепторов является каберголин (оригинальный препарат — Достинекс);

- при отсутствии нормализации уровня пролактина, сохраняющихся симптомах и/или отсутствии значимого уменьшения размеров опухоли на стандартных дозах дофаминомиметиков рекомендовано увеличение дозы препарата, а не хирургическое вмешательство;

- пациентов, резистентных к бромокриптину, рекомендовано переводить на лечение каберголином (Достинексом).

Если женщина заинтересована в беременности, обычно рекомендуют планировать зачатие через 12 месяцев после нормализации уровня пролактина и восстановления двухфазного менструального цикла, в течение этого времени женщина должна

использовать барьерные методы контрацепции [3]. Длительный опыт использования каберголина (Достинекс) позволяет с уверенностью сказать, что он не обладает абортивным или тератогенным действием, в ходе различных исследований не было получено данных о неблагоприятном воздействии каберголина на плод и/или течение беременности [29, 36, 44]. Более того, было показано, риск симптоматического увеличения опухоли гипофиза во время беременности у женщин, получавших каберголин до беременности, является минимальным и составляет 0–10 %. Поэтому допускается зачатие на фоне приема селективного агониста дофамина каберголина (Достинекс), особенно при резистентности или непереносимости бромкриптина. Ранее существовавшая рекомендация «перед предполагаемым зачатием переходить на прием бромкриптина и планировать беременность на фоне приема именно этого препарата» с современных позиций является уже неактуальной.

После беременности нет противопоказаний для грудного вскармливания. Обсервационные исследования показали положительное влияние беременности на состояние пациенток с пролактиномами: после родов часто наблюдаются более низкие уровни пролактина по сравнению с периодом до беременности, и у 17–37 % пациенток после родов отмечается спонтанная ремиссия заболевания [30, 32]. Если у женщины после окончания грудного вскармливания не восстанавливается менструальный цикл – проводится МРТ головного мозга и определение уровня пролактина, после чего решается вопрос о возобновлении медикаментозной терапии. Если женщина не кормит ребенка грудью после родов, можно сразу возобновить прием агонистов дофаминовых рецепторов, однако выполнять МРТ головного мозга целесообразно не раньше, чем через 6 мес. после родов. Гипофиз во время беременности подвергается физиологической гиперплазии и восстанавливается в привычных размерах в течение 6 мес. после родов. При более ранней визуализации эти изменения могут быть ошибочно приняты за отрицательную динамику размеров опухоли [37, 44].

За длительный период наблюдения показано, что микропролактиномы даже без лечения не увеличиваются в размерах [9], поэтому больным микропролактиномами динамический контроль МРТ головного мозга целесообразно проводить не чаще 1 раза в год. При макропролактиномах контроль проводят чаще – для оценки эффективности лечения через 3–6 месяцев, затем 1 раз в 6–12 мес. Уровень ПРЛ при подборе дозы дофаминомиметиков контролируют ежемесячно, после достижения нормопролактинемии – 1 раз в 6–12 мес.

На фоне длительного лечения высокими дозами дофаминомиметиков, – такими, как применяются в лечении больных с паркинсонизмом, – описано развитие вальвулопатий, однако в отношении больных с пролактиномами, получающими эти препараты, данные остаются противоречивыми [11]. Тем не менее, если пациенты длительно полу-

чают каберголин в дозе 3 мг и более, целесообразно регулярное проведение эхокардиографии [12, 31].

Вопрос о возможности прекращения лечения агонистами дофаминовых рецепторов в настоящее время тоже является открытым. Частота ремиссии синдрома гиперпролактинемии после отмены агонистов дофаминовых рецепторов после 2–5 лет лечения составляет в среднем 21 %; стойкая нормопролактинемия после лечения каберголином отмечается в 2 раза чаще, чем после лечения бромкриптином; при идиопатической гиперпролактинемии случаи прекращения лечения отмечаются чаще, чем при микро- и макропролактиномах (32–40 %, 21–36 % и 8–16 % соответственно) [31, 38, 42]. По данным мета-анализа, вероятность ремиссии заболевания наиболее высока после лечения каберголином длительностью не менее 2-х лет [42]. Среди предикторов ремиссии гиперпролактинемии после отмены медикаментозного лечения называют также концентрацию пролактина менее 162 мЕд/л, достигнутых в ходе лечения, и уменьшение размера опухоли менее 3 мм в диаметре [38]. В рекомендациях по диагностике и лечению гиперпролактинемии 2011 г. говорится о том, что после периода лечения не менее 2-х лет возможно пробное прекращение приема дофаминомиметиков у пациенток с нормальным содержанием уровня пролактина и отсутствию опухолевой ткани по данным МРТ, однако эта рекомендация не является обязательной и имеет низкий уровень доказательности [17].

На фоне лечения дофаминомиметиками описаны случаи кровоизлияния в опухоль гипофиза, которые происходят в первую очередь при опухолях значительных размеров, и при резком снижении дозы препарата [15, 48]. Поэтому уменьшение дозы дофаминомиметиков, особенно при макропролактиномах, должно происходить постепенно – в случае каберголина на 0,25 мг (½ таб.) в неделю.

Нейрохирургическое лечение в настоящее время не является методом выбора для больных с пролактиномами. Показаниями к оперативному лечению ПРЛ-секретирующих аденом гипофиза являются опухоли, рефрактерные к терапии агонистами дофаминовых рецепторов; и полная непереносимость агонистов дофамина. Даже опухоли, прорастающие сфеноидальный синус, со значительным супраселлярным распространением, с признаками компрессии перекреста зрительных нервов успешно поддаются медикаментозному лечению в достаточно короткие сроки [1]. Рефрактерными к дофаминомиметикам называют те случаи, когда на фоне лечения в высоких дозах (каберголин 5 мг в неделю и более) не отмечается снижение уровня пролактина и уменьшения объема опухоли на 25 % от исходного.

Показаниями к лучевой терапии пролактином является большой остаточный объем опухолевой ткани после операции, а также наличие противопоказаний к оперативному лечению или отказ больного от хирургического лечения при неэффективности и непереносимости медикаментозной терапии. Ограничениями для проведения облуче-

ния являются размеры опухоли не более 3–4 см и расстояние от верхнего края опухоли до хиазмы не менее 3 мм (чтобы избежать лучевого повреждения зрительных нервов) [39].

В последнее время идет поиск новых фармакологических агентов, которые могли бы применяться для лечения пролактином, рефрактерных к агонистам дофаминовых рецепторов. Имеется положительный опыт применения темозоломида в лечении агрессивных опухолей гипофиза, в том числе и дофаминорезистентных пролактином [48]. Возможно, этот препарат будет включен в алгоритмы лечения этого вида опухолей гипофиза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперпролактинемия является одним из наиболее частых нейроэндокринных расстройств, и поэтому вопросы диагностики и лечения синдрома гиперпролактинемии продолжают оставаться актуальными. Создание группой международных экспертов клинических рекомендаций по диагностике и лечению гиперпролактинемии на основе доказательной медицины подчеркивает важность этой проблемы [17]. Диагностика гиперпролактинемии является сложной задачей, требующей не только определения содержания пролактина, но и определения его фракций с оценкой содержания биоактивного пролактина, тщательного изучения анамнеза, исключения различных соматических, эндокринных и нейроэндокринных нарушений. Лечение патологической гиперпролактинемии требует дифференцированного подхода с учетом клинико-биохимических, рентгенологических данных, и ведущим методом лечения является медикаментозная терапия агонистами дофаминовых рецепторов. Современные лекарственные средства с длительным и селективным действием (такие как каберголин) позволяют достичь нормализации уровня пролактина, восстановления репродуктивной функции и — при необходимости — уменьшения размера опухоли у подавляющего большинства пациентов с патологической гиперпролактинемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Л.И. Клинико-морфологические особенности и результаты медикаментозного и хирургического методов лечения пролактин-секретирующих макроаденом гипофиза: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2012. — 40 с.
2. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы / И.И. Дедов [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. — 2009. — № 2 (июнь). — С. 2–8.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Классификация, патогенез, клиника синдрома гиперпролактинемии: Синдром гиперпролактинемии. — М. — Тверь: ООО «Триада», 2004. — С. 121–185.
4. Диагностика и терапия умеренных форм гиперпролактинемии / И.А. Иловайская [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 4. — С. 19–22.

5. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Молекулярные формы пролактина // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 6. — С. 3–6.
6. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 5. — С. 42–45.
7. Иловайская И.А., Молитвослова Н.Н., Марова Е.И. Пролонгированный агонист дофамина каберголин в лечении нейроэндокринных заболеваний // Клиническая фармакология и фармакотерапия. — 2002. — № 2. — С. 90–93.
8. Клинические и лабораторные аспекты феномен макропролактинемии / Г.А. Мельниченко [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2007. — № 3. — С. 52–54.
9. Результаты длительного наблюдения за больными с умеренной гиперпролактинемией / Г.А. Мельниченко [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 3. — С. 18–21.
10. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea / J. Webster [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 904–909.
11. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas / C.L. Boguszewski [et al.] // Pituitary. — 2012. — Vol. 15, N 1. — P. 44–49.
12. Advances in the treatment of prolactinomas / M.P. Gillam [et al.] // Endocr. Rev. — 2006. — Vol. 27. — P. 485–534.
13. Alfonso A, Rieniets K.I., Vigersky R.A. Incidence and clinical significance of elevated macroprolactin levels in patients with hyperprolactinemia // Endocr Pract. — 2006. — Vol. 12, N 3. — С. 275–280.
14. Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists / E.C. Naliato [et al.] // Pituitary. — 2008. — Vol. 11, N 1. — P. 21–28.
15. Bromocriptine or cabergoline induced pituitary apoplexy: Rare but life-threatening catastrophe / P. Singh [et al.] // J. Hum. Reprod. Sci. — 2011. — Vol. 4, N 1. — P. 59.
16. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis / V. dos Santos Nunes [et al.] // Pituitary. — 2011. — Vol. 14, N 3. — P. 259–265.
17. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, N 2. — P. 273–288.
18. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need redefinition? A study of 226 patients with histologically verified nonfunctioning pituitary macroadenoma / N. Karavitaki [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2006. — Vol. 65. — P. 524–529.
19. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature / G. Stalldecker [et al.] // Pituitary. — 2010. — Vol. 13, N 4. — P. 345–350.

20. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2010. – Vol. 72. – P. 377–382.
21. Frantz A.G., Kleinberg D.L. Prolactin: evidence that it is separate, from growth hormone in human blood // *Science*. – 1970. – Vol. 13, N 170 (3959). – P. 745–747.
22. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect' / M. Fleseriu [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2006. – Vol. 79, N 1. – P. 41–43.
23. Gibney J., Smith T.P., McKenna T.J. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 3927–3932.
24. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas / F.F. Casanueva [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2006. – Vol. 65. – P. 265–273.
25. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium / A.F. Daly [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 4769–4775.
26. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas / G. Mazziotti [et al.] // *Pituitary*. – 2011. – Vol. 14, N 4. – P. 299–306.
27. Holley J.L. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 11, N 4. – P. 337–341.
28. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay / A. Glezer [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1048–1055.
29. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas / M. Ono [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, N 6. – P. 2672–2679.
30. Is pregnancy the best treatment for hyperprolactinaemia? / P.G. Crosignani [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1989. – Vol. 4, N 8. – P. 910–912.
31. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1219–1226.
32. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia / W.J. Jeffcoate // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1996. – Vol. 45, N 3. – P. 299–303.
33. Lu C.C., Hsieh C.J. The importance of measuring macroprolactin in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 28, N 2. – P. 94–99.
34. Martin N.M., Tan T., Meeran K. Dopamine agonists and hyperprolactinaemia // *BMJ*. – 2009. – Mar 3. – Vol. 338. – P. 381.
35. McKenna T.J. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2009. – Vol. 71. – P. 466–469.
36. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women / M. Lebbe [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2010. – Vol. 73, N 2. – P. 236–242.
37. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment / H. Dinç [et al.] // *Acta Radiol.* – 1998. – Vol. 39, N 1. – P. 64–69.
38. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy / A. Colao [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2007. – Vol. 67, N 3. – P. 426–433.
39. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors / L.J. Sheplán Olsen [et al.] // *Pituitary*. – 2011. – Sep. 27, 16 2011, DOI: 10.1007/s11102-011-0348-6
40. Rains C.P., Bryson H.M., Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation // *Drugs*. – 1995. – Vol. 49, N 2. – P. 255–279.
41. Recent clinical aspects of hyperprolactinemia induced by antipsychotics / W. Milano [et al.] // *Rev. Recent. Clin. Trials*. – 2011. – Vol. 6, N 1. – P. 52–63.
42. Recurrence of hyperprolactinaemia following discontinuation of dopamine agonist therapy in patients with prolactinoma occurs commonly especially in macroprolactinoma / T.M. Barber [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2011. – Vol. 75, N 6. – P. 819–824.
43. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy / A. di Sarno [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, N 11. – P. 5256–5261.
44. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging / A.D. Elster [et al.] // *Radiology*. – 1991. – Vol. 181, N 2. – P. 531–535.
45. Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas / B.C. Whitelaw [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2012. – Vol. 76, N 6. – P. 877–886.
46. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism / Z. Hekimsoy [et al.] // *Endocr. J.* – 2010. – Vol. 57, N 12. – P. 1011–1015.
47. Vertebral fractures in males with prolactinoma / G. Mazziotti [et al.] // *Endocrine*. – 2011. – Vol. 39, N 3. – P. 288–293.
48. Watt A., Pobereskin L., Vaidya B. Pituitary apoplexy within a macroprolactinoma // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 4, N 11. – P. 635–641.

Сведения об авторе

Иловайская Ирэна Адольфовна – ст.н.с. отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, к.м.н., доцент (129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 9, тел (901) 545 3809, эл. почта irena.ilov@yandex.ru, персональный сайт www.endocrin-help.ru)