

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Институт последипломного образования
Кафедра акушерства и гинекологии ИПО

РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

Гиперпролактинемия в практике акушера-гинеколога. Этиология и
патогенез. Классификация. Диагностика. Лечение.

Выполнил ординатор 2 года обучения
по специальности Акушерство и гинекология

Проверил ассистент каф. _____

_____/_____

(ФИО, подпись)

Красноярск 2024

Аннотация

Тема гиперпролактинемии является актуальной и дискуссионной в связи с высокой распространённостью в популяции так же является одной из причин бесплодия, при этом отсутствуют актуальные, обновленные клинические рекомендации, которые регулировали бы маршрутизацию пациенток.

Целью данного реферата является подробное и комплексное изучение синдрома гиперпролактинемии.

В реферате рассматриваются: описание гормона пролактина, секреция пролактина, значение пролактина в организме человека, определение гиперпролактинемии, причины и клинические проявления при этом синдроме, методы лечения гиперпролактинемии.

Оглавление

1. Введение
2. Биохимическая структура пролактина, его формы
3. Биологические эффекты пролактина
4. Клинические проявления гиперпролактинемии
5. Формы гиперпролактинемии
6. Внегипофизарная секреция ПРЛ
7. Физиологическая гиперпролактинемия
8. Фармакологическая гиперпролактинемия
9. Патологическая гиперпролактинемия
10. Особенности клинической картины при пролактиномах
11. Диагностика гиперпролактинемии
12. Дифференциальная диагностика гиперпролактинемии
13. Гиперпролактинемия и беременность
14. Гиперпролактинемия и лактация
15. Гиперпролактинемия и метаболические нарушения
16. Лечение
17. Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза
18. Лечение бесплодия при гиперпролактинемии
19. Ведение беременности у пациенток с гиперпролактинемией
20. Непереносимость дофаминомиметиков
21. Лечение гипогонадизма при гиперпролактинемии
22. Заключение
23. Список литературы

Введение

Синдром гиперпролактинемии — симптомокомплекс, который развивается на фоне гиперпролактинемии и сопровождается нарушениями менструальной и репродуктивной функций у женщин.

В Российской Федерации синдромом гиперпролактинемии могут страдать от 214 тыс. до 2 млн человек, 80% из них женщины детородного возраста.

Частота гиперпролактинемии при нарушениях менструального цикла по типу олигоменореи, аменореи составляет 40%, а при бесплодии — 18—25%.¹

Гиперпролактинемия является одним из частых проявлений эндокринной патологии.

Этиопатогенетические факторы ее возникновения разнообразны.

Гиперпролактинемия гетерогенна не только по происхождению, но и по своим проявлениям. Одной из причин такой гетерогенности и наблюдающегося в ряде случаев несоответствия клинической картины и уровня общего иммунореактивного пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови может быть молекулярный полиморфизм.

Широта спектра клинических проявлений данного заболевания требует более тщательного информирования об аспектах гиперпролактинемии врачей самых разных специальностей и междисциплинарного подхода к ее лечению.

Биохимическая структура

По химическому строению — полипептидный гормон, состоящий из 199 аминокислотных остатков с мол. массой 23 кДа. Ген, ответственный за синтез ПРЛ, локализуется на хромосоме 6.

Пролактин обладает молекулярной гетерогенностью, т.е. в кровотоке циркулирует несколько изоформ гормона, обладающих разной биологической активностью. При повышении концентрации общего пролактина (методом ИФА) необходимо определить содержание биоактивного мономерного пролактина. Если концентрация последнего не превышает референсных значений, вне зависимости от уровня общего пролактина это означает, что патологических состояний не выявлено, дальнейший диагностический поиск, связанный с гиперпролактинемией, нецелесообразен. Если повышено содержание мономерного пролактина, необходимо предпринять следующие шаги алгоритма обследования. В общей

1. ¹ Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» 2016 г

популяции у большинства (80-85%) лиц пролактин представлен мономерными молекулами с низкой массой 23 кДа и называется низкомолекулярным, или мономерным, его доля составляет 60-95% от всего циркулирующего гормона. Он активно и прочно связывается с рецепторами, осуществляя все биологические эффекты, поэтому ещё носит название биоактивного. Однако у 10-20% женщин преобладает высокомолекулярная фракция гормона — так называемый макропролактин (молекулярная масса — 100-150 кДа), который нестойко связывается со специфическими рецепторами, но активно взаимодействует с иммунореактивными метками тестовых наборов, которые используют для измерения концентрации гормона. При обычном определении концентрации пролактина мы получаем общее количество гормона, который связывается с иммунореактивными метками, его так и называют — иммунореактивным.

Макропролактин — это ПРЛ, связанный в иммунные комплексы с антителами класса G к ПРЛ. Макропролактин выводится из крови медленнее, чем мономерный ПРЛ, и поэтому может накапливаться в ней в большом количестве. Он обладает ограниченной биоактивностью, поэтому у пациентов с макропролактинемией может отсутствовать клиника гиперпролактинемии, в связи с чем они не нуждаются в лечении.

В нормальном гипофизе содержится от 50 до 200 мкг ПРЛ (в среднем 100 мкг). Рецепторы ПРЛ обнаружены в молочных железах, сердце, легких, печени, тимусе, селезенке, поджелудочной железе, надпочечниках, почках и т.д. Рецептор ПРЛ — трансмембранный, относится к семейству рецепторов цитокинов. Гены, ответственные за синтез рецепторов ПРЛ и СТГ, локализованы на хромосоме 5. Секреция ПРЛ находится под сложным нейроэндокринным контролем, в ней участвуют различные факторы, в том числе нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез. Но прежде всего секреция ПРЛ гипофизом находится под непосредственным гипоталамическим контролем.

Гипоталамо-гипофизарная система оказывает как тормозящее, так и стимулирующее влияние на секрецию ПРЛ. Гипоталамус оказывает ингибирующее влияние на секрецию ПРЛ, так как дофамин, вырабатывающийся в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному кровеносному гипоталамо-гипофизарному тракту, тормозит секрецию ПРЛ путем стимуляции дофаминовых рецепторов, находящихся на лактотрофных клетках. Дофамин и его агонисты, стимулируя D₂-рецепторы, ингибируют аденилатциклазу, снижая уровень внутриклеточного цАМФ, что вызывает уменьшение секреции и высвобождения ПРЛ. С другой стороны, ПРЛ способен активировать дофаминергические нейроны, обеспечивая тем самым гипоталамический контроль собственной продукцией (короткая петля

механизма обратной связи). К пролактинингибирующим факторам, помимо дофамина, относятся соматостатины, гамма-аминомасляная кислота, гастрин, гастрин-рилизинг гормон, гонадотропинсвязывающий белок.

Стимулирующее действие на секрецию ПРЛ оказывают эстрогены, антагонисты D₂-рецепторов (фенотиазин, метоклопрамид и др.), пероральные контрацептивы, серотонинергические агонисты (5-гидрокситриптофан), адренергические ингибиторы (резерпин, λ-метилдофа), опиаты (морфин, аналоги энкефалина), гистамин, циметидин, а также гипогликемия. ПРЛ секретируется пульсирующим образом. Пульсирующий характер секреции пролактина наблюдается в течение суток: в период сна секреция ПРЛ увеличивается, снижается в течение дня, достигая максимального значения к полудню. Максимальный уровень ПРЛ у женщин отмечается между 1 и 5 ч утра. Период полураспада ПРЛ в крови составляет 20—30 мин.

Биологические эффекты

ПРЛ влияет практически на все органы и ткани организма, т.е. является полифункциональным гормоном. Он влияет на репродуктивную систему, обеспечивая репродукцию и лактацию, водно-электролитный обмен, оказывает анаболическое действие на морфогенез и рост, метаболическое действие на обмен веществ, психотропное действие на поведенческие реакции, а также иммунное действие, влияя на иммунорегуляцию [7]. Одним из основных свойств ПРЛ является его способность влиять на развитие молочных желез и лактацию. Вместе с эстрогенами яичников он способствует росту молочных желез, стимулирует образование в них молока, усиливает синтез белков молока. Пролактин является также лютеотропным гормоном, так как он поддерживает функцию желтого тела и образование им прогестерона.

Пролактин не только участвует в обеспечении нормальной репродуктивной функции, но и влияет практически на все звенья метаболизма, а также на поведенческие реакции.

Стимулирует 0-клетки поджелудочной железы, что ассоциировано с развитием инсулинорезистентности.

- Способствует формированию ожирения за счёт стимулирования гиперфагии и развития лептинорезистентности.
- Повышает синтез андрогенов в надпочечниках.
- Снижает синтез ГСПС в печени.

- Обладает орексигенным эффектом, повышает аппетит.
- Влияет на костный и водно-электролитный обмен.
- Участвует в реализации материнского инстинкта.
- Обладает гипотензивным действием.
- Оказывает адаптогенное действие.
- Совместно с гонадотропинами синхронизирует созревание фолликула и овуляцию.

Однако главные эффекты:

- инициация и поддержание лактации;
- функционирование жёлтого тела, участие в регуляции продукции прогестерона;
- формирование сурфактанта лёгких плода.

При патологической гиперпролактинемии происходит блокировка репродуктивной оси, то есть торможение фолликулогенеза и ановуляция.

Клинические проявления гиперпролактинемии

Клиническая картина при гиперпролактинемии многообразна в связи с тем, что ПРЛ влияет практически на все органы и системы организма женщины. Характерные жалобы пациенток репродуктивного возраста с гиперпролактинемией — отсутствие беременности на фоне нарушений менструального цикла. При обследовании у 40% женщин определяются нарушения в репродуктивной системе, обусловленные снижением секреции гонадотропинов на фоне гиперпролактинемии: нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея), симптомы гипогонадизма (снижение уровня ЛГ, ФСГ), бесплодие, снижение либидо (из-за снижения продукции яичниковых андрогенов). При регулярных менструациях гиперпролактинемия встречается редко (2—4%), наиболее часто она выявляется при аменорее. При значительном повышении уровня ПРЛ концентрация дофамина падает, снижается выработка гонадотропинов, что приводит к нарушениям менструального цикла вплоть до аменореи, которая в этом случае называется лактогенной. Гиперпролактинемия приводит к увеличению молочных желез вплоть до формирования макромастии и галактореи. У каждой второй пациентки с гиперпролактинемией отмечается гиперплазия молочных желез, у 50—80 % — галакторея. Галакторея — второй клинический признак гиперпролактинемии. Галакторея — выделение молокоподобной жидкости из молочных желез. Патологическая галакторея развивается у небеременных и некормящих женщин, а также если она продолжается через 5 мес после окончания лактации. Галакторея может быть

односторонней или двусторонней. Она может отмечаться за несколько лет до нарушений менструального цикла (18%), наряду с нарушениями менструального цикла (50%), а также через несколько лет после определения гиперпролактинемии (20%). Различают 3 степени галактореи²:

I — единичные капли при пальпации;

II — обильные капли или струйное выделение;

III — спонтанные выделения молозива. Корреляции между уровнем ПРЛ в крови и степенью галактореи нет.

Наряду с этими нарушениями у женщин с гиперпролактинемией могут наблюдаться метаболические нарушения (ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия), психоэмоциональные (астения, эмоциональная лабильность, раздражительность), неврологические (головная боль, нарушение зрения) — в основном у пациенток с гиперпролактинемией опухолевого генеза. Эндокринные нарушения, обусловленные выпадением других функций гипофиза (симптомы гипофизарной недостаточности), также могут выявляться у пациенток с гиперпролактинемией. Это симптомы гипотиреоза (снижения секреции ТТГ), надпочечниковой недостаточности (снижения секреции АКТГ), несахарного диабета (снижения секреции антидиуретического гормона), остеопении и остеопороза.

Формы гиперпролактинемии

Гиперпролактинемия — это состояние, которое характеризуется стойким избыточным содержанием в сыворотке крови пролактина (ПРЛ), сопровождается различными патологическими изменениями, такими как нарушение половой функции, бесплодие, ожирение, метаболический синдром, остеопороз и т.д.

Синдром гиперпролактинемии — симптомокомплекс, который развивается на фоне гиперпролактинемии и сопровождается нарушениями менструальной и репродуктивной функций у женщин.

В зависимости от причин различают физиологическую и патологическую. Последнюю подразделяют на функциональную, органическую и ятрогенную (фармакологическую).

2. ² «Очерки эндокринной гинекологии от синдрома к диагнозу и выбору терапии» под ред. В.Е. Радзинского. Авторы: В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и соавторы.

Гиперпролактинемия может сочетаться с болезнями щитовидной железы, задержкой полового созревания.

Гиперпролактинемический гипогонадизм:

- Пролактиномы: макро- и микроаденомы;
- идиопатическая гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями:

- Гормонально-неактивные опухоли гипофиза или другие образования sellarной и parasellarной области;
- синдром пустого турецкого седла;
- системные заболевания с поражением гипоталамо-гипофизарной области (гистиоцитоз, саркоидоз, сифилис, туберкулёз и др.);
- лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия;
- лимфоцитарный гипофизит

Симптоматическая гиперпролактинемия:

- Вследствие поражения периферических эндокринных желёз;
- медикаментозная;
- нервно-рефлекторная;
- вследствие нарушения метаболизма пролактина (например, при почечной или печёночной недостаточности);
- психогенная

Повышение концентрации пролактина акушер-гинеколог может диагностировать при различных состояниях:

- задержке полового развития;
- нарушении менструального цикла, обусловленном овуляторной дисфункцией;
- заболеваниях молочных желёз;
- эндокринном бесплодии;
- во время беременности;
- в период лактации;
- использовании КОК, внутриматочной контрацепции;
- гранулематозные процессы;
- инфильтративные процессы;
- облучение;

- киста кармана Ратке;
- травмы: разрыв ножки мозга, хирургические вмешательства в области турецкого седла;
- опухоли: краниофарингиома, метастазы, менингиома, герминома, разрастание опухоли, расположенной над турецким седлом;
- Поражение гипофиза: акромегалия, идиопатическая форма гиперпролактинемии, лимфоцитарный гипофизит или опухоли, расположенные вблизи турецкого седла, макроаденома (компрессионная);
- травма.

Внегипофизарная секреция ПРЛ

Современные иммуногистохимические методы позволили обнаружить наличие ПРЛ в злокачественных опухолях, слизистой оболочки кишечника, эндометрии, децидуальной оболочке, клетках гранулезы, проксимальных канальцах почек, надпочечниках. Полученные данные указывают на то, что ПРЛ участвует во всех жизненно важных функциях организма. Децидуальные клетки эндометрия продуцируют ПРЛ, этот процесс активизируется после имплантации оплодотворенной яйцеклетки, достигая пика к 20—26-й неделе беременности, и снижается перед родами.

Все молекулярные формы ПРЛ обнаруживаются в амниотической жидкости, источником его синтеза является децидуальная ткань. Децидуальный ПРЛ предотвращает отторжение бластоцисты при имплантации, угнетает сократительную функцию матки, способствует развитию иммунной системы и сурфактанта у плода, участвует в осморегуляции. Наличие ПРЛ выявлено в ликворе, причем даже после гипофизэктомии, что указывает на возможность секреции ПРЛ нейронами головного мозга, он обеспечивает постоянство ликвора, воздействие на астроциты, регуляцию циклов сна и отдыха, модификацию пищевого поведения. Выявлено, что ПРЛ продуцируется кожей, источником местного синтеза являются фибробласты соединительной ткани. Практически все иммунокомпетентные клетки экспрессируют рецептор ПРЛ. Лимфоциты и тимоциты синтезируют и секретируют ПРЛ. Определено, что аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, рассеянный склероз, сопровождаются гиперпролактинемией. При остром миелолейкозе также выявлено повышение

в крови уровня ПРЛ. Физиологическая значимость эктопической продукции ПРЛ до конца не ясна. Предполагается, что внегипофизарный ПРЛ может действовать как цитокин и обеспечивать жизнедеятельность организма. Кроме того, синтез внегипофизарного ПРЛ может частично компенсировать недостаточность его выработки гипофизом.

Физиологическая гиперпролактинемия

Синтез гормона провоцируют:

- приём пищи, особенно белковой;
- сон — независимо от времени суток;
- физическая нагрузка;
- состояние гипогликемии;
- акт сосания или раздражение сосков молочной железы;
- стресс;
- половой акт (у женщин);
- поздняя фолликулиновая и лютеиновая фазы менструального цикла;
- беременность;
- первые 4-6 нед после родов;
- неонатальный период (до 14 дней);
- ряд медицинских манипуляций, хирургические вмешательства.

Наиболее выраженное влияние на секрецию ПРЛ оказывает беременность, при которой повышается содержание эстрогенов, стимулирующих секрецию ПРЛ. Во время беременности уровень ПРЛ повышается с 8-й недели, достигая пика в 20-25 нед, снижаясь перед родами и вновь повышаясь в период лактации. В течение 3-4 нед после родов уровень ПРЛ остается повышенным, к 4-6-й неделе послеродового периода содержание ПРЛ в крови нормализуется. Во время беременности ПРЛ стимулирует рост и развитие молочных желез, готовит их к лактации, стимулирует секрецию молока. Влияя на функционирование желтого тела, ПРЛ способствует пролонгированию беременности. ПРЛ секретируется во время беременности и плацентой, его уровень достаточно высок в амниотической жидкости. У плода секреция ПРЛ определяется на 5-7-й неделе внутриутробного развития, прогрессивно нарастая к 20-й неделе. В конце беременности уровень ПРЛ у плода составляет 250— 350 нг/мл. Такой высокий уровень ПРЛ у плода, по-видимому, объясняется эстрогенами матери. У женщин содержание ПРЛ определяется фазой менструального цикла, в лютеиновую фазу оно несколько выше, чем в фолликулярную. Высвобождение ПРЛ

повышается во время сна из-за установленного нейроэндокринного биоритма, при приеме белковой пищи в середине дня, содержащей нейротрансмиттеры, влияющие на биосинтез катехоламинов и серотонина, участвующих в регуляции ПРЛ, а также при стрессе (изменение секреции нейромедиаторов), во время акта сосания и стимуляции сосков, при половом акте. Отмечено, что транзиторное повышение уровня ПРЛ в 10% случаев является результатом стресса.

После родов концентрация гормона в сыворотке крови снижается и через 4-6 нед может (но не должна!) достигать нормальных значений¹⁰. Вне беременности после физиологической стимуляции содержание пролактина быстро (в течение нескольких минут или часов) возвращается к исходным значениям. Если отмечается стойкое повышение — требуется исключение патологических причин этого состояния.

Фармакологическая гиперпролактинемия

Причиной фармакологической гиперпролактинемии часто выступает приём нейролептиков и других препаратов, снижающих синтез дофамина в гипоталамусе или блокирующих дофаминовые рецепторы.

- Антидепрессанты
- антигистаминные средства
- антигипертензивные средства,
- агонисты ацетилхолина
- наркотические препараты
- стимуляторы высвобождения катехоламинов
- блокаторы дофаминовых рецепторов,
- ингибиторы синтеза дофамина
- эстрогены, оральные контрацептивы и их отмена
- нейролептики антипсихосоматических средств
- нейропептиды
- опиаты и антагонисты опиатных рецепторов.

В гинекологической практике часто можно столкнуться с ситуацией, когда к повышению концентрации пролактина в крови может привести использование КГК или внутриматочного средства контрацепции (ВМК).

В типичной клинической ситуации болезненности молочных желёз на фоне приёма КОК галакторея может быть как одно-, так и двусторонней, а может и отсутствовать.

При использовании ВМК мастодиния и галакторея (которая будет обнаружена практически у всех подобных пациенток) обусловлены внепитуитарной секрецией пролактина в эндометрии, реагирующем на инородное тело. Галакторею у использующих ВМК женщин без удаления контрацептива прекратить не удастся.

Патологическая гиперпролактинемия

Гиперпролактинемический гипогонадизм

Патологические состояния, сопровождающиеся гиперпролактинемией, развиваются из-за анатомических или функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы, частота которых составляет 60 — 75%.

В зависимости от происхождения их можно условно разделить на гиперпролактинемию опухолевого (пролактинома) и неопухолевого генеза.

Группы риска:

- Пациентки, имеющие родственников с пролактиномами.
- Профессиональные спортсменки.
- Пациентки, получающие пролактинстимулирующие препараты.
- Женщины, перенёсшие острые или истощающие хронические стрессовые ситуации.

В 60% случаев гиперпролактинемия вне лактации является результатом лактотрофных аденом (пролактиномы), которые составляют 40% всех аденом гипофиза. С учетом размера опухоли пролактинома классифицируется как микропролактинома (до 10 мм) и макропролактинома (более 10 мм).

Патологическая гиперпролактинемия выявляется также у больных с первичным гипотиреозом, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), недостаточности коры надпочечников, врожденной дисфункции коры надпочечников, циррозе печени, сахарном диабете, хронической почечной недостаточности, гормонально активных опухолях яичников. При гиперпролактинемии в ответ на снижение содержания тиреоидных гормонов нарушается секреция тиролиберина, активирующего секрецию как тиреотропного гормона (ТТГ), так и ПРЛ. Нормализация этих гормональных нарушений, включающих гиперпролактинемию, должна быть направлена на лечение гипотиреоза. При СПКЯ увеличение секреции пролактина связано со стимулирующим действием повышенного уровня эстрогенов на лактотрофы гипофиза, а также возможным развитием самостоятельной гиперпролактинемии при СПКЯ.

Из различных механизмов репродуктивной дисфункции в числе первых (вне зависимости от причин гиперпролактинемии) следует назвать угнетение цирхорального ритма выделения гонадолиберина. Посредниками реализации этого эффекта считают р-эндорфины и кинспептин. Вместе с тем высокие концентрации пролактина блокируют и обратную положительную связь «эстрогены-ЛГ», и рецепторы ЛГ в тека-ткани, и синтез ФСГ-зависимых ароматаз в гранулёзе, что подавляет секрецию прогестерона. Вследствие этого развивается гипогонадизм, который может сопровождаться некоторым повышением концентраций ДГЭА и ДГЭА-С. Вероятно, это происходит за счёт частичного снижения активности Зр-гидроксистероиддегидрогеназы в условиях высоких концентраций пролактина. Добавим к этому его способность независимо от массы тела и уровня лептина провоцировать инсулинорезистентность и получим картину клинической симптоматики, с которой женщина с гиперпролактинемией может обращаться к гинекологу: нарушение менструального цикла, бесплодие, снижение либидо, гипертрихоз, акне, прибавка массы тела. Нарушения ритма менструаций по типу олиго- или аменореи наблюдают у большинства пациенток (до 90%) с макропролактиномами, а у женщин с микропролактиномами и функциональной гиперпролактинемией примерно в половине случаев ритм менструаций может быть сохранён. Частота галактореи варьирует от 30 до 80%. В зависимости от патогенеза гиперпролактинемии она может быть одно- или двусторонней. Кроме того, пациентки могут предъявлять жалобы на циклическую и нециклическую масталгию (мастодинию), макромастию либо, напротив, инволютивные изменения молочных желёз.

Особенности клинической картины при пролактиномах

При микропролактиномах клиническая картина обусловлена длительностью и выраженностью гиперпролактинемии. На начальных этапах заболевания это могут быть незначительные нарушения менструального цикла (ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы, олигоменорея), при дальнейшем прогрессировании болезни может развиваться аменорея. При гипоестрогении, обусловленной гиперпролактинемией, возможно развитие сухости влагалища, диспареунии, снижения полового влечения, фригидности [10]. При макропролактиномах на фоне гипогонадизма развиваются симптомы, обусловленные наличием объемного образования или его ростом — головная боль, нарушение зрения, повышение внутричерепного давления, нарушение секреции других гормонов гипофиза, определяющих соответствующую клиническую картину. При росте опухоли возможно развитие нарушений зрения — от битемпоральной гемианопсии (сдавление

зрительного нерва) до полной потери зрения и офтальмоплегии (сдавление краниальных нервов). У женщин в постменопаузе преобладают клинические симптомы, обусловленные опухолевым ростом.

Могут беспокоить неспецифические симптомы: головные боли, перепады настроения со склонностью к депрессии, прибавка массы тела. Характерны снижение либидо и аноргазмия, которые на практике у большинства пациенток также могут быть выявлены лишь при активном расспросе.

Диагностика гиперпролактинемии

Общепринятые международные нормы концентрации пролактина не определены, в различных гайдлайнах можно встретить разброс верхней границы от 470 до 600 мМЕ/л.

Для установления диагноза гиперпролактинемии достаточно однократно определить концентрацию пролактина в сыворотке крови при условии, что венопункция выполнена без лишнего стресса для пациентки. Если уровень пролактина превышает в 5-10 раз и более верхнюю границу референсных значений у пациентки с аменореей — наличие патологической гиперпролактинемии можно считать подтверждённым. Однако есть пациентки с сохранным ритмом менструаций, приходящими с «умеренным» повышением гормона — до 3000 мМЕ/л (до 100 нг/мл). Изменения именно в этих пределах могут быть обусловлены любыми факторами гиперпролактинемии — как патологическими, так и физиологическими. В таких ситуациях выполняют как минимум двукратное определение уровня гормона, и особенно важно исключить возможные физиологические влияния.

Определение пролактина проводится при регулярном ритме менструального цикла на 2—3-й день, а при аменорее — в любой день. Повторное исследование проводят при регулярных менструациях на 2—3-й день цикла, а при ановуляции — через 10—14 дней.

Правила подготовки к исследованию:

- сдавать кровь в раннюю фолликулиновую фазу (до 7-го дня при 28-30-дневном цикле);
- выполнить тест на беременность, который показал отрицательный результат, если у пациентки задержка менструации более 2 нед или аменорея;
- исключить физические нагрузки накануне вечером или утром;
- не голодать накануне, но сдавать кровь натощак;

- при боязни венепункции использовать кубитальный катетер, забор крови осуществлять через 15-20 мин;
- исключить половой контакт ночью или утром;
- утром не пальпировать грудь, не посещать гинеколога или маммолога перед взятием крови;
- не курить утром.

Определение молекулярной гетерогенности пролактина (макропролактина) необходимо женщинам:

- с гиперпролактинемией и регулярным овуляторным менструальным циклом;
- без нормализации менструального цикла после достижения нормальной концентрации пролактина на фоне лечения агонистами дофамина;
- с восстановленным менструальным циклом на фоне лечения агонистами дофамина, но сохраняющимся повышенным содержанием пролактина.

«НООК-эффект» — это артефакт методики определения содержания ПРЛ, как и других пептидных гормонов, при котором этот уровень может быть незначительно повышенным или нормальным при значительных концентрациях гормона. При несоответствии больших размеров аденом и незначительном повышении уровня ПРЛ требуется последовательное разведение сыворотки крови для исключения ложных результатов.

В свою очередь повышение концентрации ПРЛ в сыворотке крови при отсутствии клинических симптомов нередко происходит из-за феномена макропролактинемии, при котором преобладают не мономерные фракции ПРЛ, а полимерные димеры или комплексы молекул ПРЛ с иммуноглобулином класса G, обладающие большой молекулярной массой, но без биологического эффекта. Поэтому у больных с асимптоматической гиперпролактинемией рекомендуется исключить феномен макропролактинемии. В настоящее время макропролактин определяется с помощью реакции преципитации с этиленгликолем. При подозрении на наличие опухоли в гипоталамо-гипофизарной области (головная боль, нарушение зрения и т.д.) рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в режиме T1- и T2-взвешенных изображений с контрастным усилением. При отсутствии возможности проведения МРТ следует провести компьютерную томографию (КТ) с высоким разрешением. При выявлении макропролактиномы или аденомы гипофиза с супраселлярным ростом требуется консультация офтальмолога

(оценка остроты зрения, состояние зрительного нерва, компьютерная периметрия). При длительном течении гиперпролактинемии целесообразно проведение рентгеновской остеоденситометрии для диагностики остеопороза. В случаях отягощенного семейного анамнеза — сочетание пролактиномы с другими эндокринными заболеваниями, учитывая, что пролактиномы могут входить в ряд наследственных синдромов, целесообразно проведение генетического исследования.

Дифференциальная диагностика гиперпролактинемии

Для дифференциальной диагностики проводится:

- гормональный скрининг: определение уровня ТТГ, свободного тироксина, антител к тиреоглобулину,ФСГ, ЛГ, эстриола, тестостерона, кортизола, дегидроандростерона/ дегидроандростерона/сульфата, что позволяет выявить патологию щитовидной железы и другие гормональные нарушения;
- рентгенологические исследования — МРТ, КТ головного мозга для подтверждения или исключения опухолевых (органических) заболеваний, а также определение распространенности поражения;
- исследование глазного дна и полей зрения для уточнения состояния оптико-хиазмальной области.

Сопоставление клинической картины заболевания, содержания ПРЛ, данных рентгенологических и офтальмологических методов исследования позволяет дифференцировать функциональную гиперпролактинемию от органической.

При первичном гипотиреозе гиперпролактинемия развивается в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов и повышение секреции тиреолиберина, который стимулирует секрецию двух гормонов — ПРЛ и ТТГ.

Для исключения СПКЯ как возможной причины бесплодия следует, помимо определения гормонов, провести УЗИ органов малого таза, а также определение С-пептида и инсулина для исключения инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

Для нормализации уровня ПРЛ в крови при пероральном приеме лекарственных средств достаточно сделать трехдневный перерыв. Поэтому при развитии фармакологической гиперпролактинемии рекомендуется повторное определение уровня ПРЛ в крови через 72 ч после отмены препарата, если это не приведет к риску для пациентки.

Гиперпролактинемия и беременность

Во время беременности уровень ПРЛ значительно повышается — до 200—400 нг/мл, т.е. в 10—20 раз. В связи с этим имеется определенный риск симптоматического увеличения содержания ПРЛ во время беременности. Проведенные исследования последних лет показали, что он низкий для микропролактином — 2,6—4,5% и высокий для макропролактином — 15—35% [16]. Беременность у больных с гиперпролактинемией протекает с характерными осложнениями и имеет свои особенности. В I триместре высока угроза прерывания беременности (48,4%, у здоровых 15%), самопроизвольного ее прерывания (16,1%). Неразвивающаяся беременность составляет 80% от общего числа прерывающихся беременностей в ранние сроки. У больных беременных прекращение развития эмбриона отмечается в 6—7 нед гестации. Во II триместре беременности также возрастает частота угрозы прерывания в различные сроки (40,3%). Высокая частота самопроизвольного прерывания беременности в различные сроки объясняется снижением секреции прогестерона при гиперпролактинемии. В III триместре отмечается высокая частота отеков (45%), преждевременных родов (11,8%), плацентарной недостаточности. По данным УЗИ у 47% пациенток с гиперпролактинемией отмечаются признаки преждевременного созревания плаценты, нарушения гемодинамики в аорте и средней мозговой артерии плода. Признаки хронической гипоксии плода выявляются по данным кардиотокографии в 39% случаев. Течение родового акта имеет следующие особенности: несвоевременное излитие околоплодных вод (47,4%), слабость родовой деятельности (36,8%), острая гипоксия плода (7,9%). Гиперпролактинемия не является самостоятельным показанием к кесареву сечению, поэтому роды у этого контингента беременных оптимально проводить через естественные родовые пути. Однако высокая частота акушерских осложнений приводит к оперативному родоразрешению в 33,3% случаев [19]. Анализ перинатальных исходов показал высокую частоту асфиксии новорожденных (47%) и незначительную частоту синдрома задержки роста плода (7,8%).

Гиперпролактинемия и лактация

Во время беременности лактогенез минимален из-за высоких концентраций эстрогенов и прогестерона, которые блокируют рецептор ПРЛ. После родов на фоне снижения уровня этих гормонов увеличивается количество пролактиновых рецепторов и повышается лактация. Во время лактации содержание ПРЛ незначительно увеличивается, а к 3—4-й неделе

послеродового периода снижается до верхних границ нормы. Во время сосания ПРЛ периодически выбрасывается, достигая максимума к 30-й минуте после начала сосания. К 70—80-му дню после родов акт сосания уже не вызывает значительного повышения уровня ПРЛ. Характер лактации зависит не столько от длительности сосания, сколько от его частоты. Известно, что процесс грудного вскармливания стимулирует секрецию ПРЛ, и его гиперпродукция может быть фактором риска роста пролактиномы. Однако убедительных доказательств негативного влияния естественного вскармливания на течение гиперпролактинемии, в том числе на размер пролактиномы, не найдено. Данные литературы подтверждают, что при комплексном компьютерно-рентгенологическом обследовании пациенток с гиперпролактинемией, с наличием макропролактином не выявлено отрицательного влияния естественного вскармливания на динамику заболевания. Ни у одной пациентки во время беременности и после родов выявлено прогрессирования пролактиномы по данным МРТ. Следовательно, у родильниц с пролактиномами возможно сохранение лактации. Однако пациенткам с гиперпролактинемией целесообразно ограничить период кормления ребенка до 6—12 мес, а в некоторых случаях от него отказаться. Вопрос о грудном вскармливании у пациенток с макропролактинемией должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае. После родов у 1/3 пациенток с гиперпролактинемией уровень ПРЛ в сыворотке крови нормализуется, и наблюдается спонтанная ремиссия заболевания. Такие пациентки не нуждаются в возобновлении лечения. У пациенток с микропролактиномами также возможна отмена терапии. Однако все эти пациентки требуют дальнейшего динамического наблюдения в течение 5 лет.

Гиперпролактинемия и метаболические нарушения

Гиперпролактинемия, проявляясь прежде всего нарушениями репродуктивной системы, нередко сопровождается метаболическими сдвигами, в том числе избыточной массой тела (ИМТ), ожирением, метаболическим синдромом. ИМТ и ожирение выявляются у 65% пациенток с гиперпролактинемией. ИМТ отмечается у трети женщин независимо от формы заболевания. Ожирение II—III степени чаще встречается при пролактиномах, чем при идиопатической гиперпролактинемии. По данным отечественных ученых, ожирение отмечается у 40—60% пациенток с гиперпролактинемией, при этом распространенность ожирения при макропролактиномах превышает показатели в популяции. Гиперпролактинемия также влияет на состояние углеводного обмена, способствуя нарушениям метаболизма глюкозы, вызывая инсулинорезистентность. По сравнению с контролем у пациенток с

гиперпролактинемией выявлен более высокий индекс НОМА, у них имеется более высокий уровень как базального, так и стимулированного инсулина. Возможно, это объясняется тем, что пролактин подавляет продукцию адипонектина — специфического протеина жировой ткани, положительно корригирующего с чувствительностью к инсулину. Гиперпролактинемия часто сопровождается инсулинорезистентностью, гиперандрогенией, артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушением эндотелиальной функции, активацией маркеров воспаления (С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО и т.д.). Метаболический эффект пролактина объясняет повышенную частоту метаболического синдрома у пациенток с гиперпролактинемией. Ожирение как основной компонент метаболического синдрома указывает на участие пролактина в регуляции массы тела и энергетического обмена.

Физиологическая гиперпролактинемия в период беременности и лактации лучше всего позволяет выявить влияние пролактина на эти процессы. Пролактин — пептидный орексигенный гормон, имеющий рецепторы в ЦНС, связанные с регуляцией аппетита. Влияние пролактина на увеличение аппетита обусловлено изменением содержанием в ЦНС нейропептида Y и агутиноподобного белка. Гиперфагия, индуцированная пролактином в ранних сроках беременности, обусловлена половыми стероидами, так как пролактин повышает секрецию прогестерона, дающего орексигенный эффект, и угнетает циклическую продукцию эстрадиола. В свою очередь эстрадиол снижает аппетит из-за активации нейронов дугообразных ядер и повышает энергозатраты. Гиперфагия, характерная для более поздних сроков беременности, обусловлена лептинорезистентностью, что является физиологическим механизмом, обеспечивающим повышение аппетита и тем самым поступление дополнительной энергии. После родов при лактационной гиперфагии пролактин влияет на энергоемкие процессы лактогенеза. Эти процессы вызывают снижение энергетического баланса, что приводит к повышению аппетита у кормящих и тем самым к увеличению массы тела. Пролактин участвует в адипогенезе. Пролактин блокирует секрецию адипонектина, концентрация которого резко снижена при беременности и лактации. В жировой ткани под влиянием пролактина подавляется липогенез. Пролактин синтезируется в адипоцитах, однако вклад адипоцитарного пролактина в общую концентрацию недостаточно ясен. Дофамин также участвует в гиперфагии. Определенно, что при морбидном ожирении количество D₂-рецепторов в области полосатого ядра обратно пропорционально ИМТ. Было подтверждено, что при ожирении наблюдается явное снижение дофаминергической активности, а клинически отмечается усиление аппетита, переедание как компенсаторная реакция, преодолевающая дефицит дофамина. Взаимодействуя с D₂-рецепторами, дофамин ингибирует синтез пролактина адипоцитами. Таким образом, при гиперпролактинемии увеличение массы тела может быть обусловлено

повышением аппетита, изменением содержания гормонов, активацией адипогенеза, ингибированием липогенеза, повышением секреции адипонектина, лептинорезистентностью, снижением энергозатрат из-за нарушения трансдифференциации белых адипоцитов в бурые, снижение дофаминергической активности. Ожирение как один из компонентов метаболического синдрома не способствует высокому росту развития кардиоваскулярной патологии и общей смертности. Было выявлено, что пролактин продуцируется не только адипоцитами, но и макрофагами атеросклеротических бляшек, что может указывать на связь с сахарным диабетом и атеросклерозом. В исследованиях, включающих 4000 пациентов, наблюдавшихся 10 лет, показано, что верхний уровень пролактина, даже в пределах референсных значений, связан с увеличением риска общей смертности, из-за сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим следует учитывать отдаленные последствия метаболических эффектов пролактина, своевременно диагностировать и проводить лечение этой патологии, что будет способствовать уменьшению риска кардиоваскулярных нарушений.

Лечение

Основные цели терапии гиперпролактинемии — нормализация содержания пролактина и регресс симптоматики, возникающей вследствие повышенного содержания гормона, а именно: восстановление менструального цикла и фертильности, ликвидация сексуальной дисфункции, устранение психовегетативных, эндокринно-обменных и эмоционально-личностных нарушений, восполнение дефицита костной массы и др. При наличии пролактиномы это ещё и контроль массы опухоли (уменьшение объёма, сохранение/восстановление зрительной функции, уменьшение/исчезновение неврологической симптоматики, связанной с опухолью гипофиза, и пр.). Медикаментозная терапия (назначение агонистов дофаминовых рецепторов) — метод выбора при лечении гиперпролактинемии как опухолевого, так и неопухолевого генеза^{27,28}. Препараты этой группы способствуют нормализации содержания пролактина и восстановлению фертильности, а также воздействуют на опухолевую массу пролактином. При подтверждении диагноза гиперпролактинемии медикаментозная терапия обязательна и должна назначаться незамедлительно.

Зарегистрированные в РФ агонисты дофамина³.

Бромокриптин — алкалоид спорыньи и «сидит» на дофаминовых рецепторах второго типа (D2-рецепторах) в течение 8-12 ч. Поскольку цель — не выпустить «арестованный» пролактин на свободу до назначенного и заранее оговорённого срока, важно соблюдать определённую кратность назначения: 2,5-7,5 мг в сутки в 2-3 приёма во время еды.

Хинаголид — селективный агонист D2-рецепторов пролонгированного действия, поэтому его назначают 1 раз в день. Дозу подбирают индивидуально, начиная с 25 мкг в сутки, средняя доза — 75-150 мкг. Препарат не получил широкого распространения в РФ.

Каберголин — лекарственное средство с селективной активностью по отношению к D2-рецепторам, которые расположены именно на лактотрофах. Препарат «сидит» на D2-рецепторах в течение 168 ч, поэтому режим его назначения — 0,25-1 мг 2 раза в неделю (максимальная доза — 4,5 мг/нед). Снижение концентрации пролактина в плазме крови у пациентов с гиперпролактинемией отмечается через 3 ч после приёма и сохраняется в течение 7-28 дней.

Для уменьшения выраженности побочных эффектов рекомендуют приём препарата в вечернее время с небольшим количеством пищи. Лечение бромокриптином начинают с дозы 2,5 мг (1/4 таблетки) однократно вечером, чтобы снизить вероятность побочных эффектов. Через 3-4 дня дозу увеличивают на 1/4 таблетки, пока не будет достигнута назначенная доза, средняя суточная доза обычно составляет 7,5 мг (по 1 таблетке 3 раза в день). Начальная доза каберголина составляет 0,5 мг (1/2 таблетки) 2 раза в неделю в вечерние часы с приёмом пищи. Контроль концентрации пролактина выполняют через 4 нед. При нормализации уровня гормона пациентка продолжает приём препарата в той же дозе, если показатель остаётся повышенным — недельную дозу увеличивают на 0,25-0,5 мг (1/2-1 таблетка) в неделю и через 4 нед повторно определяют содержание пролактина. В дальнейшем, если не достигнуты нормальные значения, дозу титруют аналогичным образом с интервалом в 4 нед до тех пор, пока концентрация пролактина не станет физиологической. Обычно средняя терапевтическая доза составляет 0,5-1,5 мг (1-3 таблетки) в неделю. Различные исследования эффективности и переносимости агонистов дофаминовых рецепторов показали преимущества каберголина по сравнению с другими

3. ³ «Очерки эндокринной гинекологии от синдрома к диагнозу и выбору терапии» под ред. В.Е. Радзинского. Авторы: В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и соавторы.

лекарственными средствами²⁹⁻³¹. В настоящее время он занимает лидирующие позиции среди лекарственных средств для лечения гиперпролактинемии (оригинальный препарат — «Достинекс»). Именно его используют в клинической практике чаще всего, так как он наиболее эффективно снижает концентрацию гормона и уменьшает размер пролактиномы. Если на фоне лечения максимально разрешёнными (переносимыми) дозами бромокриптина у пациентки не нормализовалась концентрация пролактина, сохраняются симптомы заболевания, не уменьшаются размеры пролактиномы (или регистрируют выраженные побочные эффекты), согласно клиническим рекомендациям, женщине надо назначить лечение каберголином. Если на «стандартных» дозах 0,5-1,5 мг в неделю (1-3 таблетки) каберголина в течение нескольких месяцев концентрация пролактина не снизилась и/или размеры пролактиномы не уменьшились, пациентке следует увеличить его дозу до максимальной, то есть 4,5 мг в неделю.

Из побочных эффектов отмечают тошноту, головную боль, снижение АД, головокружение, боли в животе, диспепсию, запоры, слабость³². Обычно эти симптомы умеренно или слабо выражены, характерны для первых 2 нед приёма и в дальнейшем не требуют прекращения терапии.

Если у пациентки с пролактиномой на максимально разрешённых дозах каберголина (4,5 мг в неделю) в течение 12 мес и более не отмечают восстановления менструального цикла и сохраняется выраженная гиперпролактинемия, её направляют на нейрохирургическое лечение, желательно в подразделения, специализирующиеся на удалении опухолей гипофиза.

При функциональной гиперпролактинемии и микропролактиномах обычно рекомендуют планировать беременность через несколько месяцев после нормализации концентрации пролактина и восстановления двухфазного менструального цикла (условно — 6 мес для функциональной гиперпролактинемии и 12 мес для микропролактиномы), в течение этого времени необходимо использовать барьерные методы контрацепции.

Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза

Целью лечения данной патологии является нормализация уровня ПРЛ, уменьшение размеров опухоли, устранение симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма, восстановление фертильности, предотвращение рецидивов роста опухоли. У пациенток с гиперпролактинемией опухолевого генеза методом выбора является терапия агонистами дофамина. Каберголин наиболее эффективный препарат для

нормализации ПРЛ и уменьшения размеров опухоли. Контроль за эффективностью лечения индивидуален в каждом конкретном случае (размеры опухоли, ее рост, ответ на лечение). Но в основном наблюдение за пациентками включает:

- мониторинг уровня ПРЛ в крови, первично через 1 мес после начала терапии для ее коррекции;
- МРТ головного мозга через 1 год или 3 мес у пациентов с макропролактиномой (повышение уровня ПРЛ на фоне лечения агонистами дофамина, появление новой симптоматики — поражение зрения, галакторея, головная боль, гормональные нарушения и т.д.);
- диагностика сопутствующих заболеваний (остеопороз, галакторея на фоне нормального уровня ПРЛ, нарушения других гормонов гипофиза);
- консультация офтальмолога пациентов с макропролактиномами при риске повреждения зрительного перекреста.

Эффективность медикаментозной терапии подтверждена у пациентов с микропролактиномой гипофиза, получавших лечение агонистами дофамина непрерывно не менее двух лет. Поэтому снижать дозу применяемого препарата или отменять его рекомендуется не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при условии длительной нормализации уровня ПРЛ и значительного уменьшения или отсутствия опухоли по данным МРТ головного мозга. Отмена медикаментозной терапии агонистами дофамина возможна при продолжительном непрерывном лечении более двух лет, нормализации уровня ПРЛ, отсутствии аденомы по данным МРТ, значительном уменьшении размера опухоли — более 50% от исходного, уменьшении размера микроаденомы менее 10 мм, при беременности, постменопаузе, возможности дальнейшего медицинского наблюдения. К отмене медикаментозного лечения необходимо подходить индивидуально. Не следует отменять агонисты дофамина при пролактиномах, граничащих со зрительным перекрестом или кавернозным синусом. После отмены препарата динамический контроль уровня ПРЛ проводится 1 раз в 3 мес в течение года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет. МРТ головного мозга показано при симптомах роста опухоли. Риск рецидива болезни наиболее вероятен в течение первого года после отмены лечения. В случае рецидива гиперпролактинемии, увеличения размеров опухоли ведение пациентки осуществляется по стандартной схеме. У некоторых пациенток с микроаденомами гипофиза и бессимптомным течением болезни из-за минимального риска роста опухоли лечение можно не проводить. К таким пациенткам относятся женщины в пременопаузальном периоде при сохраненном менструальном цикле, отсутствии или наличии только I степени

галактореи, а также пациентки в пери- и постменопаузе, когда повышенный уровень ПРЛ не вызывает развития гипогонадизма. Среди пациенток с пролактиномами имеется определенное количество больных с резистентностью опухоли к агонистам дофамина. Клинически это проявляется сохранением повышенного уровня биоактивного ПРЛ на фоне максимально переносимых доз агонистов дофамина и отсутствием уменьшения размера опухоли на 50% от исходного. Резистентность к терапии агонистами дофамина может быть полная (отсутствие эффекта от терапии) и частичная (снижение уровня ПРЛ без его нормализации). У пациенток с резистентными пролактиномами рекомендуется увеличить дозу препарата до максимально переносимой. При непереносимости бромокriptина следует его заменить на каберголин или другой агонист дофамина. При лечении начальными высокими дозами агонистов дофамина (более 2 мг/нед) или стандартными дозами при длительности терапии более 5 лет показано проведение эхокардиографии для уточнения состояния клапанного аппарата сердца. При неэффективности проводимой терапии агонистами дофамина гиперпролактинемии опухолевого генеза показано хирургическое лечение. Хирургическое лечение необходимо небольшому количеству больных, у которых отмечается непереносимость высоких доз каберголина или резистентность к другим препаратам агонистов дофамина. Показаниями к хирургическому лечению являются: увеличение размера опухоли при адекватном лечении, апоплексия гипофиза, непереносимость терапии агонистами дофамина, макропролактинома, резистентная к терапии агонистами дофамина, микропролактинома, резистентная к терапии агонистами дофамина при планировании беременности, компрессия зрительного перекреста при лечении, пролактинома с клеточным компонентом и резистентная к лечению, ликворея на фоне лечения, макропролактинома у больных с психическими заболеваниями при наличии противопоказаний к терапии агонистами дофамина. Трансфеноидальные аденомэктомии могут выполнять только высококвалифицированные специалисты в специализированных лечебных учреждениях. Безрецидивный период может достигать трех лет. При макропролактиномах рецидив опухоли после хирургического лечения встречается в 80% случаев, при микропролактиномах — значительно реже. После оперативного лечения проводится контроль над уровнем ПРЛ 1 раз в 3 мес в течение первого года, далее ежегодно в течение 5 лет. Если же после оперативного лечения продолжается гиперпролактинемия, целесообразно проведение лучевой терапии.

Лучевая терапия не является методом выбора лечения при гиперпролактинемии опухолевого генеза, так же как и хирургическое лечение. Лучевая терапия применяется при необходимости воздействия на

остатки опухолевой ткани при невозможности проведения радикальной операции, при непереносимости или резистентности к терапии агонистами дофамина, а также при агрессивных и злокачественных пролактиномах.

Лечение бесплодия при гиперпролактинемии

Применение патогенетической терапии — агониста дофамина каберголина при гиперпролактинемии эффективно восстанавливает фертильность: у 72% при лечении этим препаратом в течение 24 нед восстанавливается овуляция и наступает беременность, а у 90% — при терапии до 40 нед.⁴ У пациенток с функциональной гиперпролактинемией наступление беременности возможно на фоне лечения агонистами дофамина в любом цикле приема препарата. При пролактиномах длительность терапии агонистами дофамина составляет 2 года. У пациенток с пролактиномами увеличение сроков лечения обусловлено достижением максимального уменьшения опухоли перед наступлением беременности. Эффективность лечения в отношении наступления беременности ниже у женщин с гиперпролактинемией, длящейся более 10 лет. При нормализации содержания ПРЛ в крови, но отсутствии овуляции проводится индукция овуляции — кломифен по 50—100 мг с 5-го по 9-й день менструального цикла. При отсутствии овуляции дополнительно назначается овуляторная доза человеческого хорионического гонадотропина — 7500—10000 ед. при наличии доминантного фолликула 18—20 мм. Учитывая снижение уровня прогестерона при гиперпролактинемии, целесообразно назначать гестагены во II фазу цикла (дюфастон 20 мг/сут или утрожестан 200 мг/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла). При отсутствии беременности показана оперативная лапароскопия (СПКЯ, эндометриоз). Эффективность лечения бесплодия при гиперпролактинемии определяется уровнем гонадотропинов. Максимальный эффект лечения бесплодия получен при низком уровне гонадотропинов — 80,6%, у пациенток с высоким уровнем гонадотропинов репродуктивная функция не восстанавливается.

Ведение беременности у пациенток с гиперпролактинемией

При подозрении на беременность агонисты дофамина немедленно отменяются. Во время беременности после отмены агонистов дофамина уже с I триместра начинает повышаться уровень ПРЛ в крови. Учитывая, что во

4. ⁴ Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. «Гиперпролактинемия». Российский медицинский журнал. 2016

время беременности содержание ПРЛ объективно не отражает размер опухоли и ее активность, контроль уровня ПРЛ в крови не проводится. У пациенток с макропролактиномами возможно применение агонистов дофамина при беременности, если опухоль располагается рядом с хиазмой или кавернозным синусом. Во время беременности рекомендуется применять бромокриптин или каберголин, которые, проходя через плаценту, не приводят к склеротическим осложнениям (пороки развития, самопроизвольный аборт и т.д.). Хинаголид имеет низкий уровень безопасности, поэтому его не следует использовать во время беременности.

Оптимальные условия для зачатия — стойкая нормализация уровня ПРЛ в крови и размер опухоли менее 10 мм. В этой ситуации отменяется контрацепция и проводится планирование беременности. При росте объемного образования во время беременности рекомендуется проведение МРТ головного мозга без контрастирования. При выявлении роста опухоли или прогрессирования симптоматики необходимо возобновление терапии агонистами дофамина. При отсутствии ответа на медикаментозное лечение и прогрессировании симптомов трансфеноидальную аденомэктомию целесообразно проводить во II триместре беременности.

Непереносимость дофаминомиметиков

Назначение агонистов дофамина рекомендовано в качестве метода выбора при ведении пациенток с гиперпролактинемией, в том числе опухолевого генеза. Как правило, такая терапия не имеет серьезных побочных эффектов⁴⁻⁶. Однако у небольшой доли пациентов (3% при приеме каберголина и 12% — бромокриптина⁶) они возникают и бывают настолько выраженными, что вынуждают прекратить медикаментозное лечение. Наиболее частыми причинами непереносимости препаратов служат сильная и непроходящая головная боль, тошнота, рвота, диарея, колики, повышенная утомляемость, депрессия и бессонница. Наибольшую сложность представляет ведение пациенток с макропролактиномами. Эти женщины вне компетенции акушера-гинеколога, их лечением занимаются эндокринологи или нейрохирурги. Предпочитают консервативную терапию (препарат выбора — каберголин), однако у 10-20% пациенток лечение не производит желаемого эффекта на объем новообразования и уровень пролактина⁶. Женщинам с резистентными и частично резистентными пролактиномами рекомендуют увеличить дозу дофаминомиметика до максимально переносимой. При непереносимости бромокриптина его заменяют на каберголин или другой агонист дофамина. При сохраняющейся резистентности к терапии или

выраженных побочных действиях акушер-гинеколог должен направить пациентку к эндокринологу для дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике. Альтернативой медикаментозному лечению служит хирургическое удаление пролактиномы. При невозможности оперативного вмешательства или его неэффективности прибегают к лучевой терапии⁵.

Лечение гипогонадизма при гиперпролактинемии

Основу лечения гиперпролактинемического гипогонадизма составляют агонисты дофамина. Если нормализация уровня ПРЛ не сопровождается восстановлением менструального цикла, что чаще бывает при макропролактиномах, целесообразно назначение женских половых гормонов. При назначении половых стероидов должна соблюдаться адекватность дозировки эстрогенов, при сохраненной матке сочетание с гестагенами, обязательный контроль за состоянием пациентки при лечении.

До проводимого лечения половыми гормонами и при дальнейшем наблюдении за терапией проводится обследование, которое включает:

- определение состояния молочных желез 1 раз в год;
- УЗИ органов малого таза с определением толщины эндометрия 2 раза в год;
- цитологическое исследование мазка из шейки матки 1 раз в год;
- биохимический анализ крови с определением липидного спектра, трансаминаз 2 раза в год;
- проведение остеоденситометрии 1 раз в год.

До 45—52 лет рекомендуется назначать лекарственные средства, содержащие 2 мг эстрадиола, после 50—52 лет — 1 мг эстрадиола. У пациентов старше 45 лет половые стероиды с низким содержанием эстрогенов целесообразно назначать в непрерывном режиме, не дающем кровотечения. Прекращение лечения половыми стероидами целесообразно проводить до 55 лет.

5. ⁵ «Очерки эндокринной гинекологии от синдрома к диагнозу и выбору терапии» под ред. В.Е. Радзинского. Авторы: В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и соавторы.

Заключение

Резюмируя написанное выше- симптомы гиперпролактинемии со стороны женской репродуктивной системы становятся объектом пристального внимания акушеров-гинекологов и эндокринологов. Осведомленность о проявлениях, рисках и оптимальных методах лечения ГПРЛ специалистами и своевременное назначение терапии являются ключом к достижению пациентами целевых уровней пролактина, обретению шанса на рождение здорового ребенка, высокого качества жизни и благополучного исхода заболевания.

Варианты и манифестация репродуктивных нарушений у женщин с гиперпролактинемией напрямую зависят от этиологической причины, определяющей степень и длительность повышения уровня пролактина. В противоположность устойчивой ассоциации гиперпролактинемии исключительно с ановуляцией и аменореей, приводятся убедительные доказательства того, что повышение пролактина у женщин репродуктивного возраста может проявляться различными формами нарушения фертильности (от регулярной овуляции с недостаточностью лютеиновой фазы до ановуляции) и любыми видами нарушений менструальной функции (от регулярных менструальных циклов до аномальных маточных кровотечений и аменореи).

Делается вывод о необходимости включения определения пролактина во все алгоритмы диагностики бесплодия и любых нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста.

Список литературы

1. «Очерки эндокринной гинекологии от синдрома к диагнозу и выбору терапии» под ред. В.Е. Радзинского. Авторы: В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и соавторы.
2. Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. «Гиперпролактинемия». Российский медицинский журнал. 2016
3. «Метаболические эффекты пролактина» Л.К. Дзеранова, Н.Г. Мокрышева, И.И. Бармина, Е.Н. Гиниятуллина, Н.П. Гончаров 2015
4. «Репродуктивные нарушения у женщин с гиперпролактинемией: патогенез, клинические проявления, диагностика» Вагапова Г.Р. 2018
5. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» 2016 г
6. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М., ред. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011
7. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. 3-е издание. М.: ГЭОТАРМедиа; 2014.
8. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. М.; 2013.