

О.А. Ефименко, к.м.н., ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», г. Київ

# Современный взгляд на проблему гиперпролактинемии

**Избыточная секреция пролактина (ПРЛ) – гиперпролактинемия – один из наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов, частота которого колеблется, по данным различных авторов, от 6 до 50 случаев на 100 тыс. населения, а с учетом пациентов, которые ранее проходили лечение, – показатели в несколько раз выше. Стремительное накопление знаний в этой области относится к 70-80-м годам прошлого столетия, когда в 1971 г. впервые был предложен радиоиммунологический метод определения ПРЛ у человека. При этом ряд исследователей показали, что увеличение выработки ПРЛ, которому ранее отводилась скромная роль в регуляции лактации, является причиной нарушения менструальной и генеративной функции более чем в 25-30% случаев, а также первопричиной доброкачественных опухолей матки и молочных желез.**

На сегодняшний день в литературе можно встретить неоднозначную трактовку термина «гиперпролактинемия», нормальных и патологических показателей ПРЛ, правил постановки диагноза, показаний к проведению терапии и т.д. Причина таких разногласий связана с тем, что этой проблемой занимаются врачи различных специальностей – эндокринологи, гинекологи, нейрохирурги, которые, соответственно, имеют отличительные взгляды на проблему и собственный подход к ведению таких больных. Кроме того, существует проблема несовершенства коммерческих наборов для определения ПРЛ.

Таким образом, возникла необходимость выработать единую тактику лечения гиперпролактинемии для согласования действий врачей различных специальностей. Первые согласованные Рекомендации по диагностике и лечению пролактином для клинической практики, были предложены на IX Международном питуитарном конгрессе в 2005 году, который проходил в Сан-Диего (США) [1]. Позже они были дополнены и изменены консенсусом Французского общества эндокринологов и практическим клиническим руководством по диагностике и лечению гиперпролактинемии, подготовленным Международным обществом эндокринологов [2, 3]. Хотя эти нормативные документы не ответили на целый ряд вопросов, с которыми сталкиваются акушеры-гинекологи, в этой работе сделана попытка взглянуть на проблему гиперпролактинемии с позиций врача акушера-гинеколога, учитывая рекомендации вышеупомянутых консенсусов.

## Эпидемиология

Остановимся на некоторых эпидемиологических данных в женской популяции. Согласно данным некоторых авторов гиперпролактинемия встречается у 5% женщин репродуктивного возраста, у 17% больных с синдромом поликистозных яичников, в 14% случаев вторичной аменореи. Микроаденомы гипофиза обнаруживают в 1,5-26,7% исследованиях прижизненных биопсий.

Эти данные позволяют выяснить, у каких гинекологических больных целесообразно определение концентрации ПРЛ в плазме периферической крови на начальных этапах обследования по поводу нарушений репродуктивной функции. В настоящее время в многочисленных исследованиях подтверждена необходимость соответствующего обследования не только у пациенток с нарушением менструальной и репродуктивной функции, но и у женщин с синдромом поликистозных яичников, предменструальным синдромом, остеопенией как в репродуктивном, так и в переходном возрасте, а также у больных старших возрастных групп с тяжелыми формами климактерического синдрома, особенно при наличии дисгормональных заболеваний молочных желез [4].

## История

Впервые персистирующая галакторея была описана почти 150 лет назад и получила название синдрома Киари-Фроммеля. В конце 60-х годов прошлого столетия была сформулирована гипотеза о том, что галакторею-аменорею можно рассматривать как обязательный симптом гипоталамо-гипофизарной патологии, наблюдающийся при различных заболеваниях. К этому времени сформировалось представление о чрезвычайной редкости синдрома галактореи-аменореи. Если в 1961 г. в мировой литературе было описано всего 19 случаев этого заболевания, то уже через 11 лет в обзоре приводится около 200. Это объясняется как

совершенствованием методов диагностики, так и ростом заболеваемости, в том числе за счет ятрогенных форм. На сегодняшний день в Японии гиперпролактинемия наблюдается у каждой 17 из 1000 женщин, причем у одной половины больных она гипофизарного происхождения (микро- и макропролактинома), у другой – симптоматическая вследствие гипотиреоза, синдрома поликистозных яичников, заболеваний печени, почек, приема лекарственных препаратов, снижающих уровень дофамина [5].

## Физиология

ПРЛ относится к числу наиболее филогенетически древних гормонов, секретируемых передней долей гипофиза у позвоночных, причем известно более 100 различных проявлений его биологического эффекта у различных животных (амфибий, рептилий, птиц, млекопитающих). Это один из первых гормонов, выделенных в гипофизе (P. Hwang et al., 1972).

ПРЛ представляет собой полипептид, содержащий 199 аминокислотных остатков, по аминокислотному составу он сходен с гормоном роста и плацентарным лактогеном. Найден лишь один ген ПРЛ, который предположительно произошел от общего соматотропного предшественника трех гормонов – ПРЛ, соматотропного гормона и плацентарного лактогена (D. Owerbach et al., 1981). Этот ген расположен на 5 хромосоме, в локусе человеческого лейкоцитарного антигена (N. Farid, J.C. Bear, 1981).

Синтез и секреция ПРЛ происходят в лактотрофах аденогипофиза, составляющих 20% гипофизарных клеток, количество которых изменяется с возрастом. ПРЛ синтезируется лактотрофами, клетками мозга и другими тканями и может выполнять функции гормона и нейропептида. Например, матка является вторым после гипофиза органом по количеству синтезируемого ПРЛ. Это еще раз свидетельствует о том, что ПРЛ может играть определенную роль в развитии доброкачественных опухолей матки, что является показанием для определения его концентрации как в системном, так и, по возможности, в локальном кровотоке.

При различных физиологических и патологических состояниях соотношение биологически активного и иммунореактивного ПРЛ может значительно колебаться. Биологическая активность ПРЛ определяется не только его количеством, но и состоянием рецепторов в органах-мишенях [6]. Известны четыре изоформы ПРЛ, обладающие различной молекулярной массой, происхождение которых связано с различными посттрансляционными модификациями полипептидной цепи (H.L. Fideleff et al., 2000):

- малый ПРЛ обладает высокой биологической активностью и способностью связываться с рецепторами (22 кДа) составляет 50-90%;
- большой ПРЛ с (50 кДа) составляет 5-25%;
- большой-большой ПРЛ (150 кДа) составляет 9-21%;
- гликозилированная форма ПРЛ (25 кДа) обладает более высокой лактогенной активностью и сниженной иммунореактивностью [7, 8].

Молекулярный полиморфизм ПРЛ позволяет объяснить наличие симптомов гиперсекреции без повышения его уровня, определяемого методом радиоиммунного анализа. Сохранность репродуктивной функции у некоторых женщин с гиперпролактинемией поддерживается за счет большого-большого ПРЛ, обладающего сниженной биологической активностью. Для установления диагноза при подозрении на макропролактинемия используют реакции



О.А. Ефименко

преципитации с полиэтиленгликолем (рис. 1). При макропролактинемии в отличие от истинной гиперпролактинемии уровень ПРЛ снижается до нормальных показателей.

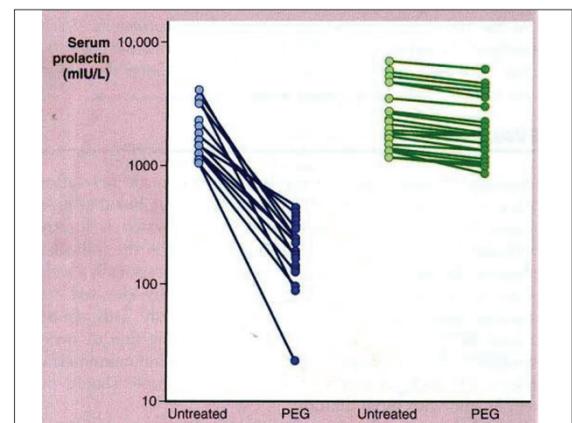


Рис. 1. Уровень ПРЛ до и после применения полиэтиленгликоля

Следующая погрешность лабораторной диагностики может быть связана с использованием двухфазных иммунометрических технологий. При этом высокие концентрации ПРЛ связывают не только антитела захвата, но и сигнальные антитела, что затрудняет детекцию ПРЛ и снижает показатели. Этот феномен известен как эффект высоких доз. В связи с этим у больных с макропролактинемиями и уровнем ПРЛ >1000 нг/мл (>180 тыс. мЕД/л) могут выявлять ложно низкие уровни ПРЛ (например, 30-120 нг/мл или 600-2400 мЕД/л). Чтобы избежать подобных ошибок диагностики, используют пробы с серологическим разведением 1:100 у пациентов с пролактиномами. Исключение эффекта высоких доз показано пациенткам с диагностированной гипофизарной макроаденомой и нормальным или незначительно повышенным уровнем ПРЛ. Исследование проводится для дифференциальной диагностики пролактиномы и гормонально неактивной аденомы. При наличии большой пролактиномы показатель ПРЛ увеличится, а при гормонально неактивной аденоме – снизится [3].

## Регуляция

ПРЛ непосредственно контролируется гипоталамусом. Физиологическая секреция гормона имеет импульсный характер, значительно повышаясь во время сна, что связано с циркадными биологическими ритмами. К циркадным относятся среднечастотные биоритмы с периодом 20-28 часов. Циркадный ритм секреции ПРЛ впервые появляется в препубертатном периоде. Ночью у женщин, как и у мужчин, наблюдается пик секреции ПРЛ, который достигает максимума через 2-3 ч после засыпания. Установлено, что дневной сон также связан с повышением содержания ПРЛ и при нарушении соотношения сон-бодрствование максимальная концентрация достигается через 10-68 мин после засыпания. Таким образом, именно сон, а не время суток, является основной детерминантой повышения уровня ПРЛ. Это подтверждено в последних исследованиях ученых Калифорнийского университета о влиянии смены часовых поясов на ночной пик выработки ПРЛ, для восстановления которого необходимо 2-3 недели [7]. Этим, по всей вероятности, и объясняется плохое самочувствие после длительных перелетов и быстрой смены часовых поясов. Ночной пик ПРЛ на 50% превышает среднюю дневную концентрацию гормона. Максимальный уровень ПРЛ

удерживается на протяжении всего сна, и в первый час бодрствования снижается до базального показателя дневного периода. Возрастные и половые отличия в циркадном ритме секреции ПРЛ не обнаружены, однако с возрастом циркадный ритм у мужчин исчезает, а у женщин не изменяется. Утрата ритма отмечена у детей с гипопитуитаризмом. О тоническом характере секреции свидетельствует тот факт, что у таких детей средние концентрации ПРЛ днем и ночью одинаковы. На ритм выработки ПРЛ большое влияние оказывает стресс, лактация, гипогликемия, существенное изменение массы тела, прием некоторых психотропных препаратов [7, 8].

Гипоталамо-гипофизарная система оказывает как тормозящее, так и стимулирующее влияние на секрецию ПРЛ с помощью нейроэндокринных, ауто- и паракринных механизмов (рис. 2).

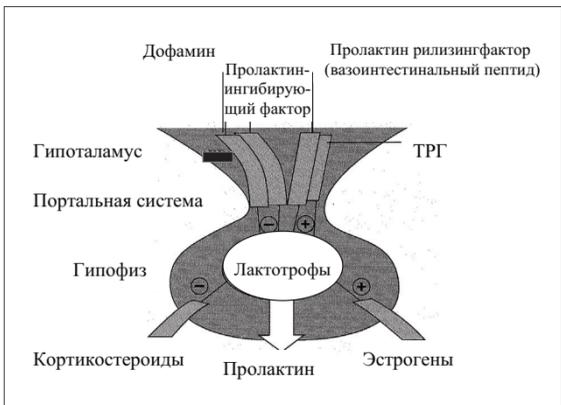


Рис. 2. Ингибиторы и стимуляторы секреции ПРЛ

Основным ПРЛ-ингибирующим фактором является дофамин, который секретируется в тубероинфундибулярной дофамин-системе аркуатных ядер. Дофамин является не единственной, но наиболее важной из эндогенных пролактинингибирующих субстанций, секретируемых в системе гипоталамуса [3, 7].

К пролактин-релизинговым факторам относятся тиреолиберин и широко распространенный в ЦНС, гипоталамусе и крови гипофизарной портальной системы вазоактивный интестинальный пептид, стимулирующий эффект которого менее выражен, чем у тиреолиберина [7]. Необходимо помнить, что эстрогены, препараты синтетических эстрогенов и эстрогенсодержащие комбинированные оральные контрацептивы усиливают секрецию ПРЛ в гипофизе в зависимости от дозы и времени их приема [7]. Доказано, что длительная гиперэстрогемия может привести к гиперплазии лактотрофов с последующим формированием гормонально активной опухоли. Прогестерон и его синтетические аналоги не влияют на секрецию ПРЛ [2, 7, 8]. Глюкокортикоиды оказывают ингибирующее действие на секрецию ПРЛ [7].

Низкие уровни тироксина и трийодтиронина увеличивают ТТГ-обусловленную секрецию ПРЛ, тогда как высокие уровни этих гормонов ингибируют накопление матричной РНК и секрецию ПРЛ.

Достаточно противоречивы данные относительно влияния андрогенов на секрецию ПРЛ. Предполагают, что неароматизированные андрогены, в частности дигидротестостерон, не оказывают влияния на секрецию ПРЛ. В качестве аргумента приводятся данные о том, что у 30-40% женщин с синдромом гиперпролактинемии повышен уровень дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С). Однако активизировать секрецию ПРЛ может тестостерон посредством его эстрогеновых метаболитов. Другие исследователи полагают, что повышенные уровни ДГЭА и ДГЭА-С связаны с нарушением метаболизма андрогенов в надпочечниках под действием ПРЛ, которому предписывается роль дополнительного фактора, регулирующего секрецию надпочечниковых андрогенов. Подтверждает последнюю гипотезу тот факт, что ученым удалось выделить рецепторы к ПРЛ в сетчатой зоне надпочечников [15].

Таким образом, описано более 80 различных биологических функций ПРЛ, однако основная биологическая роль гормона в организме сводится к регуляции процесса лактации [6-9]. Другими не менее важными функциями ПРЛ является участие в стероидогенезе

(поддержка желтых тел и секреция прогестерона) и иммуномодулирующее действие (усиление миграции лейкоцитов и активация фибробластов) [8, 9].

ПРЛ участвует в формировании материнского инстинкта, необходим для развития долгосрочной памяти, играет роль в развитии болезни Альцгеймера, эпилепсии, суицидального поведения, продуктивных психозов, галлюцинаций при шизофрении; обладает морфиноподобным действием. При обеспечении выработки молока ПРЛ в значительной мере перестраивает метаболические процессы организма для обеспечения энергетических и пластических потребностей лактации, оказывая различные метаболические эффекты (рис. 3).



Рис. 3. Нейроэндокринно-метаболические эффекты гиперпролактинемии

ПРЛ обладает способностью повышать в клетках содержание ДНК, РНК, активность фосфатаз, снижать содержание аминокислот в крови, ускорять синтез белка, существенно снижать скорость его деградации, сохраняя количество гликогена, уменьшать концентрации глюкозы, лимонной кислоты и лактата в крови и некоторых тканях, снижать потребление кислорода. В целом гормон оказывает выраженное адаптивное действие, повышает устойчивость организма к стрессу приблизительно в 3,7 раза [2, 3, 7]. В связи с этим некоторые ученые пришли к выводу, что гиперпролактинемия – это приспособительная реакция организма на хронический стресс, причиной которого могут быть различные патологические процессы в репродуктивной и эндокринной системе, приводящие к метаболическим и гормональным нарушениям [7].

Такая полифункциональность ПРЛ объясняется его эволюционным развитием, поэтому известный ученый Nikolli предложил назвать ПРЛ версатилином (от англ. versatile – многосторонний). Таким образом, ПРЛ оказывает прямое или опосредованное метаболическое действие на все виды тканей. В связи с этим даже незначительное повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови может стать причиной остеопенических состояний, инсулинорезистентности, гиперандрогении, что негативно влияет на процессы метаболизма и требует соответствующей терапии, направленной на снижение его концентрации [4, 10, 11].

Гиперпролактинемия может быть обусловлена физиологическими причинами, фармакологическими воздействиями и рядом патологических состояний нейроэндокринной системы. Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается во время сна, после физических упражнений, при стрессовых ситуациях, в поздней фолликулиновой фазе менструального цикла, на протяжении беременности (с десятикратным увеличением к концу срока гестации), в процессе кормления грудью и в перинатальном периоде плода и новорожденного [8, 12]. В первые сутки после рождения уровень ПРЛ у новорожденного в несколько раз превышает материнский [13].

#### Классификация

Патологическая гиперпролактинемия согласно материалам ВОЗ развивается в результате органических или функциональных нарушений в системе гипоталамус-гипофиз и наблюдается при следующих состояниях.

#### I. Первичные формы (интракраниальные):

– опухоли гипофиза (макро- и микропролактиномы);

– травматические повреждения ножки гипофиза, любой процесс, нарушающий транспорт дофамина по аксонам (объемно-деструктивные и воспалительно-инфильтративные заболевания гипоталамуса, такие как глиома, краниофарингиома, арахноидит, туберкулез и др., разрыв стебля гипофиза вследствие травмы, опухоли; синдром пустого турецкого седла);

– хроническая внутричерепная гипертензия.

#### II. Вторичные формы (висцеральные):

– эндокринопатии (первичный гипотиреоз как следствие пролактинстимулирующего действия тиреолиберина, заболевания надпочечников, болезнь Аддисона, болезнь Иценко-Кушинга, синдром Штейна-Левенталя, акромегалия);

– нейрогенная гиперпролактинемия;

– эктопическая продукция ПРЛ (карцинома бронхов, гипернефроз, рак молочных желез, хроническая почечная недостаточность, повреждение внутриматочных рецепторов при частых выскабливаниях, травма грудной клетки в области молочных желез).

III. Фармакологическая гиперпролактинемия (на фоне применения некоторых лекарственных препаратов, например нейролептиков, антидепрессантов, антигипертензивных средств, высоких доз эстрогенов).

IV. Идиопатическая (функциональная) гиперпролактинемия [8, 13, 14].

Клиническая характеристика синдрома гиперпролактинемии довольно разнообразна. При идиопатической форме доминируют вегетативные расстройства, симптомы нейроциркуляторной дистонии (головная боль, головокружение, снижение остроты зрения, сужение полей зрения на белые и цветные метки). При гиперпролактинемии, связанной с опухолью гипофиза, преобладают жалобы на нарушение репродуктивной функции и галакторею. Существует гипотеза, что бесплодие при гиперпролактинемии является частью компенсаторной реакции, в результате которой организм перестраивается на самосохранение и блокирует репродуктивную систему, чтобы сохранить энергию и предотвратить рождение неполноценного потомства [5, 9].

Выявлена прямая коррелятивная зависимость между тяжестью нарушения менструального цикла и выраженностью гиперпролактинемии (рис. 4) [7, 12, 13]. Между уровнем ПРЛ и содержанием гонадотропинов и эстрадиола, напротив, установлена отрицательная коррелятивная связь с высокой степенью значимости.

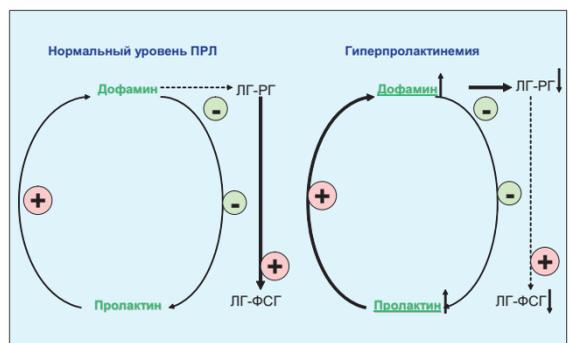


Рис. 4. Взаимодействие ПРЛ и гонадотропных гормонов в норме и при гиперпролактинемии

Как правило, гиперпролактинемические состояния сопровождаются недостаточностью лютеиновой фазы с последующими стойкими ановуляциями, олигоменореей, аменореей, галактореей, себореей, гирсутизм синдромом, вирилизацией, снижением либидо и рядом метаболических нарушений.

Наиболее часто в гинекологической практике встречается синдром галактореи-аменореи (гиперпролактинемический гипогонадизм), который подразделяется на идиопатическую, симптоматическую и смешанную формы заболевания. Практически для всех форм галактореи-аменореи характерны увеличение секреции ПРЛ, наличие лакторееи и аменореи или гипоменструального синдрома. Симптоматическая гиперпролактинемия чаще всего сочетается с первичным

Продолжение на стр. 52.

О.А. Ефименко, к.м.н., ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», г. Київ

## Современный взгляд на проблему гиперпролактинемии

Продолжение. Начало на стр. 50.

гипотиреозом и характеризуется преждевременным половым созреванием, галактореей, менометроррагией (синдром Ван Вика-Росса-Генесса). Гиперпролактинемия довольно часто сочетается с синдромом поликистозных яичников и проявляется нарушением менструального цикла и репродуктивной функции, гирсутизмом, хронической ановуляцией и бесплодием [1, 5, 8, 13].

Все это дает основания предположить наличие единого патогенеза и тесной взаимосвязи эндокринных нарушений при патологической секреции гипофизарных гормонов, что приводит к серьезным нарушениям в репродуктивной системе и требует комплексного гормонального обследования и соответствующей коррекции гормонального гомеостаза.

Диагностика различных форм гиперпролактинемии основывается на определении уровня ПРЛ в сыворотке крови. Диагноз заболевания подтверждается при наличии показателей выше верхнего предела нормального уровня, которым принято считать 25 нг/мл, или 530 мЕД/л. По стандарту 84/500 ВОЗ, 1 нг/мл (1 мкг/л) эквивалентен 21,2 мЕД/л [1].

Перед сдачей анализа необходимо избегать физических нагрузок и стресса, при этом некоторые исследователи полагают, что на уровень ПРЛ может повлиять даже стресс, связанный с пункцией вены. При необходимости повторного определения этого показателя для исключения эффектов, связанных с пульсирующей секрецией ПРЛ, рекомендуется провести забор крови с 15-20-минутным интервалом. Диагноз гиперпролактинемии подтверждается при наличии показателей выше верхнего предела. Верхней границей нормального уровня пролактина принято считать 25 нг/мл, или 530 мЕД/л. По стандарту 84/500 (ВОЗ), 1 нг/мл (1 мкг/литр) эквивалентен 21,2 мЕД/л [1]. В зависимости от состояний уровень пролактина при гиперпролактинемии может значительно колебаться (табл.)

Таблица. Диагностическое значение показателей ПРЛ	
Макропролактинемы	Более 500 нг/мл
Микропролактинемы	Более 250 нг/мл
Беременность и кормящие матери	200-320 нг/мл
Гормонально неактивная макроаденома	до 200 нг/мл, (4000 мЕД/л)
Лекарственная гиперпролактинемия	25-200 нг/мл (500-4000 мЕД/л)
Макропролактин	Более 25 нг/мл*
Функциональная гиперпролактинемия	25-80 нг/мл (500-1600 мЕД/мл)
Норма	5-25 нг/мл (136-530 мЕД/л)
Гипопрولاктинемия	Ниже 5 нг/мл (136 мЕД/л)

\* При отсутствии симптоматики.

Вопрос о диагностически значимых уровнях ПРЛ уже длительное время обсуждается учеными. Принято считать, для лекарственно индуцированной гиперпролактинемии характерны показатели ПРЛ в пределах 25-100 нг/мл, однако некоторые препараты, такие как метоклопрамид, рисперидон и фенотиазины, могут повышать уровень ПРЛ более 200 нг/мл при отсутствии аденомы.

В большинстве случаев размеры пролактиномы прямо пропорциональны уровню ПРЛ. В предыдущих рекомендациях в качестве вероятного признака пролактиномы свидетельствовал уровень ПРЛ, в пять раз превышающий нормальные показатели (150 нг/мл, или 3000 мЕД/л). В последнем руководстве в качестве диагностического критерия пролактиномы рекомендуется использовать базальный уровень ПРЛ >250 нг/мл. Изменены и диагностические критерии макропролактиномы – вместо 250 нг/мл (5000 мЕД/л) назван уровень >500 нг/мл. Однако не всегда размеры опухоли прямо пропорциональны уровню ПРЛ. В некоторых случаях даже при минимальном повышении ПРЛ

могут быть выявлены как пролактиномы, так и опухоли, не секретирующие ПРЛ. И наоборот, микроаденомы могут вызывать существенное увеличение уровня ПРЛ [3]. Транзиторное повышение уровня ПРЛ в крови нехарактерно для пролактиномы. При опухоли гипофиза и некоторых других опухолях гипоталамуса отсутствует или слабо выражено ночное повышение уровня ПРЛ [3].

Необходимо помнить, что длительно, более 10 лет, существующая гиперпролактинемия является фактором риска возникновения аденомы гипофиза даже при отсутствии клинических и рентгенологических признаков.

Кроме определения уровня сывороточного ПРЛ, для диагностики и дальнейшего успешного лечения гиперпролактинемии необходимо произвести ряд дополнительных исследований (рис. 5).



Рис. 5. Алгоритм диагностики гиперпролактинемии (J.A. King et al., 2006)

Коррекция проявлений как латентной, так и выраженной гиперпролактинемии должна основываться на подавлении секреции гормона.

Еще в 1971 г. было установлено, что агонист дофаминовых рецепторов бромкриптин, используемый для лечения болезни Паркинсона, существенно подавляет секрецию ПРЛ, и с этого момента началась золотая эра в лечении гиперпролактинемии.

Различают следующие агонисты: эрготсодержащие (бромкриптин) и неэрготсодержащие (квинаголид), а также дофаминергический дериват эрголина – каберголин.

Нельзя также не отметить эффективность фитопрепаратов, обладающих мягким дофаминергическим действием, широко применяющихся в лечении легких форм гиперпролактинемии.

Доказано, что медикаментозная терапия на сегодняшний день является методом выбора не только симптоматической гиперпролактинемии, но и пролактиномой гипофиза. При этом эффективность комплексной поэтапной терапии гиперпролактинемии составляет 79,7%. Показания к хирургическому лечению все более сужаются, так как количество рецидивов после операции остается достаточно высоким (43-45%) [2, 5, 8, 15]. К оперативному вмешательству



Рис. 6. Алгоритм менеджмента гиперпролактинемии с учетом репродуктивных планов пациентки

прибегают при апоплексии гипофиза, супра- и интраселлярных аденомах, вызывающих сдавление соседних органов [15].

Таким образом, гиперпролактинемия является не только причиной, но и одним из звеньев целого ряда патологических состояний, что требует адекватного обследования пациенток и своевременного принятия решения о назначении препаратов, обладающих дофаминергическим действием, особенно женщин, планирующих беременность (рис. 6).

Так, в периоде полового созревания у подростков при гиперпролактинемии и, как следствие, аменорее в результате уменьшения уровня эстрогенов снижается плотность костной ткани, что приводит к нарушениям формирования пика костной массы. При нормализации менструального цикла плотность костной ткани улучшается, однако так и не возвращается к норме. При этом, чем длительнее существует аменорея, тем больше вероятность безвозвратной потери пика костной массы.

В менопаузе же уровень ПРЛ снижается приблизительно на 50% в течение первых 18 мес; при этом на фоне заместительной гормональной терапии снижение менее выражено, хотя некоторые авторы указывают об отсутствии влияния гормонотерапии на показатель ПРЛ. Кроме того, по данным ряда авторов, повышение уровня ПРЛ в менопаузе коррелирует с риском развития рака молочной железы, что также требует соответствующей диагностики и коррекции этого показателя в период менопаузы [11, 15].

И в заключение хотелось бы остановиться на ключевых моментах менеджмента гиперпролактинемии:

– диагноз патологической ГП устанавливается только после исключения физиологических и медикаментозных причин;

– тактика ведения гиперпролактинемии зависит от наличия и размеров пролактиномы и репродуктивных планов пациентки;

– агонисты дофаминовых рецепторов высоко эффективны для лечения как микро- (менее 10 мм) и макро- (10 мм и более) пролактином, так и идиопатической ГП;

– наиболее эффективным и селективным дофаминергическим действием являются агонисты третьего поколения (каберголин);

– основываясь на данных доказательной медицины на сегодняшний день бромкриптин является препаратом первого выбора для лечения гиперпролактинемии у женщин, планирующих беременность;

– хирургическое лечение пролактиномы является, по современным представлениям, «шагом отчаяния» и применяется при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии [15].

## Литература

- Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology*. – 2006. – 65: 265-273.
- Bruea T., Delemerb B. The members of the French Society of Endocrinology (SFE) work group on the consensus on hyperprolactinemia. *Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus – French Society of Endocrinology. Ann d'Endocrinologie*. – 2007; 68: 58-64.
- Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. – *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011, Feb; 96 (2): 273-88.
- Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Современный менеджмент гиперпролактинемии // *Здоровье женщины*. – № 9 (45). – 2009. – С. 33-37.
- Пилязутдинов И.А., Пилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. – М.: МЕДпресс-информ., 2006. – 415 с.
- Flückiger E., Del Pozo E., von Werden K. Prolactin: physiology, clinical findings. – Berlin: Springer-Verlag. – 1982. – P. 224-249.
- Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management – 6th. ed.: Saunders Elsevier. – 2009. – P. 803-814.
- Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: МИА. – 2000. – 765 с.
- Кеттл В.М., Арки Р.А. Патология эндокринной системы. – С.-П.: Невский Диалект. – 2001. – 335 с.
- Russo J., Russo I.H. The progress in the management of the menopause / Ed.: B.G.Wren. – The Parthenon Publish. – 1996. – P. 184-193.
- Wren Barry G. Progress in the Management of the Menopause. Parthenon Publishing Group. – 1997. – P. 475.
- Falcone T., Hurd W.W. Clinical Reproductive Medicine and Surgery: Mosby Elsevier. – 2007. – P. 253-260.
- O'Connor V., Kovacs G. Obstetrics, Gynaecology and Women's health: Cambridge University Press. – 2003. – P. 156-163.
- Breckwoldt M. et al. A new treatment option for hyperprolactinaemic disorders / XI Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. – June 30, 1995. – Hamburg. – 24 s.
- Bieber E.J. et al. *Clinical Gynecology: Churchill Livingstone Elsevier*. – 2006. – P. 803-812.