

Т.Ф. Татарчук, д.м.н., профессор, О.А. Ефименко, к.м.н., Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, г. Київ

Гиперпролактинемия — симптом, синдром, диагноз

Продолжение, начало в № 3

Диагностика гиперпролактинемии

Показания для определения ПРЛ [37]:

1. Нарушение МЦ.
2. Постконтрацептивная аменорея.
3. Галакторея, в том числе и у женщин после менопаузы.
4. Бесплодие.
5. Половые нарушения, такие как сниженное либидо, диспареуния (часто связаны со снижением уровня эстрогенов).
6. Остеопороз в репродуктивном возрасте.
7. Первичная аменорея у молодых девушек.
8. Выявление опухолей гипофиза с помощью МРТ или КТ.
9. Симптомы повышения внутричерепного давления.
10. Нарушение полей зрения.

Некоторые исследователи к показаниям для определения концентрации ПРЛ относят также состояние после операции по поводу любого образования гипоталамо-гипофизарной области, замедление или остановку роста, связанную с низким уровнем соматотропина, которые также могут наблюдаться на фоне высоких показателей ПРЛ [26].

Диагноз гиперпролактинемии подтверждается при наличии показателей выше верхнего предела. Верхней границей нормального уровня ПРЛ принято считать 25 нг/мл или 500 мМЕ/л. Согласно Третьему международному стандарту ВОЗ IS 84/500 1 нг/мл (1 мкг/л) эквивалентен 21,2 мМЕ/л [1].

Перед сдачей анализа необходимо учитывать следующие рекомендации: избегать физических нагрузок и стресса, несколько дней воздерживаться от полового акта, и должно пройти не менее трех дней после влагалищного исследования. Некоторые исследователи полагают, что на уровень ПРЛ влияет даже стрессовый фактор, связанный с венопункцией. Поэтому при получении образца необходимо избегать чрезмерного стресса у пациента, связанного с пункцией вены. В случае если после однократного определения уровня ПРЛ возникают сомнения о достоверности результатов, для исключения эффектов, связанных с пульсирующей секрецией гормона, рекомендуется провести забор крови с 15-20-минутным интервалом.

Определение пролактинома и постановка диагноза базируется на проведении рентгенологического исследования для подтверждения аденомы и/или выполнении лабораторных исследований, свидетельствующих о наличии длительной гиперпролактинемии.

Для подтверждения опухолей гипоталамо-гипофизарной области применяются рентгенография КТ или МРТ черепа, турецкого седла (рис. 3). В последние годы МРТ получила широкое распространение в выявлении опухолевых заболеваний гипофиза и считается методом первого выбора для диагностики этой патологии. Разделение опухолей гипофиза на микроаденомы (до 10 мм в диаметре) и макроаденомы (более 10 мм в диаметре) имеет важное значение в выборе тактики ведения больных с повышенным уровнем ПРЛ.

Вопрос о диагностически значимых уровнях ПРЛ длительное время обсуждается учеными (табл.). Принято считать,

что для лекарственно индуцированной гиперпролактинемии характерны показатели ПРЛ в пределах 25-100 нг/мл, но такие препараты, как метоклопрамид, рисперидон и фенотиазины, могут повышать уровень ПРЛ выше 200 нг/мл при отсутствии аденомы.

В большинстве случаев размеры пролактиномы прямо пропорциональны уровню ПРЛ. В последнем консенсусе были пересмотрены диагностически значимые уровни ПРЛ. Предыдущий консенсус рассматривал в качестве вероятного признака пролактиномы уровень ПРЛ, в 5 раз превышающий нормальные показатели (150 нг/мл или 3000 мМЕ/л). В последнем руководстве рекомендуется использовать в качестве диагностического критерия пролактиномы базальный уровень ПРЛ свыше 250 нг/мл. Изменены и диагностические критерии макропролактиномы. Вместо 250 нг/мл (5000 мМЕ/л) диагностическим критерием наличия макропролактиномы назван уровень ПРЛ более 500 нг/мл. Однако не во всех случаях размеры опухоли прямо пропорциональны уровню ПРЛ. Иногда даже при минимально повышенной концентрации ПРЛ выявляются как пролактиномы, так и опухоли, не секретирующие ПРЛ. С другой стороны, даже микроаденомы могут вызывать существенное увеличение уровня ПРЛ [3]. Транзиторное повышение его концентрации в крови нехарактерно для пролактиномы. При опухоли гипофиза и некоторых других опухолях гипоталамуса ночное повышение содержания ПРЛ отсутствует или слабо выражено [36].

Известно, что кроме пролактиномой нередко встречаются и другие опухоли гипофиза, которые не обладают гормональной активностью и не секретируют ПРЛ —

менингиома, краниофарингиома и др. В таких случаях при наличии макроаденомы (более чем 10 мм в диаметре) повышенные уровни ПРЛ (до 100-150 нг/мл и даже до 200 нг/мл или 2000-4000 мМЕ/л) могут быть обусловлены сжатием ножки гипофиза и нарушением механизмов обратной регуляции функции клеток, секретирующих ПРЛ [2].

Несовершенство методов определения ПРЛ является причиной технических сложностей, возникающих при установлении его уровня. В результате методических артефактов полученные результаты могут быть как существенно завышенными, так и заниженными. Завышенные показатели ПРЛ наблюдаются при наличии макропролактинемии. Диагностика макропролактинемии затруднена. Существующие коммерческие наборы для определения ПРЛ не обладают достаточной специфичностью и дают перекрестную чувствительность к макропролактину, которая отличается у разных производителей, что создает серьезные затруднения при интерпретации результатов [38]. Поэтому в случаях, когда разные лаборатории получают различные значения ПРЛ, должно возникнуть подозрение, что причиной таких разногласий может быть макропролактин.

Длительное время обсуждается вопрос о показаниях к определению макропролактина. Консенсусы предыдущих лет рассматривали в качестве показаний для определения макропролактина умеренное повышение уровня ПРЛ (25-150 мкг/л; 500-3000 мМЕ/л) на фоне невыраженной симптоматики или двукратное превышение верхней границы нормы ПРЛ [2]. Ретроспективные исследования показали, что при гиперпролактинемии в 40% случаев



Т.Ф. Татарчук



О.А. Ефименко

выявляется макропролактинемия. При наличии макропролактинемии нередко наблюдается симптоматика гиперпролактинемии: так, галакторея выявлена в 20% случаев, олигоаменорея — в 45% случаев, гипофизарные аденомы — в 20% случаев. Поскольку только клинически невозможно отличить гиперпролактинемии от макропролактинемии, во избежание ненужных обследований и бесполезного лечения гиперпролактинемии рекомендовано определение макропролактина у пациенток с гиперпролактинемией при отсутствии симптоматики [3].

Для установления уровня макропролактина используются следующие методики:

- гель-фильтрационная хроматография, обладающая высокой специфичностью, но являющаяся трудоемким и дорогостоящим методом исследования;
- ультрафильтрация;
- иммунопреципитация с полиэтиленгликолем, признанная доступным методом диагностики гиперпролактинемии [4].

Следующая погрешность лабораторной диагностики может быть связана с использованием двухстадийных иммунометрических технологий. При этом высокие концентрации ПРЛ связывают как антитела захвата, так и сигнальные антитела, из-за чего затрудняется выявление ПРЛ и получаются заниженные показатели. Такой феномен известен как эффект высоких концентраций (high-dose hook effect). В связи с этим у пациентов с макропролактинемией и концентрацией ПРЛ >1000 нг/мл (>180 000 мМЕ/л) могут обнаруживаться ложно низкие уровни ПРЛ (например, 30-120 нг/мл или 600-2400 мМЕ/л). Для того чтобы избежать подобных ошибок у пациентов с пролактинемией, диагностики используют постановку проб с серологическим разбавлением 1:100. Исключение эффекта высоких концентраций показано пациентам с диагностированной гипофизарной макроаденомой и нормальными или слегка повышенными уровнями ПРЛ. Исследование проводится для дифференциальной диагностики пролактиномы и гормонально неактивной аденомы. При наличии большой пролактиномы получают повышение уровня ПРЛ, а при гормонально неактивной аденоме — снижение [3].

Программа обследования женщин с патологией репродуктивной системы, сопровождающейся гиперпролактинемией:

1. Общий анализ крови и мочи.
2. Биохимическое исследование крови: уровень холестерина, триглицеридов, липопротеинов, глюкозы, печеночные пробы.

Продолжение на стр. 24.

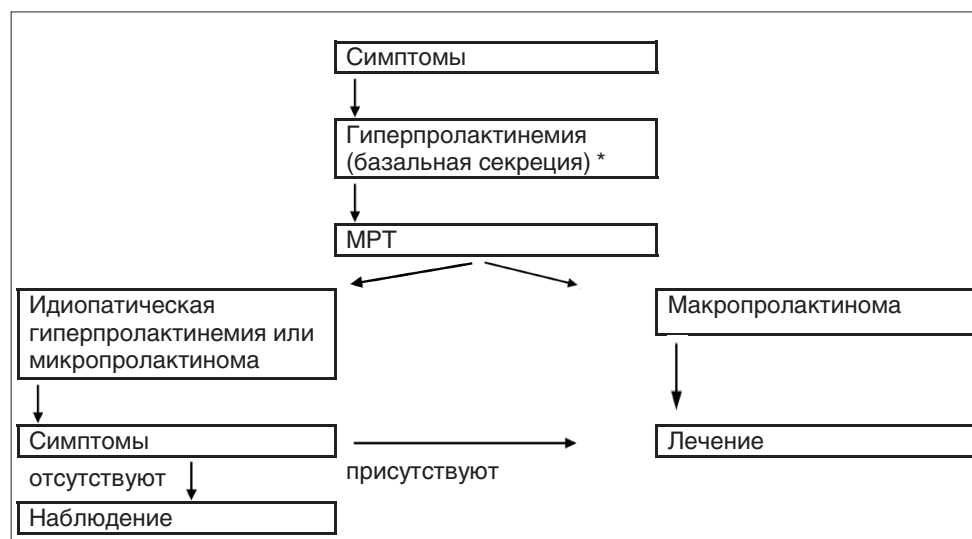


Рис. 3. Алгоритм диагностики пролактином [1]

* После исключения гиперпролактинемии, связанной с приемом лекарственных препаратов, и других ее форм

Таблица. Спектр состояний в зависимости от уровня ПРЛ	
Состояние	Уровень ПРЛ
Макропролактинемы	>500 нг/мл
Микропролактинемы	>250 нг/мл
Беременность и кормящие матери	200-320 нг/мл
Гормонально неактивная макроаденома	до 200 нг/мл
Лекарственная гиперпролактинемия	25-200 нг/мл
Макропролактин	более 25 нг/мл*
Функциональная гиперпролактинемия	25-80 нг/мл
Норма	5-25 нг/мл
Гипопрлактинемия	ниже 5 нг/мл

* При отсутствии симптоматики

Т.Ф. Татарчук, д.м.н., О.А. Ефименко, к.м.н., отделение эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, г. Киев

Гиперпролактинемия — симптом, синдром, диагноз

Продолжение. Начало на стр. 23.

3. Определение содержания ПРЛ в крови с соблюдением правил.

4. Выявление молекулярной гетерогенности ПРЛ — по показаниям.

5. Определение содержания в крови свободного тироксина и ТТГ. Остальные гормоны щитовидной железы исследуют при наличии показаний.

6. Измерение базальной температуры в течение 2-3 мес.

7. Определение ЛГ, ФСГ, эстрадиола (5-7-й день МЦ), прогестерона (5-7-й и 20-23-й дни МЦ), общего тестостерона, ДЭА-С, 17-оксипрогестерона, кортизола, С-пептида.

8. УЗИ органов малого таза.

9. УЗИ щитовидной железы, надпочечников (по показаниям).

10. Гинекологическое обследование.

11. КТ и МРТ турецкого седла.

12. Нейроофтальмологическое исследование: определение полей и остроты зрения, офтальмоскопия, исследование глазного дна — по показаниям.

13. Обследование легких, печени, желудочно-кишечного тракта, почек для исключения вторичной гиперпролактинемии — по показаниям.

14. Кариотипирование и определение полового хроматина — по показаниям.

Лечение гиперпролактинемии

Наличие гиперпролактинемии далеко не во всех случаях служит показанием для проведения терапии. Прежде всего необходимо исключить физиологическую гиперпролактинемия, связанную с половым актом, гинекологическим осмотром, физическими нагрузками, лактацией, беременностью, сном, стрессом. При физиологической гиперпролактинемии лечение не показано. К решению вопроса о целесообразности лечения следует подходить индивидуально, особенно в случаях гиперпролактинемии, связанной с приемом лекарственных препаратов, почечной недостаточностью, гипофункцией щитовидной железы.

При всех формах гиперпролактинемии основным методом лечения является медикаментозный. Терапия при гиперпролактинемии должна быть направлена на снижение содержания биологически активного ПРЛ до нормальных значений, на восстановление менструальной функции, овуляторных циклов, фертильности, а также уменьшение размеров пролактиномы.

Спонтанная нормализация уровня ПРЛ при идиопатической гиперпролактинемии наблюдается в 30% случаев. Менее чем в 10% случаев идиопатической гиперпролактинемии удается выявить микроаденому. При наличии пролактиномы приоритет отдают медикаментозной терапии перед хирургическим, лучевым и комбинированным методами лечения (рис. 4).

При решении вопроса о целесообразности терапии пролактиномы необходимо исходить из того, что примерно 90% пролактином не увеличиваются в размерах в течение 4-6 лет наблюдения. Бессимптомные микропролактиномы можно наблюдать без терапии агонистами ДА. Лечение пролактинсекретирующих микроаденом показано при наличии симптоматики (бесплодие, галакторея, длительно существующий гипогонадизм, нарушения пубертата, нарушения МЦ, аменорея и др.). Терапия назначается для снижения уровня ПРЛ, уменьшения размера

опухоли, восстановления функции репродуктивной системы. При лечении пролактинсекретирующих микроаденом и макроаденом препаратом первого выбора является каберголин, поскольку на сегодняшний день показана его наиболее высокая эффективность в снижении уровня ПРЛ и более высокая скорость уменьшения размеров опухоли гипофиза.

При наличии гормонально неактивной аденомы агониста ДА позволяет понизить уровни ПРЛ и уменьшить симптоматику при сдавлении ножки гипофиза, однако использование агонистов ДА в этом случае не является радикальным методом лечения.

Терапия агонистами ДА в качестве основного лечения не проводится у больных с почечной недостаточностью, гипотиреозом, опухолями гипофиза или опухолями, расположенными в области турецкого седла, при наличии симптоматики.

Согласно современным рекомендациям пациенты с пролактиномами на фоне проведения терапии агонистами ДА подлежат следующему наблюдению [3]:

1. Для контроля эффективности проводимой терапии рекомендуется через месяц после начала приема препарата проводить периодическое измерение уровня ПРЛ. Это даст возможность подобрать оптимальную дозу препарата и добиться снижения уровня ПРЛ до нормальных показателей и соответственно избежать гипогонадизма.

2. Проведение повторной МРТ через год. Исключением являются больные с макропролактиномами в случае, когда наблюдается повышение уровня ПРЛ на фоне дофаминергической терапии, а также при появлении новых симптомов, например галактореи, нарушения зрения, головных болей, или при других гормональных нарушениях. В этих ситуациях повторную МРТ проводят через 3 месяца.

3. Проверка полей зрения у больных с макроаденомами в связи с риском поражения перекреста зрительных нервов

один раз в месяц или при появлении клинических симптомов.

4. Диагностика и наблюдение за сопутствующими заболеваниями (гормонально обусловленным остеопорозом, длительной галактореей на фоне нормальных уровней ПРЛ) и резервом гипофизарных тропных гомонов.

При назначении дофаминергической терапии женщину необходимо предупредить, что восстановление овуляции и фертильности может произойти даже в первый месяц лечения. В случае если беременность нежелательна, необходимо рекомендовать использование негормональных методов контрацепции.

Пациенткам с пролактиномами, у которых после 2 лет терапии удалось добиться снижения уровня ПРЛ до нормальных значений на фоне постепенного снижения или прекращения приема агонистов ДА, последующее наблюдение включает:

- измерение серологических уровней ПРЛ каждые 3 месяца в течение первого года наблюдения, а затем ежегодно;

- проведение МРТ при увеличении уровня ПРЛ выше нормальных показателей.

Ведение больных, принимающих лекарственные препараты

Гиперпролактинемия неопухолевого генеза чаще всего связана с приемом лекарственных препаратов. При лекарственной гиперпролактинемии уровни ПРЛ обычно постепенно увеличиваются. После отмены препаратов для снижения его уровня обычно достаточно трех дней. Кроме повышения концентрации ПРЛ, может наблюдаться нарушение МЦ, галакторея, снижение костной массы. Для подтверждения лекарственной гиперпролактинемии предлагается заменить или прекратить прием лекарственных препаратов на 3 дня с последующим измерением уровня ПРЛ в сыворотке крови. В случае если невозможно прекратить прием или произвести замену препарата, а также если возникновение гиперпролактинемии не связано с началом приема лекарственных средств, рекомендуется

выполнить МРТ для дифференциальной диагностики между лекарственно индуцированной гиперпролактинемией и пролактиномой. При подтверждении лекарственной гиперпролактинемии возможно не проводить коррекцию уровня ПРЛ.

В клинической практике могут возникнуть ситуации, когда прием лекарственного средства, вызвавшего гиперпролактинемия, не может быть прекращен или невозможна его замена, а у пациентки — симптомы гипогонадизма или снижения массы костной ткани. Тогда необходимо исходить из того, что на сегодняшний день некоторыми исследователями [29-31] поставлена под сомнение роль эстрогенов как причины гиперпролактинемии, хотя не исключено, что в некоторых случаях они способны вызвать небольшое повышение содержания ПРЛ, не требующее лечения. Таким образом, у больных, длительно наблюдающихся по поводу гипогонадизма или снижения костной массы, связанных с медикаментозной гиперпролактинемией, рекомендуется использование препаратов заместительной гормональной терапии.

Ведение женщин в перименопаузе

Женщинам в пременопаузальном периоде с микроаденомами и наличием признаков гипогонадизма, которые не планируют беременность, с целью профилактики осложнений, вызванных гипопострогенемией, нужно рекомендовать прием комбинированных гормональных препаратов вместе с терапией агонистами ДА. При отсутствии признаков гипогонадизма и наличии микроаденомы можно назначать только агонисты ДА. Нет убедительных данных об увеличении размера опухоли под действием эстрогенов. Наблюдения показали, что у пациенток с микроаденомой на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов или эстроген-гестагенных препаратов заместительной гормональной терапии в течение двух лет увеличения размера опухоли не наблюдалось [3].

Нередко с наступлением менопаузы исчезает и гиперпролактинемия. Как правило, лечение микропролактиномой может быть прекращено после начала менопаузы. В любом случае, даже если уровни ПРЛ остаются повышенными, их коррекция не влияет на периферические физиологические инволютивные изменения. Нет убедительных данных о том, что гиперпролактинемия может оказать вредное воздействие на организм. Это заболевание не служит противопоказанием для гормональной заместительной терапии, и следовательно, нет потребности систематически продолжать дофаминергическую терапию. Такие женщины должны находиться под наблюдением для выявления возможных признаков увеличения аденомы [2].

Ведение женщин, принимающих оральные контрацептивы

В литературе накоплен сравнительно небольшой материал по вопросу влияния оральных контрацептивов на уровень ПРЛ [47, 48]. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что применение гормональных контрацептивов не вызывает прогрессирования гиперпролактинемии, увеличения концентрации ПРЛ или изменений при МРТ-исследовании. Влияние только гестагенных препаратов на уровень ПРЛ до настоящего времени не исследовано. Через 3 месяца после назначения эстроген-гестагенных препаратов необходимо провести определение уровня ПРЛ. Кроме этого, некоторые исследователи рекомендуют выполнение МРТ в течение первого года для исключения роста микропролактиномы [2].

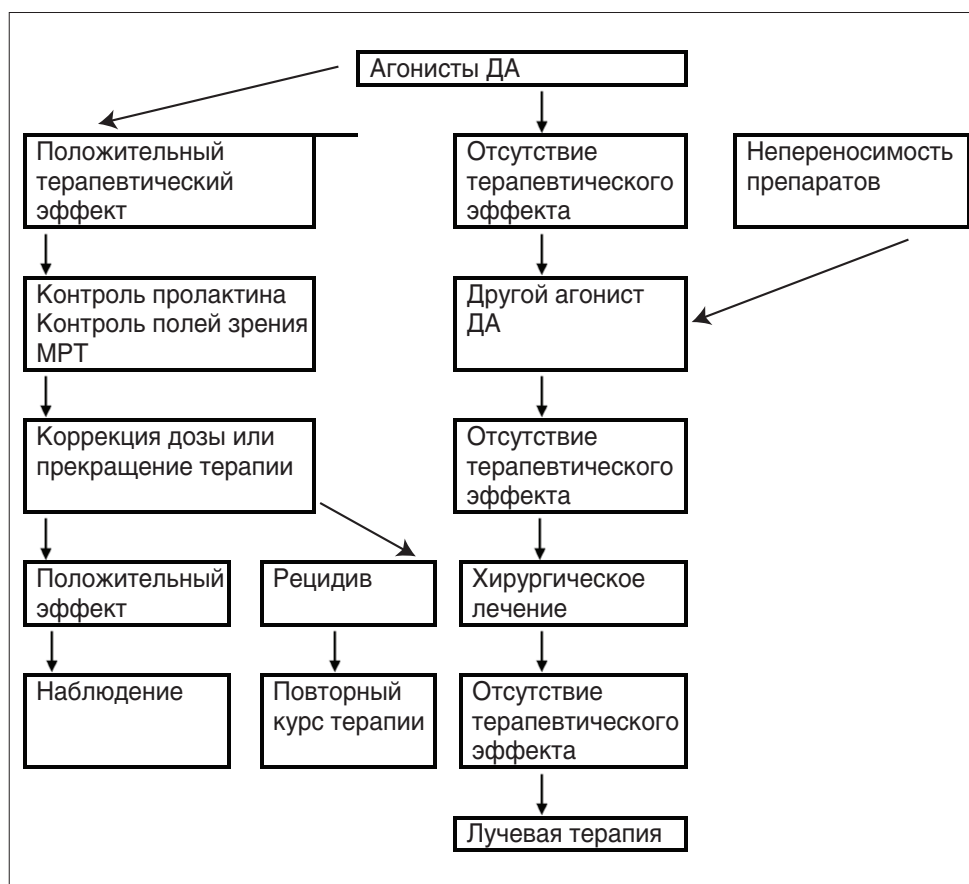


Рис. 4. Алгоритм лечения пролактиномы [1]

