

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

## Гиперпролактинемия — симптом, синдром, диагноз

**Необходимость выработать тактику согласованных действий врачей различных специальностей при повышенном уровне пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови, так называемом синдроме гиперпролактинемии, обусловлена широкой распространенностью этой патологии, которая по данным различных авторов встречается с частотой от 6 до 50 случаев на 100 тыс. населения.**

На сегодняшний день в литературе можно встретить неоднозначный подход к интерпретации термина «гиперпролактинемия», нормальных и патологических показателей ПРЛ, правил постановки диагноза, показаний к проведению терапии и т.д. Одна из причин таких разногласий связана с тем, что больными с гиперпролактинемией занимаются врачи разных специальностей — эндокринологи, гинекологи, нейрохирурги, которые, соответственно, имеют различные взгляды на проблему и свой подход к ведению таких пациентов. Другая причина — в несовершенстве коммерческих наборов для определения уровня ПРЛ.

Первые согласованные для клинической практики Рекомендации по диагностике и управлению ПРЛ [1] были предложены на 9-м Международном конгрессе по гипофизу (Ninth International Pituitary Congress) в 2005 г., который проходил в г. Сан-Диего (США). В последующем эти рекомендации были дополнены и изменены консенсусом Французского общества эндокринологов [2] и практическим клиническим руководством по диагностике и лечению гиперпролактинемии, подготовленным Международным обществом эндокринологов в 2011 г. [3].

Хотя указанные нормативные документы не ответили на целый ряд вопросов, с которыми сталкиваются специалисты, в этой работе проблема гиперпролактинемии рассматривается с позиций врача акушера-гинеколога, учитывая рекомендации вышеупомянутых консенсусов, а также основываясь на личном опыте.

Напомним, что ПРЛ — это гормон, секретируемый передней долей гипофиза. Он представляет собой полипептидный гормон, состоящий из 199 аминокислот и имеющий молекулярную массу 23,5 кДа. Последовательность аминокислот схожа с таковой у плацентарного лактогена и гормона роста, что длительное время создавало трудности при идентификации ПРЛ. Период полураспада ПРЛ в крови составляет 20-30 мин [4-6].

ПРЛ предписывают около 300 биологических функций. Основная его биологическая роль связана с регуляцией процессов репродукции: ростом грудных желез, регуляцией лактации, поддержанием функции желтого тела, стимуляцией ангиогенеза. Кроме того, ПРЛ принимает участие в регуляции поведения, большинства обменных процессов в организме, функции иммунной системы, деятельности других жизненно важных систем [7-10].

ПРЛ является уникальным гормоном прежде всего потому, что в отличие от других гормонов гипофиза он спонтанно секретируется в больших количествах. ПРЛ синтезируется не только лактотрофами (клетками гипофиза), но и клетками мозга и другими тканями и может выполнять как функции гормона, так и нейропептида [10]. Его секреция не связана с действием релизинг-гормона, и все попытки его обнаружения не увенчались успехом. Содержание этого гормона в организме регулируется за счет ингибирующего воздействия гипоталамуса. Следующей отличительной особенностью ПРЛ является отсутствие эндокринного органа-мишени, на который он действует. Конечной точкой его приложения не являются эндокринные органы, а следовательно, отсутствует классическая гормонально опосредованная система обратной связи, характерная для других гипофизарных гормонов. ПРЛ самостоятельно регулирует свою секрецию путем прямого воздействия на клетки гипоталамуса. ПРЛ так же, как и соматотропный гормон, воздействует на множество типов клеток в организме, однако спектр биологических функций ПРЛ значительно шире.

Одним из основных пролактинингибирующих факторов является дофамин (ДА). Полагают, что основным местом синтеза ДА в гипоталамусе является аркуатное ядро. По аксонам ДА попадает к нервным окончаниям в срединном возвышении, а оттуда транспортируется в портальную систему и достигает передней доли гипофиза (гипоталамуса), где расположены лактотрофы. Это так называемая «короткая петля» механизма обратной связи.

Ингибирующие нейромедиаторы, такие как серотонин и норадреналин, увеличивают секрецию ПРЛ

посредством уменьшения активности тубероинфундибулярной дофаминергической системы (Tuberoinfundibular DopAminergic, TIDA). Важную роль в стрессовой секреции ПРЛ играет адренергическая модуляция, связанная с воздействием норадреналина и адреналина на  $\beta$ -рецепторы. Ацетилхолин, наоборот, вызывает уменьшение серологических концентраций ПРЛ посредством стимуляции TIDA.

Есть основания полагать, что нейротензин и  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) также принимают участие в регуляции содержания ПРЛ. Кроме того, ПРЛ совместно с ВИП, галанином и эндотелином может регулировать функцию лактотрофов посредством аутокринных и паракринных механизмов.

Следует отметить, что самыми важными физиологическими стимулами выработки ПРЛ являются кормление грудью и стресс, а также повышенные уровни овариальных стероидов, прежде всего эстрогенов. К подавляющим его секрецию факторам относят ДА, серотонин, норадреналин, эндогенные опиоиды, галанин.

Эстрогены ингибируют активность всех трех групп гипоталамических нейроэндокринных дофаминергических нейронов в гипоталамусе. Кроме того, они стимулируют рост и дифференцировку лактотрофов, усиливают экспрессию гена ПРЛ, синтез, хранение и секрецию ПРЛ как путем прямого воздействия на ген, ответственный за синтез ПРЛ, так и, вероятно, вследствие уменьшения количества рецепторов к ДА на лактотрофах и блокируя секрецию ДА [11-12].

ГАМК частично контролирует активность пролактинингибирующих факторов без участия дофаминергической системы. Кроме того, следует отметить, что активность ГАМК-эргических нейронов контролируется половыми стероидами. На секрецию ПРЛ также оказывают влияние метаболитические субстраты. Установлено, что гипогликемия и аргинин стимулируют секрецию ПРЛ. К стимуляторам секреции ПРЛ относят также инсулин, который усиливает выработку как гипофизарного, так и негипофизарного (децидуального) ПРЛ.

Глюкокортикоиды оказывают ингибирующее влияние на секрецию ПРЛ. Низкий уровень тироксина и трийодтиронина увеличивают ТТГ-обусловленную секрецию ПРЛ, тогда как высокие их уровни ингибируют накопление матричной РНК и секрецию ПРЛ [12].

Достаточно противоречива информация 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 (ДЭА) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С). Однако активировать секрецию ПРЛ может тестостерон посредством его эстрогеновых метаболитов. Другие исследователи полагают, что повышенные уровни ДЭА и ДЭА-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 ученые выделили рецепторы к ПРЛ в сетчатой зоне надпочечников [13-16].

Выявлено, что секреция ПРЛ имеет выраженный циркадный ритм на протяжении суток и появляется он уже в пубертатном периоде. Амплитуды высвобождения ПРЛ повторяются каждые 95 мин. Уровень ПРЛ достигает пиковых значений в ночное время, уже через 60-90 мин после засыпания. После пробуждения концентрация ПРЛ в плазме резко уменьшается и в течение нескольких часов достигает показателей базального уровня. Минимальные концентрации ПРЛ в крови наблюдаются в период от 9-10 ч и примерно до полудня (рис. 1). Период полураспада ПРЛ в крови составляет 20-30 мин. При опухолевых процессах суточный ритм секреции гормона исчезает. При некоторых заболеваниях эндокринной системы обнаруживается запоздалый ночной подъем уровня ПРЛ, либо он вообще может отсутствовать.



О.А. Ефименко

Всплески секреции более выражены в период овуляции, в лютеиновой фазе менструального цикла (МЦ). Полагают, что они связаны с секреторными импульсами гонадолиберина. В период беременности и у кормящей матери отмечается значительное повышение концентрации ПРЛ в крови — до 200-320 нг/мл.

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что биологические эффекты ПРЛ заключаются в следующем.

1. Этот гормон участвует в процессах созревания фолликула и овуляции.

2. ПРЛ поддерживает функцию желтого тела. Было показано, что более высокие уровни ПРЛ (в пределах нормы) в лютеиновую фазу коррелируют с более высоким уровнем прогестерона и наоборот [18]. При гипопролактинемии (уровень ПРЛ ниже 136 мМЕ/мл или 5 нг/мл) может наблюдаться прогестероновая недостаточность. Однако она отмечена и при гиперпролактинемии, и в этом случае возникновение прогестероновой недостаточности может быть связано с изменениями процессов метаболизма холестерина и недостаточностью ферментов, участвующих в синтезе прогестерона [16].

3. Принимает участие в регуляции объема и состава амниотической жидкости. Полагают, что в регуляции процессов эмбриогенеза принимает участие ПРЛ, синтезированный фетоплацентарным комплексом.

4. Стимулирует развитие секреторного аппарата грудной железы в период беременности. В этом процессе принимают участие также кортизол, плацентарный лактоген, эстрогены и прогестерон. При беременности высокие уровни прогестерона и эстрогенов блокируют действие ПРЛ на клетки-мишени грудных желез, вследствие чего лактация не происходит. Резкое снижение уровней эстрогенов и прогестерона в послеродовом периоде приводит к разблокированию эффектов этих гормонов на клетки-мишени грудной железы, увеличения количества рецепторов ПРЛ в железистой ткани и соответственно — к активации лактогенеза и лактации. Стимуляция лактогенеза сопровождается увеличением синтеза белков молока (казеина и  $\alpha$ -лактальбумина), а также жиров. В процессе регуляции лактогенеза помимо ПРЛ также принимают участие плацентарный лактоген, инсулин и кортизол.

5. ПРЛ нередко называют «гормоном материнства», поскольку он оказывает влияние на поведение и стимулирует родительские реакции, материнский инстинкт и т.д.

6. ПРЛ является регулятором половой функции у мужчин, необходим для нормальной функции яичек и развития добавочных половых желез, действует синергически с тестостероном и лютеинизирующим гормоном (ЛГ).

7. Регулирует секрецию инсулина. Гипопролактинемия сопровождается снижением секреции инсулина и возникновением метаболического синдрома [17-19].

8. Принимает участие в регуляции секреции надпочечниковых андрогенов и их метаболизме.

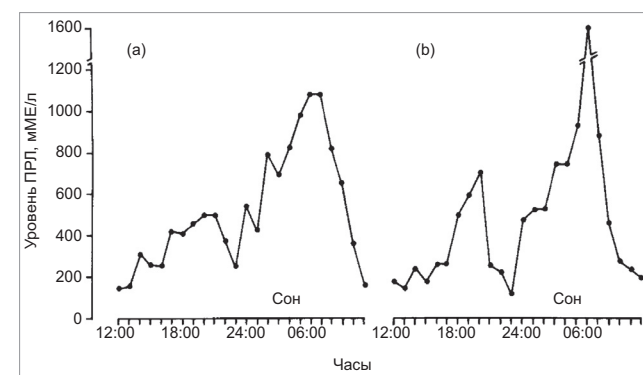


Рис. 1. Динамика изменения уровня ПРЛ в течение суток при нормальном МЦ: а) фолликулярная фаза цикла; б) лютеиновая фаза цикла [17]

### Формы пролактина

В клинической практике нередко приходится сталкиваться с несоответствием клинических и лабораторных данных по определению ПРЛ. Например, при высоких его концентрациях отсутствует лакторея, и наоборот, при нормальном уровне ПРЛ наблюдаются выделения из соска. Причин такого несоответствия несколько. Это может быть связано как с повышенной чувствительностью рецепторов ПРЛ, так и с аномалиями самого гормона.

ПРЛ существует в различных изоформах, которые отличаются по молекулярной массе. Около 80-90% ПРЛ в крови представлено мономерной формой с молекулярной массой 23,5 кДа, которая обладает высокой активностью. Существует также димерная и тримерная формы с молекулярной массой 40-60 кДа, или так называемый big ПРЛ (большой пролактин). Содержание его может варьировать от 10 до 30%. Его активность значительно ниже, чем мономерного ПРЛ. Считается, что большой ПРЛ может конвертироваться в биологически активную, мономерную форму [20].

Макропролактин, или big-big ПРЛ, имеет молекулярную массу около 100 кДа, его структура изменчива, и в большинстве случаев он связан антипролактиновыми иммуноглобулинами класса G (рис. 2). В комплексе с иммуноглобулином молекулярная масса составляет около 150 кДа. Относительное содержание его в норме колеблется от 0 до 10%, однако в некоторых случаях его концентрация может достигать 80%. Макропролактин обладает низким аффинитетом к рецепторам ПРЛ и низкой биологической активностью. Этим можно объяснить отсутствие клинических проявлений при гиперпролактинемии с повышенным уровнем макропролактина (макропролактинемия). В связи с большими размерами молекулы макропролактина затруднено его прохождение через сосудистую стенку, а следовательно, снижен клиренс на уровне почечных клубочков, что способствует его накоплению в организме. До настоящего времени причина макропролактинемии окончательно не установлена. Среди возможных причин называют аутоиммунный процесс, сопровождающийся образованием неспецифических иммуноглобулинов G, которые связывают ПРЛ. Образовавшийся комплекс накапливается в организме. Недавние исследования показали, что антипролактиновые антитела сохраняют стабильность в течение 5 нед и, как полагают, макропролактинемия следует относить к хроническим заболеваниям [22]. После того как в опухолевых экстрактах пролактином (опухолей гипофиза) был выявлен макропролактин, появились основания полагать, что макропролактин может иметь опухолевое происхождение [23]. Существуют и другие гипотезы о происхождении макропролактина.

Исследования последних лет с использованием гель-фильтрационной хроматографии показали, что около 20-45% случаев гиперпролактинемии связано с макропролактином [24].

Под термином «макропролактинемия» следует понимать преобладание циркулирующего ПРЛ, состоящего из big и big-big ПРЛ. Клинически макропролактинемия имеет различные проявления. У некоторых больных она протекает бессимптомно и для наступления беременности не требуется терапия. По данным разных авторов бессимптомное течение макропролактинемии встречается у 46-61%. У других женщин может наблюдаться олигоменорея, галакторея.

Кроме того, выявлены и другие формы ПРЛ, роль которых на сегодня до конца не известна и активно исследуется. Например, изоформа ПРЛ с молекулярной массой 16 кДа образуется в грудной железе, однако обнаружена в печени и ткани мозга. Эта изоформа имеет высокую аффинность к рецепторам почек, в 30 раз превышающую аффинность ПРЛ с молекулярной массой 23,5 кДа. Доказано, что ПРЛ с массой 16 кДа имеет большую аффинность и специфичность связывающего

фрагмента к эпителиальным клеткам капилляров и таким образом оказывает подавляющее действие на ангиогенез [25]. Следовательно, обычный ПРЛ с молекулярной массой 23,5 кДа, продуцирующийся в грудной железе, способствует пролиферации, а ПРЛ с молекулярной массой 16 кДа участвует в подавлении ангиогенеза.

Иммунокомпетентные клетки тимуса, селезенки и периферические лимфоциты тоже способны секретировать ПРЛ, похожий на гипофизарный, а также его изоформу с молекулярной массой 22 кДа. Однако регуляция секреции этого ПРЛ осуществляется не посредством классических D<sub>2</sub>-рецепторов, а рецепторов D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>. Предполагается, что лимфоцитарный ПРЛ участвует в регуляции иммунного ответа.

Кроме того, существуют еще несколько форм ПРЛ со слабой биологической активностью, которые, как полагают, регулируют секрецию обычного ПРЛ с массой 23,5 кДа. Это, прежде всего, гликозилированная форма ПРЛ с молекулярной массой 25 кДа, которая составляет 15-25% от всего ПРЛ. Биологическая активность его в четыре раза ниже, чем у нормального ПРЛ, он оказывает влияние на секрецию и клиренс ПРЛ. Фосфорилированная форма ПРЛ принимает участие в аутокринной регуляции секреции ПРЛ путем подавления секреции нефосфорилированного ПРЛ клетками гипофиза. Таким образом гликозилированная и фосфорилированная формы ПРЛ влияют на секрецию и клиренс активного ПРЛ. Как полагают, преобладание той или иной фракции гормона при сходном уровне общего иммунореактивного ПРЛ объясняет несоответствие уровня ПРЛ клиническим проявлениям у больных с галактореей и нарушениями МЦ [12]. В гипофизе и сыворотке крови выявлена еще слайсинговая форма ПРЛ с молекулярной массой 21 кДа. Биологическая роль этой формы еще не изучена.

### Клинические проявления синдрома гиперпролактинемии

Под термином «гиперпролактинемия» понимают повышенное содержание ПРЛ в крови. В связи с тем что в литературе можно встретить различные мнения относительно диагностических критериев гиперпролактинемии, рекомендуется пользоваться критериями, предложенными в Руководстве по гиперпролактинемии Международного общества эндокринологов от 2011 г. [3].

Синдром гиперпролактинемии включает:

- гиперпролактинемия, выявленную по результатам лабораторных исследований;
- нарушение МЦ;
- бесплодие;
- галакторею;
- снижение либидо.

Для обозначения данного синдрома в литературе иногда используют другие названия: гиперпролактинемический гипогонадизм или синдром персистирующей галактореи-аменореи.

В литературе описано три синдрома, для которых характерна галакторея и аменорея. Синдром Киари-Фроммеля – аменорея, галакторея (выделение из грудных желез) и атрофия половых органов, возникшие после родов. Ранее считалось, что возникновение заболевания связано с функциональными нарушениями в гипоталамо-гипофизарной системе, возникающими в связи с беременностью, родами или длительным кормлением грудью.

Однако Арагонс и Дель Кастильо описали случаи галактореи-аменореи у нерожавших женщин. Дальнейшие наблюдения показали, что галакторея-аменорея может наблюдаться после перенесенного стресса или длительного применения лекарственных веществ: гормональных препаратов, резерпина, аминазина и др. Кроме того, была установлена связь этого заболевания с ревматизмом.

Форбс и Олбрайт описали синдром, для которого характерно сочетание аменореи, галактореи и гиперпролактинемии при сниженном уровне гонадотропинов. Эта форма наблюдается при опухолях переднего гипофиза и часто сопровождается ожирением и гирсутизмом на фоне отсутствия акромегалии.

Поскольку ПРЛ играет важную роль в регуляции репродуктивной сферы женщины, то повышение его уровня вызывает прежде всего целый ряд нарушений репродуктивной функции. Повышение его уровня в крови сопровождается различными изменениями гипоталамо-гипофизарной системы, проявляющимися нарушением прямых и обратных связей в регуляции секреции гормонов. Установлено, что при гиперпролактинемии наблюдается ингибирование пульсирующей секреции гонадотропных релизинг-гормонов. Такие изменения приводят к снижению частоты импульсов

ЛГ, а также блокированию рецепторов к этому гормону в яичниках. Кроме того, наблюдается ингибирование зависимой от фолликулостимулирующего гормона овариальной ароматазы, что способствует снижению продукции эстрогенов, а также имеет место и ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулы. ПРЛ может быть дополнительным фактором, регулирующим секрецию надпочечниковых андрогенов, поскольку у 40% больных с гиперпролактинемией имеется нарушение секреции и метаболизма андрогенов – повышение уровней ДАЭ и ДАЭ-С, что приводит к клиническим проявлениям гиперандрогении (гирсутизму и акне) [16].

Чаще всего при гиперпролактинемии наблюдаются нарушения овариального и МЦ, галакторея, сексуальные расстройства, невынашивание беременности в ранних сроках, бесплодие.

### Наиболее частые клинические проявления гиперпролактинемии:

- нарушения МЦ: укорочение лютеиновой фазы, ановуляторные циклы, опсоменорея, олигоменорея, аменорея;
- бесплодие;
- недостаточность лютеиновой фазы;
- гипоплазия матки;
- галакторея;
- дисгормональные заболевания грудных желез, масталгия и мастодиния;
- предменструальный синдром;
- ожирение;
- гирсутизм;
- остеопения и остеопороз [41].

Отдельно следует остановиться на таком проявлении гиперпролактинемии, как **галакторея**. Галактореей следует называть патологическое выделение молока, тогда как лакторея – это его естественное выделение во время нормальной лактации [26]. Галакторея является характерным клиническим признаком гиперпролактинемии и диагностируется у 77% больных с повышенным уровнем ПРЛ [27]. Появление галактореи может быть первым признаком будущего заболевания. У 18% больных галакторея появляется за несколько лет до нарушения МЦ, у 56% – одновременно с нарушением цикла и только у 26% пациенток – спустя несколько лет после нарушения МЦ.

Различают три степени галактореи:

- I степень – выделение молозива из сосков каплями при пальпации;
- II степень – выделение молозива из сосков струей при пальпации;
- III степень – спонтанное постоянное выделение молозива из сосков.

Как уже упоминалось, наличие галактореи не всегда коррелирует с уровнем ПРЛ. В одних случаях, при высоком уровне ПРЛ возможно отсутствие галактореи, а в других – при нормальном уровне ПРЛ наблюдается галакторея без аменореи, либо при гиперпролактинемии и аменорее – отсутствие галактореи. Такое разнообразие клинических эффектов может быть связано с особенностями рецепторной чувствительности периферических клеток-мишеней к ПРЛ и/или гетерогенностью циркулирующего ПРЛ [15]. Поэтому галакторея не является диагностическим критерием гиперпролактинемии и может рассматриваться только в совокупности признаков. Отделяемое из грудных желез можно считать патологическим, если оно выявляется спустя три года после беременности [28].

В свою очередь, гиперпролактинемия вызывает также целый ряд метаболических нарушений. У больных с гиперпролактинемией отмечено прогрессивное уменьшение плотности костей за счет преобладания резорбции костной ткани, которое сопровождается болевым синдромом и приводит к развитию остеопороза. Причем выраженность этих симптомов ослабляется при нормализации уровней ПРЛ и содержания половых гормонов в сыворотке крови.

Выявлено также прямое стимулирующее действие ПРЛ на β-клетки поджелудочной железы. Проявляется это базальной гиперинсулинемией и нормогликемией, а на фоне глюкозотолерантного теста отмечается более выраженный по сравнению с нормой выброс инсулина и более значительное подавление секреции глюкагона. У 19% пациенток отмечается гиперхолестеринемия, у 15% – гипертриглицеридемия, а у около 40-60% пациенток с гиперпролактинемией – различной степени ожирение, что нередко сопровождается инсулинорезистентностью [16].

Продолжение на стр. 50.

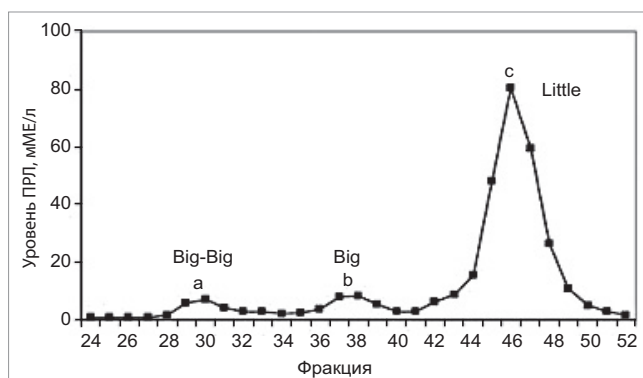


Рис. 2. Соотношение фракций ПРЛ в норме [21]

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. 48.

### Гиперпролактинемия и опухоли гипофиза

Аденома гипофиза является наиболее частой причиной гиперпролактинемии, и в большинстве случаев это пролактинома. По размерам аденомы гипофиза разделяют на микро- и макроаденомы. Микроаденомы имеют размеры до 10 мм в диаметре (чаще 2-3 мм), а макроаденомы — более 10 мм в диаметре.

Существуют гендерные отличия в частоте встречаемости пролактином. В 90% случаев больные с микропролактиномами — женщины, причем в возрасте от 20 до 50 лет. Макропролактиномы встречаются реже и в основном у мужчин. В возрасте после 50 лет гендерные отличия нивелируются [14].

В большинстве случаев причину пролактином выявить не удается. В этиологии макропролактином могут играть роль начало половой жизни (особенно раннее), беременность, роды, черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, психозомоциональное перенапряжение. Изредка пролактинома является следствием приема нейролептиков (ятрогенная). У девушек с пролактиномами наступление месячных несколько запаздывает (14-15 лет), а у каждой пятой отмечаются нерегулярные МЦ [26-27].

Однако не только пролактиномы могут быть причиной повышения уровня ПРЛ. В отличие от пролактином, инциденталомы (гормонально неактивная опухоль) сама по себе не обладает гормональной активностью. Однако у больных с гормонально неактивными аденомами также может наблюдаться повышение уровня ПРЛ. Полагают, что при сдавлении ножки гипофиза уменьшается поступление ДА, который подавляет продукцию ПРЛ. В таких случаях кроме ПРЛ может также повышаться содержание других гонадотропинов.

### Гиперпролактинемия и мастопатия

Учитывая тот факт, что пролактин вызывает активный рост эпителиальных клеток и повышает количество собственных и эстрогеновых рецепторов в грудной железе, гиперпролактинемия, особенно в сочетании с гиперэстрогенией, повышает риск и дисгормональных доброкачественных заболеваний (мастопатий), и даже рака грудных желез. По данным многих авторов (Бурдина Л.М., Наумкина Н.Г., 2000; Clark J.L., Nquyen P.L., Jaszsz W.B. et al., 2000) длительное повышенное содержание пролактина в сыворотке крови провоцирует гиперпластические процессы и жировую трансформацию паренхимы грудных желез, являясь одним из пусковых механизмов развития мастопатий. Несмотря на то что прямая патогенетическая роль гиперпролактинемии в развитии мастопатии до конца не уточнена, повышенный уровень пролактина в сыворотке крови уже свидетельствует о центральных гипоталамо-гипофизарных нарушениях в системе регуляции репродуктивной системы. И данная ситуация все же требует медикаментозной коррекции гиперпролактинемии с применением агонистов ДА, что, в свою очередь, благоприятно подействует и на течение мастопатии.

В нашей клинике накоплен многолетний опыт применения агонистов ДА для лечения дисгормональных доброкачественных заболеваний грудных желез у пациенток с галактореей и лабораторно доказанной гиперпролактинемией. Особенно актуальна коррекция уровня пролактина у пациенток с сочетанной дисгормональной патологией грудных желез, матки (миома) и патологией щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит с гипофункцией и высоким уровнем ТТГ), так как тиреоидные гормоны, как и эстрогены влияют на секрецию пролактина. Рецепторы пролактина обнаружены как в эндо-, так и в миометрии; матка наряду с лактотрофами гипофиза также является органом, способным синтезировать пролактин.

Именно у таких пациенток необходимо регулярно контролировать и корректировать уровень пролактина в сыворотке крови. При невысоких уровнях пролактина начинать можно с фитопрепаратов мягкого дофаминергического действия, которые не только эффективно снижают уровень пролактина, но и благодаря экстрактам других растений, входящих в их состав, положительно воздействуют на морфофункциональное состояние грудных желез в целом [28]. При выраженной

гиперпролактинемии предпочтение отдается высоко-селективным дофаминергическим третьему поколению (каберголин).

Исходя из нашего собственного опыта, эффективность применения каберголина для купирования болевого синдрома при мастопатии, обусловленной гиперпролактинемией, составляет 80-85% с наилучшими результатами у женщин репродуктивного возраста.

Курс лечения продолжается от 3 до 6 мес, доза каберголина подбирается индивидуально в зависимости от степени выраженности и темпов регрессирования гиперпролактинемии.

В настоящее время многими исследователями подтверждена эффективность сочетанного применения современных низкодозированных оральных контрацептивов с агонистами дофаминергических рецепторов, особенно у пациенток, нуждающихся в длительной контрацепции на фоне дисгормональных заболеваний грудных желез, индуцированной гиперпролактинемией. При этом необходимо подчеркнуть, что длительность каберголина после нормализации уровня пролактина должна составлять минимум 3-6 мес.

### Гиперпролактинемия и нарушение функции щитовидной железы

Считают, что тиреоидные гормоны ускоряют реакцию превращения диоксифенилаланина в ДА. Нарушение этой реакции при дефиците тиреоидных гормонов может быть одной из причин развития гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе [15]. У 40% пациенток с гипотиреозом обнаруживаются повышенные уровни ПРЛ или положительные пробы на стимуляцию его секреции. Наблюдения показали, что у больных с гипотиреозом повышение уровня ПРЛ очень часто происходит за счет его высокомолекулярных фракций [32].

Следует отметить, что длительно протекающий или неправильно корригируемый гипотиреоз может вызывать гипофизарную гиперплазию и имитировать клинические проявления опухоли гипофиза. Связано это со сдавлением гипофизарного стебля и нарушением поступления ДА из гипоталамуса, что приводит к потере контроля над секрецией пролактина. Лечение L-тироксина приводит к нормализации уровня ПРЛ и ТТГ, а также к уменьшению размеров гипофиза.

### Гиперпролактинемия и синдром поликистозных яичников

Существуют достаточно противоречивые данные о частоте гиперпролактинемии при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Частота такой патологии колеблется по оценкам различных исследователей от 13 до 80% [33]. Однако выявляемые показатели уровня ПРЛ в этих случаях, как правило, не очень высокие. Одни исследователи полагают, что возникновение гиперпролактинемии при СПКЯ связано с гиперэстрогенией и нарушением стероидогенеза, в связи с чем не отмечаются нарушения дофаминергической регуляции секреции ПРЛ. Другие исследователи считают, что гиперпролактинемия относится к числу основных факторов, лежащих в основе патогенеза СПКЯ, и в качестве доводов приводят данные о том, что ПРЛ обладает прямым стимулирующим действием на β-клетки поджелудочной железы и принимает участие в возникновении резистентности к инсулину. Результатом инсулинорезистентности является гиперинсулинемия, играющая важную роль в синтезе андрогенов яичниками. Кроме того, избыток инсулина уменьшает образование в печени глобулина, связывающего половые стероиды, и способствует увеличению концентрации свободного биологического активного тестостерона. Полученные нами данные относительно содержания ПРЛ у женщин с СПКЯ, а также динамика клинических проявлений поликистоза при применении дофаминергических препаратов дает основание склоняться к последней гипотезе.

### Гиперпролактинемия и патология почек

Известно, что почки выводят около 25% ПРЛ. У пациенток с почечной недостаточностью может наблюдаться гиперпролактинемия, связанная со снижением экскреции ПРЛ почками и нарушением механизмов центральной регуляции его секреции. Среди находящихся на гемодиализе больных гиперпролактинемия встречается у 73-91% женщин и 25-57% мужчин. Секреция ПРЛ у этих пациентов увеличена приблизительно в три раза, что,

вероятно, обусловлено снижением способности ДА ингибировать секрецию ПРЛ, наличием в крови недиализированных факторов, конкурирующих с ДА за связывание с его рецептором на лактотрофах, или развитием пострецепторных нарушений [34]. Диализ не изменяет концентрацию ПРЛ, но трансплантация почек нормализует его показатели.

### Гиперпролактинемия при других заболеваниях

Среди причин, вызывающих умеренную гиперпролактинемию, называют цирроз печени. Чрезвычайно редко встречается эктопическая продукция ПРЛ, например бронхогенные раки и гипернефромы могут секретировать ПРЛ.

Выделяют также **идиопатическую гиперпролактинемию**, которая встречается крайне редко. Как правило, это пациенты с умеренной гиперпролактинемией (25-80 нг/мл; 500-1600 мМЕ/л), но без рентгенологических, КТ- и МРТ-признаков микроаденомы и/или гипоталамо-гипофизарной патологии. Диагноз устанавливают после исключения всех возможных физиологических и патологических причин, а также правильного биохимического обследования. Полагают, что подобные гиперпролактинемии связаны с повреждением гипоталамо-гипофизарной системы, которые не удается выявить. Кроме того, среди причин идиопатической гиперпролактинемии называют аутоиммунные нарушения, которые сопровождаются выработкой аутоантител к лактотрофам. Нередко под идиопатической гиперпролактинемией маскируется макропролактинемия. Высказываются предположения о том, что при отсутствии ингибирующего влияния ДА на секрецию ПРЛ первоначально происходит гиперплазия клеток, секретирующих ПРЛ, а затем — формирование микро- и макропролактиномы гипофиза [15].

Как уже упоминалось, гиперпролактинемия является одной из причин бесплодия у женщин как следствие ановуляторных циклов, первичной и вторичной аменореи, менометрорагии, недостаточности функции желтого тела (укорочение второй фазы МЦ). Как правило, при уровне ПРЛ выше 70 нг/мл (2100 мМЕ/л) наблюдается аменорея, бесплодие, гирсутизм. Однако такие нарушения могут возникать и при небольшом повышении уровня ПРЛ, что объясняется изменением индивидуальной чувствительности к ПРЛ [15]. Особая роль гиперпролактинемии в генезе бесплодия обусловлена прежде всего тем, что нарушение регуляции репродуктивной функции проявляется на различных сегментах гипоталамо-гипофизарной системы. Повышение уровня ПРЛ приводит к подавлению секреции гонадотропных рилизинг-гормонов и гонадотропинов, уменьшению частоты и амплитуды их выброса в кровь. Примечательно, что при отсутствии овуляции на фоне повышенного уровня ПРЛ нередко наблюдается снижение уровня эстрадиола, однако сохраняется нормальный уровень фолликулостимулирующего гормона и ЛГ. Исследования показали, что нарушение секреции ритма гонадотропных рилизинг-гормонов может быть главной причиной бесплодия при гиперпролактинемии [35]. Высказываются также предположения о том, что ПРЛ снижает чувствительность ткани яичников к действию гонадотропинов. Повышение уровня ПРЛ в фолликулярной жидкости, с одной стороны, вызывает угнетение фолликулогенеза, с другой — блокирование прогестероновых рецепторов к ЛГ в яичниках, и изменение его секреции гипофизом также нарушает процесс овуляции.

Гиперпролактинемия вызывает нарушение не только процессов фолликулогенеза, но и функции желтого тела. Только нормальные показатели ПРЛ способствуют развитию и нормальному функционированию желтого тела. Высокие или низкие уровни ПРЛ вызывают угнетение синтеза прогестерона в клетках гранулы. У пациенток с нарушением овуляторного цикла следует определять уровень ПРЛ в плазме крови во второй фазе МЦ, а также контролировать его уровень в период лечения агонистами ДА.

Исходя из современных взглядов на проблему гиперпролактинемии, использование агонистов ДА в лечении транзиторной гиперпролактинемии не рекомендуется. Но необходимо учитывать, что частые транзиторные повышения концентрации ПРЛ могут оказаться небезобидными для регуляции репродуктивной системы, поэтому их нельзя не принимать во внимание, особенно при наличии характерных жалоб и клиники [36]. Поэтому в схемы лечения рекомендуется включать фитопрепараты мягкого дофаминергического действия, седативную терапию и ноотропы [42-45].

Продолжение в следующем номере.