

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 № 4, 2012 г.

## 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 меньше трех дней после влагалищного исследования. Некоторые исследователи полагают, что на уровень ПРЛ влияет даже стрессовый фактор, связанный с венепункцией. 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 —

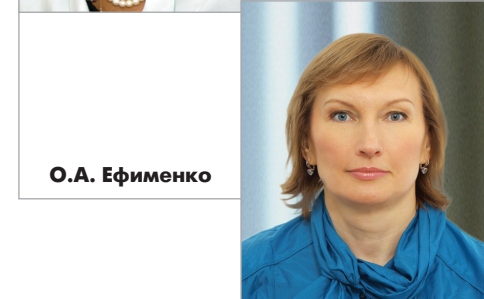
менингиома, краниофарингиома и др. В таких случаях при наличии макроаденомы (более чем 10 мм в диаметре) повышенные уровни ПРЛ (до 100-150 нг/мл и даже до 200 нг/мл или 2000-4000 мМЕ/л) могут быть обусловлены сжатием ножки гипофиза и нарушением механизмов обратной регуляции функции клеток, секретирующих 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. 48.

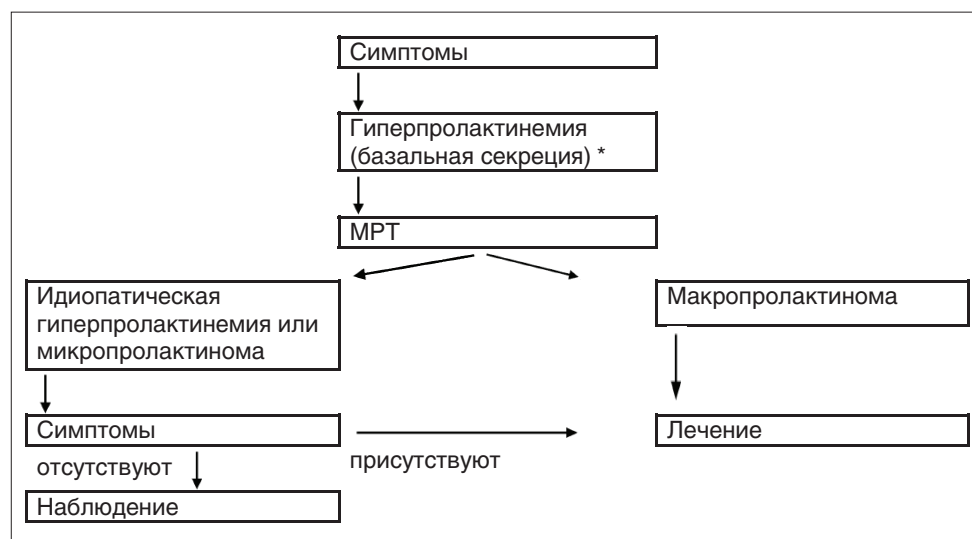


Рис. 3. Алгоритм диагностики пролактином [1]

\* 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., відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, г. Київ

## Гиперпролактинемия — симптом, синдром, диагноз

Продолжение. Начало на стр. 47.

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 позволят 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 женщине 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 возникать 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].

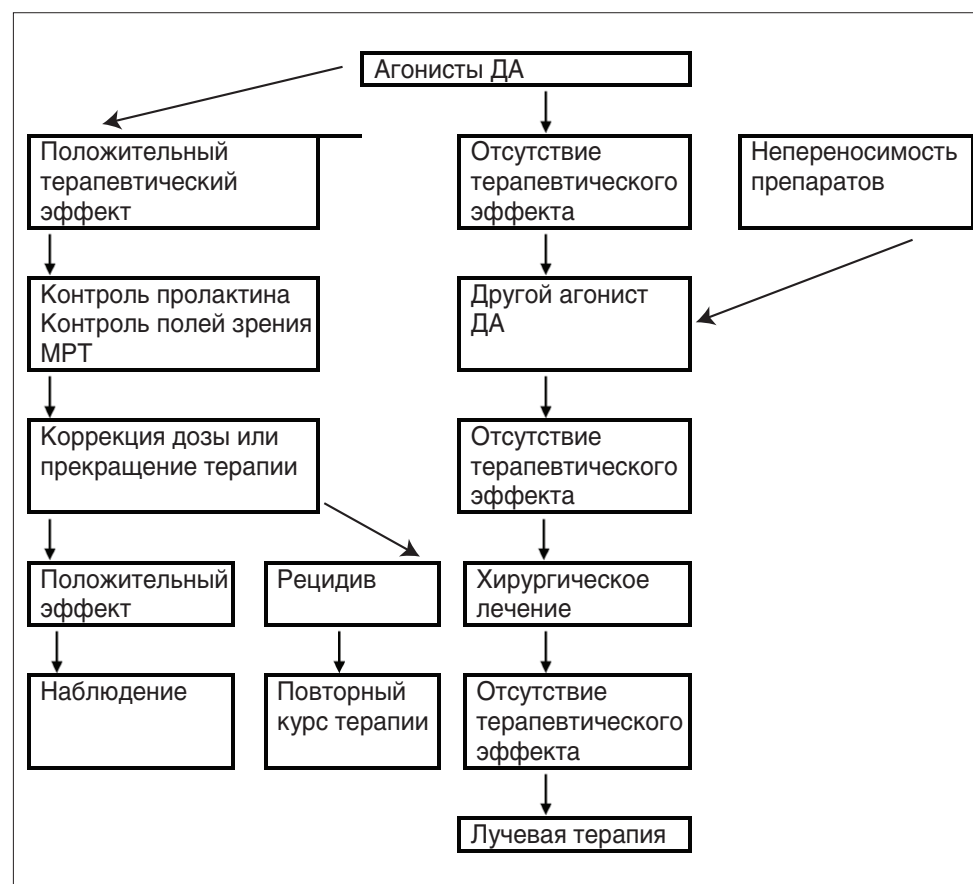


Рис. 4. Алгоритм лечения пролактиномы [1]



Наблюдение за больными с микроаденомами в течение 2 лет не подтвердило роста опухоли при приеме эстроген-гестагенных препаратов. В случае появления гиперпролактинемии или лакторее у женщины, принимающей гормональные контрацептивы, целесообразно провести МРТ и при отсутствии патологии можно не прерывать прием контрацептивов, дополнив терапию фитопрепаратами дофаминергического действия.

Признаки гиперпролактинемии (например, выделения из соска) могут появиться в связи с началом приема комбинированных оральных контрацептивов. Как правило, эти изменения носят функциональный характер, связанный с изменением секреции гонадотропинов, проходят самостоятельно после адаптации организма и не требуют прекращения приема контрацептива.

#### Ведение больных с гипотиреозом

У некоторых больных с первичным гипотиреозом может наблюдаться умеренная гиперпролактинемия. Сочетание гиперпролактинемии с гипотиреозом носит название синдрома Ван Вика-Росса-Геннеса. Неправильное ведение больных с гипотиреозом может послужить причиной гиперплазии гипофиза, которая может имитировать опухоль гипофиза. В этом случае терапия L-тироксином приведет к уменьшению размеров гипофиза и снижению уровня ТТГ, исчезновению симптомов гиперпролактинемии, прекращению лакторее, восстановлению менструальной функции и фертильности. С другой стороны, лечение тиреоидными гормонами не всегда приводит к снижению уровня ПРЛ, восстановлению менструальной функции, овуляций, исчезновению галакторее. Высказывается предположение, что гиперпролактинемия в этом случае связана с пролактиномой, и назначение агонистов ДА оправданно. В этой ситуации вполне логично проведение терапии тиреоидными гормонами, а при неэффективности или частичном улучшении состояния женщины следует рассмотреть вопрос о целесообразности параллельного проведения терапии агонистами ДА.

#### Ведение больных с поликистозом яичников

До настоящего времени нет единого мнения в тактике ведения больных, у которых поликистоз яичников сочетается с гиперпролактинемией. Связано это с тем, что поликистоз яичников является диагнозом исключения. Возникающая при поликистозе относительная гиперэстрогения может быть причиной гиперпролактинемии. В этом случае гиперпролактинемия вторична. Однако поликистоз может развиваться на фоне гиперпролактинемии, в этой ситуации гиперпролактинемия — основное заболевание, которое привело к возникновению поликистоза. В Роттердамском консенсусе было предложено проведение рутинного определения уровня ПРЛ у больных с гиперандрогенией для исключения гиперпролактинемии с предостережением о том, что при гиперандрогении показатели ПРЛ могут быть на уровне верхней границы нормы или несколько выше [40].

Французским консенсусом было сделано уточнение о том, что при поликистозе и персистирующей гиперпролактинемии с показателями ПРЛ, двукратно превышающими норму, после исключения макропролактинемии необходимо провести МРТ для исключения пролактиномы.

Вопрос о показаниях к назначению агонистов гонадотропинов при поликистозе яичников и гиперпролактинемии фактически так и остается открытым. Анализ литературы показал, что

при ведении больных с поликистозом и гиперпролактинемией большинство исследователей считают целесообразным назначение агонистов ДА. Исходя из нашего опыта, начинать следует с фитопрепаратов, обладающих мягким дофаминергическим действием [41-45].

#### Препараты для лечения гиперпролактинемии

Лекарственные средства, применяемые при лечении гиперпролактинемии и пролактином, представлены двумя группами:

1. Производные алкалоидов спорыньи (эрготиновые агонисты ДА):

- Препараты 2-бромо- $\alpha$ -эргокриптина (бромокриптина).
- Препараты 2-бромо- $\alpha$ -эргокриптина и 2-бромо- $\beta$ -эргокриптина мезилата.
- Препараты каберголина.

2. Производные трициклических бензогуанолинов (неэрготиновые агонисты ДА):

- Препараты хинаголида.

Кроме того, следует обратить внимание на фитопрепараты мягкого дофаминергического действия, которые с успехом применяются в гинекологической практике как в качестве монотерапии, так и в комплексном лечении эндокринной гинекологической патологии, сопровождающейся гиперпролактинемией.

Бромокриптин относится к препаратам первого поколения и длительное время применяется для лечения гиперпролактинемии. К его недостаткам можно отнести короткий период полувыведения, часто встречающиеся осложнения и высокий показатель резистентности к препарату при проведении терапии — от 6 до 18% [15].

При применении бромокриптина наиболее нередко приходится сталкиваться с ортостатической гипотонией, что может приводить к коллапсу. Кроме того, могут наблюдаться запоры, сонливость, головные боли, а в некоторых случаях отмечаются спутанность сознания, психомоторное возбуждение, галлюцинации, дискинезии, сухость во рту, судороги в ногах. Как правило, эти осложнения дозозависимы и при уменьшении дозы препарата наблюдается улучшение состояния пациентов.

Постепенное увеличение дозы обычно позволяет предотвратить побочные явления, поэтому лечение бромокриптином начинают с низких доз (0,625; 1,25 мг), лучше перед сном, чтобы предотвратить тошноту и ортостатическую гипотензию. В дальнейшем доза постепенно увеличивается на 0,625-1,25 мг каждые 3-4 дня или по мере адаптации организма, пока не будет достигнута необходимая доза в 2,5-7,5 мг/сут (дробно 2-3 раза в день во время еды). Доза подбирается индивидуально под контролем уровня ПРЛ и при необходимости увеличивается каждые 2 нед. Трансвагинальное назначение препарата исключает побочные действия, но возможно раздражение слизистой оболочки влагалища.

Хинаголид — неэрготиновый дофаминергический агонист, относится к классу октабензохинолинов. Обладает селективным воздействием в отношении  $D_2$ -рецепторов лактотрофов с незначительным антагонистическим действием в отношении  $\alpha_1$ -адренергических и серотониновых рецепторов. Биологическая активность хинаголида при пероральном введении примерно в 35 раз превышает таковую бромокриптина. Суточная доза препарата равна 50-150 мкг/сут. В течение первых трех дней хинаголид назначается по 25 мкг/сут, в последующие три дня — по 50 мкг/сут. С седьмого дня его суточная доза составляет 75 мкг/сут. При появлении побочных эффектов снижать дозировку или

отменять препарат не следует, поскольку большинство побочных эффектов самостоятельно исчезают через 1-3 суток. При их большой выраженности можно назначать периферические антагонисты ДА (например, домперидон). Их принимают несколько дней на фоне применения хинаголида, за 1 ч до приема последнего [15].

Каберголин является третьим поколением агонистов ДА. Оказывает прямое длительное стимулирующее воздействие на  $D_2$ -дофаминовые рецепторы лактотрофов клеток гипофиза. Длительно элиминируется из кровотока адреногипофиза. Оказывает мощное и пролонгированное ингибирующее воздействие на секрецию ПРЛ, что позволяет назначать его 1-3 раза в неделю. Хорошо переносится пациентами.

Опыт применения показал высокую его эффективность при лечении пролактином. Резистентность к каберголину встречается значительно реже, чем к другим агонистам ДА. При терапии каберголином рекомендуется раз в месяц определять уровень ПРЛ. Начальная доза препарата составляет 0,25 либо 0,5 мг/нед с последующим увеличением дозы на 0,5 мг в неделю с интервалами в 4 недели. Обычная терапевтическая доза равна 0,5-2,0 мг/нед. При назначении дозы 1 мг/нед и выше количество препарата следует разбивать на два или больше приемов в неделю в зависимости от его переносимости.

Таким образом, на сегодняшний день существуют современные методики диагностики и алгоритмы лечения синдрома гиперпролактинемии, как изолированного, так и в сочетании с различными заболеваниями эндокринной и репродуктивной системы. Применение этих знаний на практике позволит, на наш взгляд, достигнуть более полного взаимопонимания среди специалистов разных специальностей и заметно улучшит качество лечения пациентов с симптомами гиперпролактинемии.

#### Литература

1. 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.
2. 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.
3. 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): 273-288.
4. Bachelot N. Binart Reproductive role of prolactin Reproduction (2007) 133, 361-369.
5. Rodrigues Goulart H., Arthuso Fdos S., Capone M.V., de Oliveira T.L., Bartolini P., Soares C.R. J Biomed Biotechnol. 2010; 2010: 405-872.
6. Heller S.R., Rodrigues Goulart H., Arthuso F.S., Oliveira T.L., Bartolini P., Soares C.R. J Biotechnol. 2010 Feb 15; 145(4): 334-340.
7. Egli M., Leeners B., and Tillmann H.C. Kruger. Prolactin secretion patterns: basic mechanisms and clinical implications for reproduction. Reproduction (2010); 140, 643-654.
8. Clapp C., Thebault S., Jeziorski M.C. Peptide Hormone Regulation of Angiogenesis, Physiol Rev 89: 1177-1215, 2009.
9. Архипкина Т.Л., Любимова Л.П., Каленик Е.И. Роль пролактина в формировании нарушений углеводного обмена у больных с синдромом поликистозных яичников // Проблемы эндокринной патологии. — 2010. — № 1. — С. 38-44.
10. Grattan D.R. and Kokay I.C. Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone. Journal of Neuroendocrinology. 2008, 20, 752-763.
11. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. Physiol Rev. 2000; 80: 4: 1523-1631.
12. Уварова Е.В., Болдырева Н.В. Возможности негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых женщин // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 1. — С. 1-7.
13. Романцова Т.И., Мельниченко Г.А., Черногоров В.А. Проблемы диагностики гиперпролактинемических состояний // Гинекология. — 1999. — Т. 1, № 2. — С. 2-8.
14. Mancini T., Felipe F. Casanueva, Giustina A. Hyperprolactinemia and Prolactinomas. Hyperprolactinemia. End Metab Clin N. Am. 37 (2008): 67-99.
15. Пилизудина И.А., Пилизудина З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 416 с.
16. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей. — М., 2007. — 56 с.
17. Tennekoon K.H. and Lenton E.A. Early evening prolactin rise in women with regular cycles J. Reprod. Fertil. 73 (1985): 523-527.
18. Балаболкин М.И. Эндокринология. — Универсум паблишинг, 1998. — 416 с.
19. Надь Ю.Г. Гормональная заместительная терапия при гипопролактинемии // Гинекология, 2010. — Т. 11. — С. 19-26.
20. Fahie-Wilson M. Macroprolactin a Common Cause of Interference in Immunoassays for Serum Prolactin // Clinical Laboratory News: Macroprolactin. 2007: Volume 33, Number 5, p. 10-12.
21. Beltran L., Fahie-Wilson M.N., McKenna T.J., Kavanagh L., Smith T.P. Serum total prolactin and monomeric prolactin reference intervals determined by precipitation with polyethylene glycol: evaluation and validation on common immunoassay platforms. Clin. Chem. 2008 Oct; 54 (10): 1673-1681.
22. Richa V., Rahul G., Sarika A. Macroprolactin; A Frequent Cause of Misdiagnosed Hyperprolactinemia in Clinical Practice J Reprod Infertil. 2010; 11 (3): 161-167.
23. Mounier C., Trouillas J., Claustrat B., Duthel R., Estour B. Macroprolactinaemia associated with prolactin adenoma Human Reproduction 2003; Vol.18, No.4, p. 853-857.
24. Khandwala, Hasnain M. Macroprolactinemia in a Patient with Infertility and Hyperprolactinemia. Southern Medical Journal, 2006: Volume 99, Issue 11, p. 1282-1284.
25. Дзеранова Л.К., Табеева К.И. Успехи, проблемы и перспективы изучения пролактина // Российский химический журнал. — 2005. — Т. XLIX, № 1. — С. 84-93.
26. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Под ред. А.Ш. Зайчик. Эндокринология подростков. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. — 384 с.
27. Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии // Гинекология, 2004. — Т. 6, № 6. — С. 320-323.
28. Татарчук Т.Ф., Гуныков С.В., Ефименко О.А. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии // Репродуктивная эндокринология, 2012, № 1(3). — С. 26-46.
29. Шилин Д.Е. Синдром гиперпролактинемии в детском и подростковом возрасте // Актуальные проблемы нейроэндокринологии: III Всерос. науч.-практ. конф. — М., 2003. — 214 с.
30. Цветкова Н.И. Патологическая гиперпролактинемия у детей и подростков: акушерские, перинатальные, неврологические и соматические факторы риска // Актуальные проблемы современной эндокринологии. Материалы IV Всерос. конгр. эндокринол. — СПб., 2001. — С. 651.
31. Делов И.И., Делов В.И. Биоритмы гормонов. Эндокринология подростков. — М.: Медицина, 1992. — 255 с.
32. Гончаров Н.П., Добрачева А.Д., Колесникова Г.С., Дзеранова Л.К. Проблемы гормональной диагностики гиперпролактинемии: частота встречаемости биологически неактивного пролактина у больных с гиперпролактинемией и гипотиреозом // Андрология и генитальная хирургия. — 2005. — № 3. — С. 34-39.
33. Filho R.B., Domingues L., Naves L. et al. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. Gynecol. Endocrinol. 2007; Vol. 23, № 5, 267-272.
34. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение // Consilium-Medicum. — 2001. — № 11, Т. 3.
35. Grattan D.R. and Kokay I.C. Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone. Journal of Neuroendocrinology. 20 (6): 752-763.
36. Малярская М.М. Роль гиперпролактинемии в генезе женского бесплодия. — М., 2005. — 59 с.
37. 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.
38. Hattori N. Macroprolactinemia: a New Cause of Hyperprolactinemia. J Pharmacol Sci. 2003 Jul; 92(3): 171-177.
39. Christin-Maitre S., Delemer B., Touraine P. et al. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy Ann Endocrinol (Paris). Jun 2007; 68(2-3): 106-112.
40. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 19: 41-47.
41. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Современные подходы к лечению постменопаузального остеопороза // Здоровье женщины. — 2011. — № 6 (62). — С. 18-22.
42. Татарчук Т.Ф. Эндокринология в лечении циклической мастодии у женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез // Здоровье женщины. — 2010. — № 5 (51). — С. 58-61.
43. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Ласачко С.А. Лечить нельзя ждть. Как правильно расставить запяты в случае гиперпролактинемии? // Здоровья Украины. — 2010. — № 3 (14). — С. 62-64.
44. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Современный менеджмент гиперпролактинемии // Здоровье женщины. — 2009. — № 9 (45). — С. 33-37.
45. Татарчук Т.Ф., Венцковская И.Б., Ефименко О.А. Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2007. — № 1 (7). — С. 40-48.
46. Colao A. et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. Clinical Endocrinology. (2008); 68, 66-71.
47. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П., Ефименко О.А., Косей Н.В. Мастодия в структуре предменструальных нарушений // Здоровье женщины. — 2006. — № 1 (25). — С. 116-118.
48. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Роль гиперпролактинемии в становлении и реализации репродуктивной функции // Международный эндокринологический журнал. — 2010. — № 3 (27).